

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Diagnostik und Therapie der kutanen Androgenisierung im klimakterischen Übergang sowie in der Peri- und Postmenopause: Hirsutismus und Alopezie

F. Geithövel

RUBRIKEN

Intrauterine hormonelle Kontrazeption

T. Römer

Erfahrungen mit der neuen sichtbar gemachten Verankerungstechnik für rahmenlose IUD/IUS

D. Wildemeersch, A. Pett, S. Jandi, M. Vrijens, W. Albrecht

**Neue Fortbildungsreihe: Moderne Kontrazeption in jedem Lebensalter
Langzeitkontrazeption ohne tägliche Anwendung und mit Reversibilität**

D. M. Gruber

News-Screen

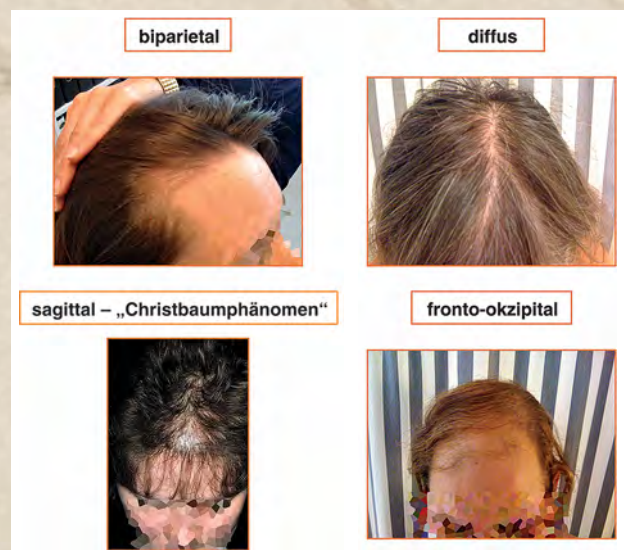
First to know

Konsensuspapier

Pharma-News

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopausegesellschaft**



www.kup.at/gynaekologie

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Member of the



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

Jetzt noch
einfacher!

Mehr Lebendgeburten als rFSH.¹

Noch einfacher für Ihre Patientinnen – mit 600 IE oder 1200 IE!

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

Fachkurzinformation siehe Seite 22



Menopur®
menotropin

A balanced choice

FERRING

ARZNEIMITTEL

MEDICINE ON THE BODY'S OWN TERMS

Inhalt

Editorial	5
F. Fischl	
DIAGNOSTIK & THERAPIE	
Diagnostik und Therapie der kutanen Androgenisierung im klimakterischen Übergang sowie in der Peri- und Postmenopause: Hirsutismus und Alopezie	6
F. Geithövel	
RUBRIKEN	
Aktuelles: Intrauterine hormonelle Kontrazeption	16
T. Römer	
Aktuelles: Erfahrungen mit der neuen sichtbar gemachten Verankerungstechnik für rahmenlose IUD/IUS	23
D. Wildemeersch, A. Pett, S. Jandi, M. Vrijens, W. Albrecht	
Neue Fortbildungsreihe: Moderne Kontrazeption in jedem Lebensalter Langzeitkontrazeption ohne tägliche Anwendung und mit Reversibilität	27
D. M. Gruber	
News-Screen Assistierte Reproduktion	30
K. Walch	
News-Screen Menopause	32
P. Frigo	
First to know	34
P. Stute	
Österreichische Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie Uterus myomatosus und Frauengesundheit – Konsensuspapier und Drug Statement	36
Terminkalender	42
Pharma-News	43
Impressum	46

Titelbild: Alopecia androgenetica: Beispiele; Abb. 3 aus F. Geithövel: Diagnostik und Therapie der kutanen Androgenisierung im klimakterischen Übergang sowie in der Peri- und Postmenopause: Hirsutismus und Alopezie; S. 8.

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

Herausgeber:

F. Fischl u. H. Kölbl, Wien (Editors in Chief)
P. Stute, Bern

Editorial Board:

D. Bettelheim, Wien	A. D. Ebert, Berlin	S. Ginter, Luxemburg	M. Metka, Wien	H. R. Tinneberg, Gießen
J. Bitzer, Basel	D. Foth, Köln	J. C. Huber, Wien	A. O. Mück, Tübingen	K. Walch, Wien
C. Dadak, Wien	G. Freude, Wien	J. Keckstein, Villach	W. Rossmann, Karlsruhe	R. Wenzl, Wien
Ch. De Geyter, Basel	L. K. Fuith, Eisenstadt			

Das e-JOURNAL – immer dabei!

Finden Sie die komplette aktuelle Ausgabe
in einer Datei zum Download und Abspeichern:

www.kup.at/download/gynaekologie

(Passwort, Benutzername: gynaekologie)

oder bestellen Sie Ihr Online-Abo:

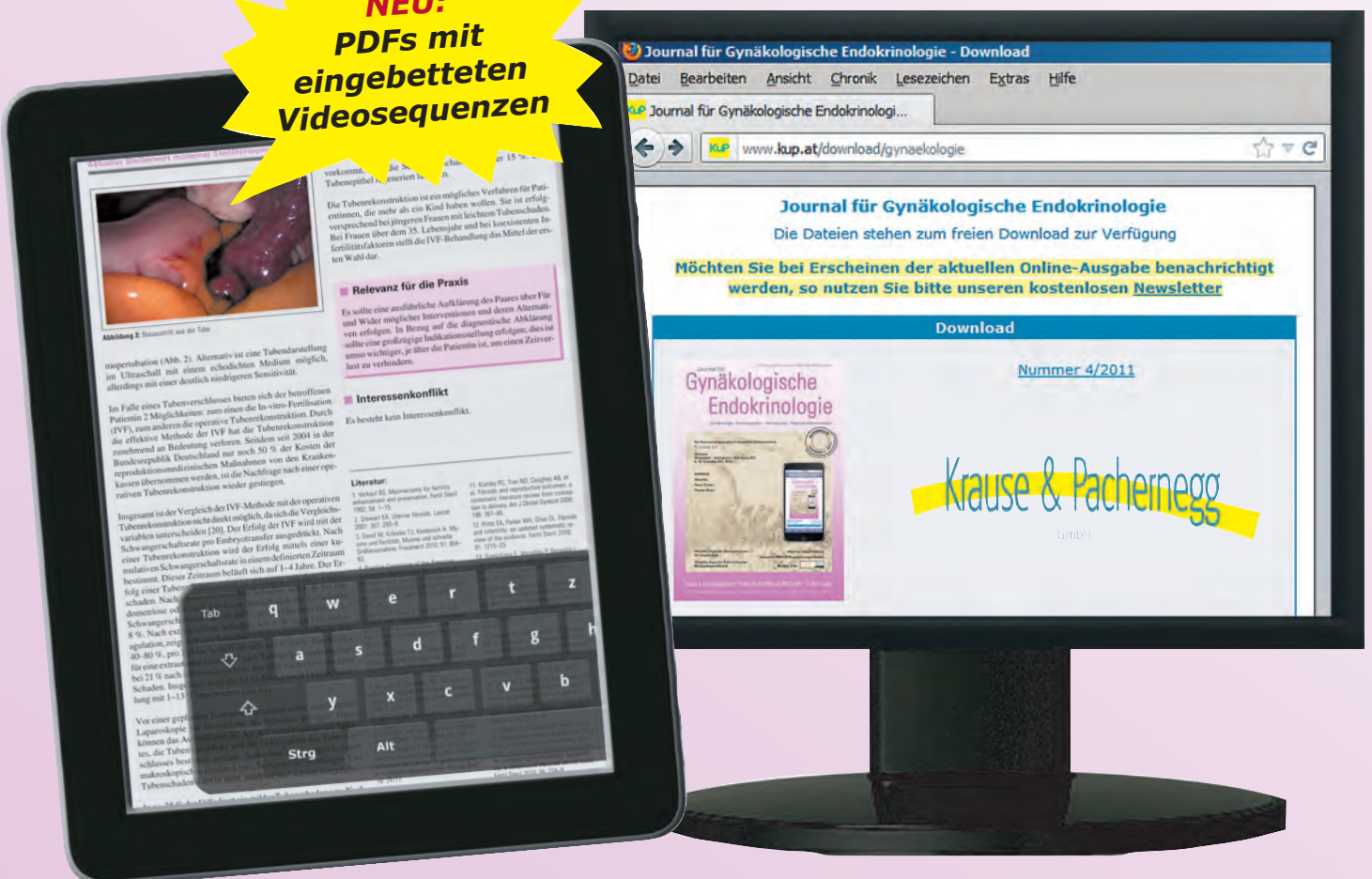
<http://www.kup.at/gratis-abo.html>

Achtung Aktion:

Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!

(Die Lieferung umfasst die jeweilige aktuelle Ausgabe der gewählten Journale. Außerhalb dieses beschriebenen Angebots sind keine Lieferungen möglich.)

**NEU:
PDFs mit
eingebetteten
Videosequenzen**



Krause & Pachernegg

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Sie halten bereits die letzte heurige Ausgabe des *Journals für Gynäkologische Endokrinologie* in Ihren Händen. Im letzten Jahresdrittel gibt es interessante Neuigkeiten unser Fach, aber auch das Journal betreffend. Natürlich sollen aber auch wieder interessante Beiträge Ihre Neugierde wecken.

Prof. DDr. h.c. Heinz Kölbl, über viele Jahre Ordinarius, zuerst an der Universitäts-Frauenklinik Halle an der Saale und zuletzt über 8 Jahre ärztlicher Direktor und Ordinarius der Frauenklinik an der Universitätsmedizin Mainz, hat mit 1. Oktober die Nachfolge von **Prof. Dr. Sepp Leodolter** an der Medizinischen Universität Wien angetreten und die Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde als Leiter übernommen. Es ist sowohl für die Medizinische Universität Wien wie auch für die Frauenheilkunde ein großer Gewinn, Prof. Kölbl, der zu den international renommiertesten Frauenärzten zählt, nach Wien zurückzuholen, wo letztendlich seine außergewöhnliche Karriere ihren Ausgang genommen hatte. Wir wünschen ihm viel Erfolg in seiner neuen Tätigkeit!

Passend zu diesen klinischen Veränderungen möchte der Verlag dieses Journal für die Zukunft auf eine breitere fachliche Basis stellen und die Thematiken ausweiten. Dies bedingt auch Änderungen in der Redaktion und im wissenschaftlichen Beirat. So wird Prof. Kölbl als Chefredakteur zusammen mit mir als Herausgeber für den inhaltlichen Teil verantwortlich sein und zusätzliche Schwerpunkte einbringen. Junge Kollegen und Kolleginnen aus dem Gebiet des Ultraschalls, der allgemeinen Gynäkologie und Onkologie sowie der gynäkologischen Endokrinologie werden in Zukunft den wissenschaftlichen Beirat verstärken, aber auch entsprechende Beiträge aus ihren speziellen Fachbereichen schreiben. Es handelt sich um die Kollegen **Prof. Dr. Christian Dadak** für die allgemeine Gynäkologie und Onkologie sowie **Prof. Dr. Dieter Bettelheim** für die Pränataldiagnostik. Weiters wird Frau **Prof. Dr. Katharina Walch** das Team im Bereich Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin verstärken. Wir haben uns für das kommende Jahr einiges vorgenommen, um Ihnen Neues und Wissenswertes breit gestreut zu bieten und Sie fachlich stets am Laufenden zu halten.

In dieser Ausgabe finden Sie von **Prof. Dr. Franz Geisthövel** einen Beitrag über „Diagnostik und Therapie der kutanen Androgenisierung im klimakterischen Übergang sowie in der Peri- und Postmenopause: Hirsutismus und Alopezie“ – ein nicht allzu seltenes Problem in der täglichen Praxis. Der Autor setzt sich eingehend mit dem klinischen Bild, der sinnvollen Diagnostik und den Therapiemöglichkeiten auseinander.

Prof. Dr. Thomas Römer beschäftigt sich in seinem Beitrag „Intrauterine hormonelle Kontrazeption“ mit der seit 1990 bekannten und 1997 in Deutschland eingeführten Hormonspirale, deren Applikationsadapter neuerlich verbessert wurde. Da sie nun bereits rund 20 Jahre am Markt ist, gibt es auch international entsprechende Studienlangzeitergebnisse, die vom Autor präsentiert und diskutiert werden.

Dr. Dirk Wildemeersch et al. bringen in ihrem Artikel „Erfahrungen mit der neuen sichtbar gemachten Verankerungstechnik für rahmenlose IUD/IUS“ die Evaluierung neuer Ergebnisse eines seit 20 Jahren bekannten rahmenlosen Kupfer-IUD mit neuer Verankerungstechnik, das in den letzten Jahren auch bei uns zunehmend häufiger verwendet wird.

Verschiedene interessante Beiträge zu aktueller Literatur und neuesten Studien, der zweite Teil der Serie „Moderne Kontrazeption“, Pharma-News sowie ein Kongresskalender mit Ausblick auf das kommende Jahr runden das Bild dieser Ausgabe in gewohnter Weise ab.

Zum Schluss möchte ich Ihnen im Namen des Verlages und der Redaktion die besten Wünsche für die bevorstehenden Feiertage und alles Gute für 2013 übermitteln!

Ihr

Franz Fischl,
Herausgeber



Diagnostik und Therapie der kutanen Androgenisierung im klimakterischen Übergang sowie in der Peri- und Postmenopause: Hirsutismus und Alopezie

F. Geithövel

Kurzfassung: Die weibliche Androgenisierung umfasst ein weites Spektrum an heterogenen Dysfunktionen und Erkrankungen. Um die Therapieprinzipien des Hirsutismus sowie der Alopecia androgenetica während des klimakterischen Übergangs („menopausal transition“ [MT]) und der Peri-/Postmenopause zu erfassen, ist es sinnvoll, sich auf eine Gruppe von androgenisierten Patientinnen zu beschränken, bei der die Haut pathogenetisch im Fokus liegt. Solch eine klar definierte Patientengruppe, die „funktionell kutane Androgenisierung“ (FCA), kann meist schon über die Diagnostikebene 1 (Screening-Ebene) unseres Klassifikations-Algorithmus diagnostiziert werden. Der Ferriman-Gallwey-Index bzw. eine modifizierte Sinclair-Scale dienen zur Gradeinteilung von Hirsutismus bzw. Alopezie. Die ausgeprägte endokrine Dynamik während der MT ist hormon-diagnostisch zu beachten. Wachsepilation und Lasertherapie sind vielfältig eingesetzte topisch-mechanische bzw. -physikalische Therapieverfahren. Eine topische Behandlung des Hirsutismus kann auch mit Eflornithin-Creme durchgeführt werden, die den Effekt einer Lasertherapie unterstützt. Minoxidil-Lösung gilt als Mittel der ersten Wahl bei der topischen Therapie der Alopecia androgenetica. Steroidale Präparate, welche aus der kontrazeptiven Kombination von Ethinylestradiol und antiandrogenen Gestagenen (AA) bestehen, sind therapeutische Prinzipien bei androgenisierten Patientinnen in der MT, sie sind hingegen in der Postmenopause kontraindiziert. Die orale Einnahme von Spironolacton

und/oder Finasterid, beides nicht-steroidale Antiandrogene, ist während der MT unter sicherer Kontrazeption und jene von Spironolacton für die Alopezie in der Postmenopause gut geeignet. Die Einnahme von Kombinationspräparaten, welche die nicht-kontrazeptiven natürlichen Östrogene und AA enthalten, sind für die Behandlung der FCA bei Patientinnen indiziert, die zusätzlich unter klimakterischen und peri-/postmenopausalen Störungen leiden. Steroidale Kombinationspräparate mit dem AA Dienogest sollten bevorzugt werden.

Schlüsselwörter: kutane Androgenisierung, Hirsutismus, Alopecia androgenetica, Diagnostik, Therapie

Abstract: Diagnosis and Therapy of Cutaneous Androgenisation in the Menopausal Transition and the Peri-/Postmenopause: Hirsutism and Alopecia Androgenetica. Female androgenisation comprises a wide spectrum of heterogeneous dysfunctions and disorders. In order to determine the therapeutic principles of hirsutism and alopecia androgenetica during menopausal transition (MT) and peri-/postmenopause, it is reasonable to confine oneself on a group of androgenised patients among which the skin is pathogenetical in the focus of the referred dysfunction by using our systematically classifying strategy. Such a patient group is classified as „functional cutaneous androgenisation“ (FCA). Group FCA is diagnosed via diagnostic level I (screening level) of our classifying algorithm in

most cases. Ferriman Gallwey Index and a modified Sinclair Scale are used for grading of hirsutism and alopecia androgenetica, respectively. Dynamic endocrine alterations during MT have to be taken into account regarding hormonal diagnostics. Waxing and laser therapy are frequently used as mechanic and physical therapeutic regimens of hirsutism. Topic treatment of hirsutism is also successfully performed by eflornithine cream, which may additionally support the effect of laser therapy. Minoxidil solution is found to be the first-line therapy for topic treatment of alopecia androgenetica. Steroidal compounds containing the contraceptive combination of ethinylestradiol (EE) and antiandrogen gestagens (AA) are sufficient therapeutic principles in androgenized patients during MT, they are contraindicated in postmenopause. The oral use of spironolactone (S) and/or finasteride, both non-steroidal antiandrogens, is an appropriate systemic therapeutic tool under safe contraceptive control during MT; spironolactone is sufficient for the treatment of alopecia in menopausal women. The use of compounds containing non-contraceptive natural estrogens and AA is indicated for the treatment of FCA only in patients suffering additionally from climacteric and peri-/postmenopausal discomforts. Compounds containing dienogest might be preferred. **J Gynäkol Endokrinol 2012; 22 (4): 6–15.**

Key words: cutaneous androgenisation, hirsutism, alopecia androgenetica, diagnostics, therapy

Einleitung

Die Androgenisierung der Frau spiegelt ein höchst komplexes Geflecht heterogener Dysfunktionen wider. Die sich evolutionär entwickelnden Aufgaben der Haut und des „Haarkleides“ beim Menschen [1] tragen einen wesentlichen Anteil an dieser vorgegebenen Vielschichtigkeit. Als prädominant beteiligte Organe oder Organbereiche der weiblichen Androgenisierung sind Hypophyse, Haut, Fettgewebe, Leber, Pankreas, Nebennierenrinden und Ovarien zu nennen. Infolge erheblicher Mängel im Hinblick auf Definitionen und Differenzialdiagnose zur Androgenisierung der Frau in der einschlägigen Literatur [2] hat unsere Arbeitsgruppe eine neue Nomenklatur und Klassifi-

kation, die einem klar stratifizierten Algorithmus (Abb. 1) folgt, entwickelt [3]. Auf der Diagnostikebene I, der Screening-Ebene, gilt es zu erfassen, ob überhaupt eine Androgenisierung nachzuweisen ist, und wenn dies der Fall ist, sollte eine grobe Differenzierung dahingehend vorgenommen werden, ob eine kutane

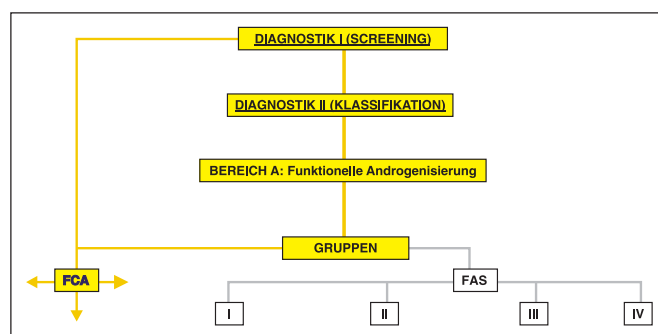


Abbildung 1: Algorithmus zur Klassifikation der weiblichen Androgenisierung. FCA: funktionell kutane Androgenisierung; FAS: funktionell androgenisierendes Syndrom. Mod. nach [3].

Aus dem Centrum für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF), Freiburg i. Br., Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Franz Geithövel, Centrum für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF), D-79098 Freiburg i. Br., Bismarckallee 7f; E-Mail: geithoevel@t-online.de

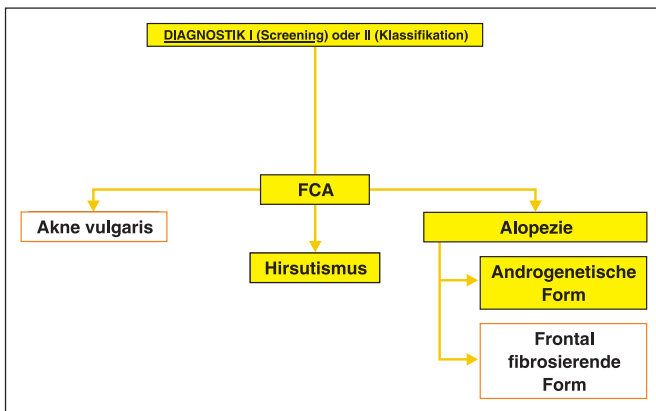


Abbildung 2: Sub-Algorithmus zur Klassifikation der funktionell kutanen Androgenisierung (FCA).

und/oder biochemische Androgenisierung vorliegt. Wenn eine tumoröse bzw. pharmakologische Androgenisierung soweit ausgeschlossen ist, besteht eine funktionelle Androgenisierung (FA; Bereich A), welche die mit Abstand häufigste Form dieses Störkomplexes darstellt. Finden sich auf der Diagnostikebene I z. B. pathologische Serum-Hormonwerte oder bestehen sonstige spezifische Fragestellungen (hier nicht aufgelistet), werden i. S. eines festgelegten Algorithmus mit der darauf folgenden Diagnostikebene II, der Klassifikationsebene, organofokussiert 5 Gruppen unterschieden: die funktionell kutane Androgenisierung (FCA: Haut) und das funktionell androgenisierende Syndrom (FAS) I–IV: FAS I (Ovar), FAS II (Nebennierenrinde), FAS III (Multi-Organ-Syndrom) sowie FAS IV (residuale Formen der FA). Bei der hier zu bearbeitenden Fragestellung wird ausschließlich die Gruppe FCA (pathogenetische Faktoren: kutaner Androgenrezeptor, 5 α -Reduktase und/oder zahlreiche weitere intrakutane Mediatoren) als Modell behandelt, also diejenige Gruppe der FA, bei der dominant eine Funktionsstörung der Haut anzunehmen ist. Die FA-Gruppe „FCA“ dürfte auch die häufigste Form der Androgenisierung im klimakterischen Übergang und in der Peri-/Postmenopause sein.

Die Gruppe FCA wird konsekutiv weiter in die Akne vulgaris, den Hirsutismus und die Alopecia androgenetica (die Seborrhö wird der Akne vulgaris zugeordnet; Abb. 2) unterteilt. Im Folgenden werden lediglich die letzteren beiden Störformen behandelt; eine Sonderform der Alopezie, nämlich die frontal fibrosierende Form [4], die typischerweise in der Postmenopause angetroffen wird, ist ebenfalls ausgespart worden, zumal diese als therapierefraktär gilt.

■ Einteilung der Schweregrade von Hirsutismus und Alopecia androgenetica

Der Schweregrad des Hirsutismus wird mit dem Ferriman-Gallwey-Score (FGS) ermittelt [5]. Anhand des Ferriman-Gallwey-Evaluationsbogens [6] werden 9 Prädispositionsareale mit den Schweregrad-Punkten 0–4 bewertet, sodass in Summe 0–36 Punkte erreicht werden können. In unserer Arbeitsgruppe sprechen wir vom Hirsutismus ab der Punktschwellenwert 4, da unserer Erfahrung nach ab diesem Schweregrad ein deutlicher Leidensdruck aufzutreten scheint. Die milde (Hirsutismus I°), die moderate (II°) bzw. die schwere Form (III°) umfassen die Punktschwellenwerte 4–15, 16–25 bzw. 26–36. Das Ergebnis des FGS sollte

vor und unter der Behandlung, dabei möglichst auch fotografisch, dokumentiert werden. Bei der Erstuntersuchung muss berücksichtigt werden, dass die Patientin häufig schon selbst topische Maßnahmen (z. B. Epilieren oder Rasieren) vornimmt, die dann lediglich eine gröbere Abschätzung des FGS zulassen.

Von Alopezie spricht man, wenn > 150 Haare/Tag ausfallen. Ist allerdings der Haarbestand schon deutlich reduziert, kann die Anzahl der ausfallenden Haare pro Tag auch zurückgehen. Die androgenetische Form der Alopezie ist sowohl durch biparietalen oder diffusen Haarverlust als auch durch sagittal-dreieckförmige Verminderung des Kopfhhaarwuchses (Basis im Frontalbereich, Spitze im Hinterhauptbereich) mit zweigartigen Ausdünnungen (sog. „Christbaumphänomen“) charakterisiert (Abb. 3). Darüber hinaus treten auch ausgeprägte, fronto-okzipitale, breitflächige Ausdünnungen des Haarwachstums (Abb. 3) auf, die unserer Erfahrung nach vor allem mit schwerer Hyperinsulinämie assoziiert sind, einer pathogenetischen Form der Alopezie, die – wie oben bereits gesagt – hier nicht behandelt werden soll.

Die Alopecia androgenetica wird in unserer Arbeitsgruppe mit einer modifizierten Sinclair-Scale [7] in 5 Grade eingeteilt. Bei der Sinclair-Scale werden die biparietalen Ausbuchtungen nicht miteinbezogen, in unserer Modifikation wird eine angedeutete bzw. eine deutliche biparietale Ausdünnung des Haarwuchses für sich selbst dem Grad 1 bzw. dem Grad 2 zugeordnet (Abb. 3). Zu erwähnen ist, dass der Grad 1 bei allen peripuberalen Mädchen, indessen nur mehr bei 45 % der Frauen jenseits des 80. Lebensjahres zu erfassen ist. Daraus kann geschlossen werden, dass die Alopecia androgenetica der postmenopausalen Frau einen physiologischen, atrophisch-degenerativen Altersprozess darstellt, Hinweis gebend darauf, dass endokrine Einflüsse mit zunehmendem Alter nach und nach in den Hintergrund treten (vgl. auch weiter unten).

■ Besonderheiten der endokrinen Diagnostik in der peri-/postmenopausalen Phase

Der Übergang vom Ende der reproduktiven Phase bis hin zur Postmenopause, also die Wechseljahre (Klimakterium, menopausaler Übergang, „menopausal transition“), streckt sich meist über viele Jahre, manchmal bis zu einer Dekadenlänge hin. Bei regelmäßigem Zyklus in der reproduktiven Phase findet sich ein mittzyklischer FSH-Peak, der quantitativ das Ausmaß des LH-Peaks deutlich unterschreitet. Im Verlauf des menopausalen Übergangs entwickelt sich eine quantitative Angleichung der beiden Gonadotropin-Peaks infolge einer stetig zunehmenden Anhebung des FSH. Im weiteren Verlauf überwiegt dann das FSH, die Ovulation bleibt aus (Anovulation) und letztendlich stellt sich eine hypergonadotrope Amenorrhö ein. Der klimakterische FSH-Anstieg erfolgt allerdings nicht abrupt, sondern in Form eines „Sägeblatt“-artigen Anstiegs, während dessen FSH-Peaks, wenn kein aktiver Follikel zur Verfügung steht, und FSH-Dips, wenn ein aktiver Follikel die Hypophyse supprimiert, in unregelmäßigen Mustern abwechseln [8] – komplementär-invers zu den vom Ovar sezernierten Östradiolspiegeln. Erst wenn eine vollständige Depletion des ovariellen Follikelapparates stattgefunden hat, ergibt sich ein stabil-hoher FSH-Tonus in der Postmenopause. Auf zahlreiche weitere endokrin-funktionelle Spielarten des Klimakteriums kann hier

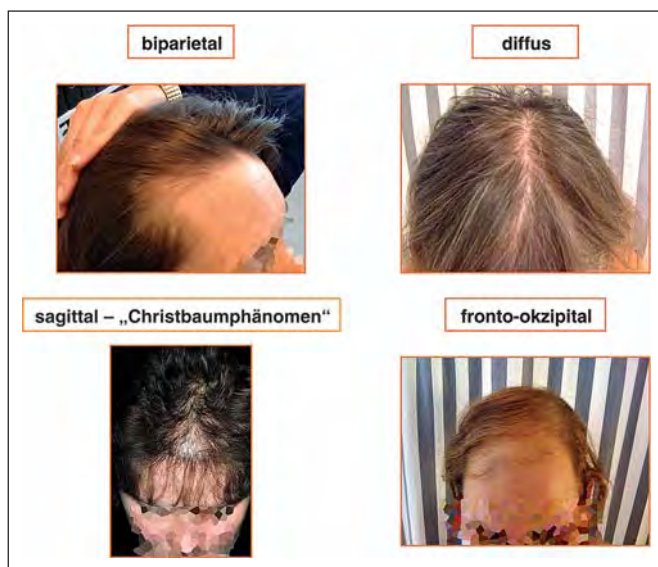


Abbildung 3: Alopecia androgenetica: Beispiele.

nicht weiter eingegangen werden. Lediglich sollte an dieser Stelle hervorgehoben werden, dass die Rate an spontanen Schwangerschaften mit zunehmendem Versagen der Ovarialfunktion abnimmt, andererseits eine 100%ige Voraussage bezüglich eines Ovulationsereignisses im klimakterischen Übergang – wegen der besagten endokrinen Dynamik – nicht möglich ist. Daher müssen in dieser Lebensphase der Frau immer auch Kontrazeption und Kontraindikationen im Hinblick auf eine mögliche Schwangerschaft Berücksichtigung finden.

Ferner ist daran zu denken, dass die zirkulatorischen Konzentrationen der C¹⁹-Sexualsteroiden, der Androgene Testosteron und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), ab der 2. Lebensdekade der Frau bis zum Greisenalter um ca. 50 % abnehmen, wenngleich das Ovar auch nach der Menopause noch kontinuierlich Testosteron sezernieren kann. Andererseits bleiben die Spiegel des hepatischen „sex hormone-binding globulin“ (SHBG) bis zum ca. 60. Lebensjahr etwa gleich, wonach sie sogar etwas ansteigen [9]. Diese longitudinalen Konzentrationsverläufe bedeuten, dass der „free testosterone index“ (FTI: Testosteron/SHBG × 100), ein indirektes Maß der Androgenisierung (s. unten), mit zunehmendem Alter abfällt. Insgesamt ergibt sich also, dass der physiologische systemisch-endokrine Androgenstimulus bei der alternden Frau rückläufig ist.

■ Diagnostikebenen I (Screening) und II (Klassifikation) – Charakterisierung – Differenzialdiagnose

Im Rahmen des Screenings [3] wird zunächst das kutane Grading der Androgenisierung (s. oben) vorgenommen. Mit der Bestimmung des Testosterons wird geprüft, ob eine ovarielle bzw. adrenale Androgenisierung vorliegt. Die Bestimmung des SHBG spiegelt die hepatische Rolle im Rahmen der FA wider. Aus den Resultaten von Testosteron und SHBG kann der FTI, ein relativer Index der Androgenisierung von Ovar, Nebennierenrinde und Leber, ermittelt werden. Mit dem DHEAS wird die adrenale Beteiligung der FA erfasst. Eine vaginal-sonographische Untersuchung der Ovarien zeigt in dieser Lebensphase

der Frau in aller Regel verkleinerte oligo- bis non-follikuläre Ovarien [8]. Liegen – abgesehen von den direkten Parametern der kutanen Androgenisierung (FGS, modifizierte Sinclair-Scale) – alle o. g. Variablen im Normbereich, kann die Diagnose „FCA“ bereits auf der Diagnostikebene I (Abb. 1) gestellt werden. Sollten sich indessen Abweichungen bei den Screeningvariablen ergeben, wäre dann die Durchführung der Diagnostikebene II (Klassifikation) [3] (Abb. 1) erforderlich, z. B. die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons [10], die Pool-Bestimmung des Nullwerts, die Durchführung des oralen Glukosetoleranztests und/oder des ACTH-Tests etc. Auf diese Weise kann sich die Einteilung in die Gruppe „FCA“ auch erst mit der Diagnoseebene II ergeben, indem sich durch eine intensivere Untersuchung zeigt, dass alle endokrinen Variablen im Normbereich liegen. Wie bereits erwähnt soll die FCA bei dem vorliegenden Thema als Modell für die hier relevanten therapeutischen Basisprinzipien dienen. Die Klassifikation „FCA“ ist als Äquivalent zu den international gebräuchlichen Begriffen wie „idiopathischer Hirsutismus“ oder „idiopathische Alopezie“ zu sehen. Die anderen Formen der FA (FAS I–IV) werden hier – wie in der Einleitung schon erwähnt – nicht abgehandelt.

Die individuelle Charakterisierung schließt die Erfassung zusätzlicher anthropometrischer Daten (z. B. abdominale Zirkumferenz) und des Blutdrucks mit ein [11]. Ferner sind im klimakterischen Übergang schon auf der Diagnostikebene I die routinemäßige Bestimmung von LH, FSH, Östradiol und Progesteron sinnvoll. Bei einem sonographischen Befund, wie oben beschrieben, ist mit niedrigen AMH-Werten zu rechnen. In der Postmenopause reicht die zusätzliche Bestimmung von FSH und Östradiol aus.

Differenzialdiagnostisch sollte in jedem Fall eine Bestimmung von TSH und möglichst auch von freiem Thyroxin (fT4) erfolgen, um Dysfunktionen der Schilddrüse (Hyper-, Hypothyreose), die sowohl Hirsutismus wie auch Alopecia androgenetica hervorrufen können, auszuschließen. Mittels Kortisol-Bestimmung erfolgt ein Screening in Richtung adrenale Erkrankungen wie Morbus Cushing bzw. Cushing-Syndrom, die ebenfalls mit kutaner Androgenisierung assoziiert sein können. Im Falle einer Alopecia androgenetica sollte zudem differenzialdiagnostisch eine Eisenmangelanämie ausgeschlossen werden, und zwar mit der Erfassung des kleinen Blutbilds und der Bestimmung von Eisen, Ferritin und Transferrin. Auf die umfangreiche, vor allem dermatologische und internistische Differenzialdiagnose der Alopezie (z. B. Alopecia areata, Akromegalie) wird hier nicht näher eingegangen.

■ Nicht-steroidale Therapieprinzipien

Diese Wirkgruppe umfasst Therapieansätze der FCA, bei denen das Zielorgan der Haarfollikel ist und systemische Effekte, wie Suppression der zirkulierenden Androgenität oder die begleitende Kontrazeption, eine untergeordnete oder keine Rolle spielen.

Hirsutismus

Mechanisch/physikalisch-dermatologische Therapie

Beim Hirsutismus im Rahmen der FCA stehen zunächst topische Therapieprinzipien im Vordergrund. Eine Reihe an kos-

metisch-dermatologischen Methoden der mechanischen und physikalischen Haarentfernung steht zur Verfügung [12], z. B. Wachsepilation, Rasieren, Elektrolyse, Diathermie oder Photothermolyse mittels verschiedener Lasertechniken [13]. In diesem Kontext soll nur kurz auf die Wachsepilation im Vergleich zum Rasieren eingegangen werden, weil diese Methoden von den meisten betroffenen Frauen von selbst angewendet werden. Bei der Wachsepilation wird von der Patientin ein kommerziell erhältlicher Wachsstreifen auf die zu behandelnden Hautpartien aufgetragen und beim anschließende Abziehen des Streifens wird der externe Anteil des Haarschaftes abgelöst. Dabei wird im Gegensatz zum Rasiereffekt, bei dem ein scharfer Haarstumpf zurückbleibt, ein relativ stumpfes Haarende zurückgelassen; ein Effekt, der beim Überstreichen der Haut einen angenehmeren Eindruck hinterlässt als nach dem Rasieren. Der Nachteil ist allerdings, dass man bei der Wachsepilation den Haarschaft etwas wachsen lassen muss, damit er überhaupt abgelöst werden kann. Frauen, die meinen, sich diesen kosmetischen Nachteil nicht leisten zu können, neigen dann mehr dazu, sich – manchmal täglich – zu rasieren. Epilationen können aber eine Follikulitis mit invers wachsenden Haarschaften und vernarbenden Hautschäden induzieren, die effektivere Behandlungsmethoden wie eine Lasertherapie erschweren können [12]. Wegen des Risikos der Follikulitis sollte diese Methode bei Diabetikerinnen nicht angewendet werden. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die immer wieder vermutete Verstärkung des Haarwuchses durch die häufige Anwendung derartiger Methoden nicht eintritt [14]. Systematische Auswertungen zum Waxing stehen nicht zur Verfügung.

In einem umfassenden Review [15] ergab sich, dass die Behandlung mit Laser und Photoepilation eine 50%ige Reduktion des Haarwuchses über 6 Monate zeigte, Langzeiteffekte sind hingegen nach wie vor nicht gesichert. Am besten eignen sich Frauen mit leicht pigmentierter Haut und dunklen Haaren. Der therapeutische Effekt ist ausgeprägter in der Anagenphase, da hierbei der Melatoningehalt des Haares höher als in der Telogen- und Katagenphase ist; ein Wachstum von neuen, feinen, dunklen Haaren in der unbehandelten Nachbarregion der Haut ist beobachtet worden [16].

Topisch-medikamentöse Therapie

Die wichtigste topisch-medikamentöse Therapieform des Hirsutismus ist die lokale Behandlung mit dem Ornithindecaboxylase- (OD-) Inhibitor (ODI; Eflornithin: Vaniqa 11,5 % Creme). Die OD ist in den Ornithin-Polyaminsyntheseweg einbezogen, der an den Matrixzellen der Haarpapille einen Proliferations-effekt hervorruft. Wird nun die OD durch den ODI kompetitiv blockiert, kann es zur Reduzierung der Haarpapillenaktivität kommen. In der Folge wird das Haarwachstum gebremst, die Haare werden feiner und heller. Der Effekt ist allerdings nur mäßig ausgeprägt, ein völliges Verschwinden der hirsuten Haaranteile ist nicht zu erwarten. Auch können nur begrenzte Areale, z. B. Gesichtspartien, behandelt werden. Eine randomisierte Studie ergab eine Reduktion des vermehrten Haarwuchses (Haarlänge, Haarwuchsdichte) im Gesichtsbereich bereits innerhalb von 2 Wochen und insgesamt eine 26%ige Reduktion in der Verumgruppe vs. einer 5%igen Verminderung in der Kontrollgruppe innerhalb von 24 Wochen [17]. Da selbst gegen Studienabschluss noch keine Plateauphase erreicht war, spekulierten die Autoren, dass eine Fortführung der Therapie noch

eine weitere Verbesserung hätte ergeben können. Innerhalb von 8 Wochen nach Absetzen der Therapie zeigten sich zwischen Verum- und Kontrollgruppe aber keine signifikanten Unterschiede mehr. Der topische Einsatz von Eflornithin eignet sich auch als adjuvante Therapie bei systemischen Behandlungen oder in Kombination mit Lasertherapie [18, 19]. Im Allgemeinen lohnt sich diese Behandlung für die kosmetische Therapie im Gesichtsbereich, wobei die Creme 2×/Tag auf die zu behandelnden Hautpartien aufgetragen wird. Die Wirkdauer liegt bei 4 Stunden, während dieser Zeit sollte keine Gesichtswäsche erfolgen. Als positiver Nebeneffekt ist zu verzeichnen, dass die Epilationsfrequenz im Verlauf der Behandlung abnimmt. Andererseits kann es zu akneoiden, entzündlichen, brennenden, prickelnden und stechenden Hautirritationen unter dieser Behandlung kommen [17]. Eflornithin wird in der Roten Liste 2012 (unter der Rubrik „Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit, Beratungsstellen“) mit der Schwangerschafts-Chiffre „Gr 4“ versehen, wo es heißt: „*Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.*“ Bei erheblichem Leidensdruck ist unter entsprechender Abwägung und ausführlicher Aufklärung daher eine topische Therapie mit Eflornithin bei noch fertilen Frauen verantwortbar mit der Empfehlung, alsbald mit Eintritt der Schwangerschaft, die ohnehin meist einen positiven Einfluss auf eine kutane Androgenisierung ausübt, die Medikation abzusetzen.

Systemisch-endokrine Therapie

Im Rahmen der systemischen Therapieformen des Hirsutismus kommt dem nicht-steroidalen Endokrinologikum Spironolacton eine besondere Bedeutung zu, vor allem in den USA, wo orale Kontrazeptiva mit antiandrogenen Gestagenen von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) nicht zugelassen sind. Bei Spironolacton handelt es sich in erster Linie um einen Aldosteron-Antagonisten, der als Diuretikum im Rahmen einer Hypertonietherapie eingesetzt wird. Diese Substanz wirkt aber auch antiandrogen, indem auf der Ebene des Haarfollikels die 5 α -Reduktase reduziert wird und Interferenzen von Spironolacton mit dem Dihydrotestosteronrezeptor bestehen [20]. In einer Cochrane-Analyse [21] konnte gezeigt werden, dass unter oraler Behandlung mit Spironolacton 100 mg/d die Testosteronspiegel unverändert blieben (OR 0,02; 95%-CI: –0,50 bis 0,54); ein Ergebnis, aus dem hervorgeht, dass ein systemisch antiandrogener Effekt durch die Behandlung mit diesem Medikament nicht zu erwarten ist. Auf der anderen Seite fanden sich eine subjektive Verbesserung des Haarwuchses (OR 7,18; 95%-CI: 1,96–26,28) und eine signifikante Senkung des FGS um –7,2 Punkte (95%-CI: –10,98 bis –3,42) [21, 22], sodass hieraus abgeleitet werden kann, dass ein eindeutiger, topisch-therapeutischer Effekt durch die systemische Behandlung mit Spironolacton zu erzielen ist.

Im Allgemeinen kann die orale Behandlung mit Spironolacton aufsteigend dosiert werden, von 25 mg/Tag bis hin zu 2× 50 mg/Tag (z. B. Spironolacton AL 50/100 oder Spironolacton Stada® 50/100 mg). Vor der Behandlung sollte eine Serum-Kaliumbestimmung durchgeführt werden, da sich unter Spironolacton als renalem Kaliumsparer in seltenen Fällen eine Hyperkaliämie (im Wesentlichen bei Niereninsuffizienz) entwickeln könnte. Wegen milder östrogenartiger Effekte können leichte Blutungs-

störungen i. S. von Menometrorrhagie eintreten [14]. Gerade bei jüngeren, schlanken Patientinnen, die zu niedrigem Blutdruck neigen, kann es wegen der diuretischen Wirkung zu unangenehmer Hypotonie kommen. Insofern ist die Behandlung vor allen Dingen bei älteren Patientinnen indiziert, die in aller Regel zu einem etwas höheren Blutdruck neigen. Die Indikation für ältere Patientinnen trifft umso mehr zu, als in der Schwangerschaft eine Kontraindikation wegen des Risikos feminisierender Effekte bei einem männlichen Embryo/Föten besteht (Rote Liste 2012: „Schwangerschaft: Kontraindiziert“). So sollte Spironolacton nur dann bei jüngeren Frauen eingesetzt werden, wenn eine Schwangerschaft nicht eintreten kann (Virgostatus, Kupferspirale, kein Partner etc.) oder in Kombination mit einer hormonellen Kontrazeption (s. unten). Diese im CERF seit Langem etablierte Vorgehensweise findet sich in vollem Umfang in der Leitlinie der amerikanischen Endocrine Society [19] wieder. Weiter ist zu beachten, dass eine Verschreibung dieses Medikaments unter „off-label use“ steht, umso mehr, da in der Roten Liste 2012 „Hirsutismus“ – fälschlicherweise! – unter „Nebenwirkungen“ (in der Rubrik „Signaturverzeichnis“ etc.) aufgelistet ist. Vonseiten der hiesigen pharmazeutischen Industrie besteht offensichtlich kein Interesse, hier eine Änderung vorzunehmen, ganz im Gegenteil zu der Situation in den USA.

Vergleichbare lokale Behandlungsergebnisse ohne wesentliche systemisch-endokrine Wirkungen lassen sich auch mit der oralen Einnahme eines nicht-steroidalen Inhibitors des Isoenzym Typ II der 5 α -Reduktase, Finasterid [22–24], erzielen, wobei wegen des ähnlichen teratogenen Effekts wie bei Spironolacton dieselben Einschränkungen wie bei dessen Einsatz zu berücksichtigen sind (Rote Liste 2012: „Schwangerschaft“ – Chiffren: „Gr 10“). An dieser Stelle sei zudem darauf hingewiesen, dass die Behandlung des Mannes mit Finasterid in einer Dosis von 50 mg/d (z. B. bei Prostatahyperplasie) für die schwangere Partnerin mit teratogenen Risiken verbunden sein kann; immer dann, wenn die Frau mit dem Medikament in Kontakt kommt, z. B. durch das Berühren einer zerbröselten Tablette [Die Nebenwirkungen von Finasterid. *Europnews*, 28. August 2011]. Andererseits ist bei einer oralen Dosis von 5 mg/d die Finasteridkonzentration im Ejakulat so gering, dass für die schwangere Partnerin kein Risiko beim Sexualverkehr besteht und die Anwendung von Kondomen nicht erforderlich ist [25].

Für Flutamid, einen nicht-steroidalen peripheren Androgenrezeptorantagonisten, besteht für diese Behandlungsindikation wegen einer nicht ungefährlichen Lebertoxizität [19, 26–28], die zu Leberversagen bis hin zur Todesfolge geführt hat, eine Kontraindikation [14]. Die Leitlinie der Endocrine Society spricht sich gegen den Einsatz von Flutamid bei der Behandlung des Hirsutismus aus [19]. Die Lebertoxizität ist der wesentliche Grund, weswegen die U.S. Federal Drug Administration (FDA) dieses Medikament nicht für die Hirsutismus-Therapie zugelassen hat [16].

Alopecia androgenetica

Topisch-medikamentöse Therapie

Grundlage der Therapie der Alopecia androgenetica ist die kürzlich veröffentlichte S3-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) [25]. Dabei zeigt sich, dass die topische Behandlung mit Minoxidil 2 % Lösung (Regaine® Frauen) auf dem „level of evidence“ (LoE) 1 bezogen auf die

Effektivität für die Prävention gegen eine Progression sehr gut (+++) sowie bezogen auf eine Verbesserung gut (++), und dies bei sehr hoher Sicherheit (++++), eingesetzt werden kann. Für den Arzt besteht eine sehr gute (+++), für die Patientin hingegen eine eingeschränkte (+) Praktikabilität (s. auch weiter unten). Die U.S. FDA hat Minoxidil 2 % Lösung für die Behandlung der Frau in den Jahren 1992 („hair loss“) bzw. 1996 („AGA: androgenetic alopecia“) zugelassen [29]. Der exakte Mechanismus der lokalen Wirkung von Minoxidil am Haarfollikel ist noch nicht ausreichend geklärt; vasodilatatorische, angiogenetische, proliferative, antiandrogene und immunsuppressive Effekte [29] werden angenommen. Innerhalb von 6–9 Monaten kommt es zu einer Verdichtung des ausgedünnten Kopfhhaarareals. Allerdings ist bei der topischen Anwendung von Minoxidil 2 % Lösung eine Reihe an Anwendungshinweisen zu beachten:

- Die Anwendung kann ab dem 18. Lebensjahr erfolgen [25].
- Morgens und abends wird die Lösung in die Kopfhaut einmassiert.
- Sollte ein zu starkes Trockenheitsgefühl auftreten, kann die Patientin selbst 2 Tropfen Oliven- oder Mandelöl etc. hinzugeben.
- Die Lösung sollte über 4 Stunden vor Ort verbleiben, während dieser Zeit sollte keine Haarwäsche erfolgen.
- Die Hände sollten nach dem Auftragen gewaschen werden.
- Der abendliche Auftrag sollte etwa 2 Stunden vor dem Schlafengehen erfolgen, damit eine mögliche Kontamination mit der Substanz zwischen Bettbezügen und Körperhaut vermieden wird. Durch das Vehikel Propylenglykol kann es nämlich zur Kontaktdermatitis kommen.
- Besonders bei Frauen aus dem mediterranen Lebensraum werden häufiger Hautirritationen beschrieben.
- Vor allem bei diesen Frauen kann auch eine unerwünschte Verstärkung des Haarwuchses bei nicht im Therapiefokus liegenden Hautarealen, z. B. im Stirnbereich, in Erscheinung treten.
- Nach ca. 4 Wochen der Therapie kann vorübergehend ein Haarausfall („shedding“) auftreten, weil zunächst telogene Haare ausfallen und erst dann der Schub der nachwachsenden Anagen-Haare wirksam wird. Während dieser Phase sollte die Behandlung nicht unterbrochen werden.
- Die Beurteilung des Behandlungsergebnisses kann nach ca. 6 Monaten erfolgen. Wird die Behandlung abgesetzt, kommt es in aller Regel innerhalb von 3 Monaten wieder zu einem rezidivierenden Haarausfall, ein kurativer Effekt ist daher im Allgemeinen nicht zu erwarten.
- In der Roten Liste 2012 wird Minoxidil unter „Schwangerschafts-Chiffren“ mit „Gr 3“ geführt. Insofern könnte die Behandlung nach ausführlicher Beratung in der Schwangerschaft fortgeführt werden (vgl. die Ausführungen bei Spironolacton).

Insgesamt wird von der S3-Leitlinie der DDG [25] die topische Minoxidil-Behandlung als First-line-Therapie der androgenetischen Alopezie der Frau eingestuft.

Systemisch-endokrine Therapie

Darüber hinaus findet auch die Alopeziebehandlung mit Finasterid in der DDG-S3-Leitlinie [25] Beachtung: Die derzeit etablierte orale Dosis liegt bei 1 mg/d, die Steigerung des Kopfhhaarwachstums liegt zwischen 7,0 und 13,5 Haaren/cm²

($p < 0,0001$ vs. Placebo). Langzeitergebnisse bis 60 Monate liegen vor. Allerdings werden mit dieser Dosierung bei postmenopausalen Patientinnen keine Effekte nachgewiesen, sodass für diese Patientinnengruppe derzeit keine Indikation zur Behandlung der Alopezie mit dieser Substanz besteht.

■ Steroidale Hormontherapie des Hirsutismus und der Alopecia androgenetica

Pharmakologisches Wirkspektrum

In diesem Kontext werden nur steroidale Präparate in der Kombination von östrogenen C¹⁸-Sexualsteroiden (Ethinylestradiol [EE] und „natürliche“ Östrogene) mit antiandrogenen C²¹-Sexualsteroiden (Antiandrogenen [AA]), also mit den Gestagenen Cyproteronacetat (CPA), Chlormadinonacetat (CMA),

Dienogest (DNG) oder Drospirenon (DROS), erörtert. Diese Kombinationspräparate (Tab. 1, 2) verfügen aus pharmakologischer Sicht über ein umfangreicheres antiandrogenes Wirkspektrum als die oben genannten nicht-steroidalen Substanzen (Tab. 3). Ähnlich wie diese wirken die antiandrogenen Gestagene als kutane Androgenrezeptorblocker, aber auch als 5 α -Reduktaseinhibitoren. Durch die zusätzliche Östrogen-Komponente kommt es darüber hinaus zur Suppression der ovariellen C¹⁹-Sexualsteroid-Sekretion sowie zum Anstieg der hepatischen Produktion des SHBG, wodurch es zu einer deutlichen Senkung des FTI kommt (s. oben), jenes bioaktiven Kompartiments der zirkulierenden Androgene, das in besonderem Maße für eine kutane Androgenisierung verantwortlich zu machen ist. Der biochemische Östrogeneffekt des EE ist deutlich ausgeprägter als jener der so genannten „natürlichen“ Östrogene (nE: Östradiol, Östradiolvalerat; Tab. 3). Die Ein-

Tabelle 1: Steroidale antiandrogene Kombinationspräparate mit kontrazeptiver Wirkung (Rote Liste 2012).

Antiandrogen	Östrogen (E)		Präparatname	Indikation: Rote Liste 2012	Firma
	„Natürliches“ E Östradiolvalerat (E ₂ V)	„Synthetisches“ E Ethinylestradiol (EE)			
CPA 2 mg	Ø	0,035 mg	Attempta	AA, (KOK)	Ratiopharm
↓		↓	Clevia®	AA	Almirall Hermal
			Cyproderm	AA	Dermapharm
			Diane®-35	AA	Bayer Vital
			Morea®sanol	AA, (KOK)	Sanol/UCB Pharma
CMA 1 mg	Ø	0,05 mg	Neo-Eunomin®	KOK, AA	Grünenthal
2 mg	Ø	0,03 mg	Balanca®	KOK	Grünenthal
↓		↓	Belara®	KOK	Grünenthal
			Bellissima	KOK	Rottapharm/Madaus
			Bonita AL	KOK	Aliud Pharma
			Chariva	KOK	Gedeon Richter
			Enriqa®	KOK	Jenapharm
			Madinette®	KOK	Mibe
			Minette®	KOK	Kade/Besins
			Pink Luna®	KOK	Stadapharm
			Verana®	KOK	Ratiopharm
DG 0–3 mg	1–3 mg	Ø	Qlaira®	KOK	Bayer Vital
2 mg		↓	Maxim®	KOK	Jenapharm
		↓	Valette®	KOK, AA	Jenapharm
DROS 3 mg	Ø	0,02 mg	Aida®	KOK	Jenapharm
↓		↓	Yasminelle®	KOK	Bayer Vital
		↓	YAZ	KOK	Bayer Vital
		0,03 mg	Petibelle®	KOK	Jenapharm
		↓	Yasmin®	KOK	Bayer Vital

CPA: Cyproteronacetat; CMA: Chlormadinonacetat; DG: Dienogest; DROS: Drospirenon; AA: Antiandrogen; KOK: kombiniertes orales Kontrazeptivum; (KOK): nur bedingt als orales Kontrazeptivum zulässig (s. Rote Liste).

Tabelle 2: Steroidale antiandrogene Kombinationspräparate ohne kontrazeptive Wirkung (Rote Liste 2012).

Antiandrogen	„Natürliches“ Östradiolhemihydrat	Östrogen Östradiolvalerat	Präparatname	Firma
CPA 1 mg	Ø	2 mg	Climen®	Bayer Vital
DG 2 mg	Ø	2 mg	Climodien® 2/2 mg	Bayer Vital
↓		↓	Lafamme® 2/2 mg	Jenapharm
		1 mg	Lafamme® 1/2 mg	Jenapharm
DROS 2 mg	1 mg	Ø	Angeliq®	Bayer Vital

CPA: Cyproteronacetat; DG: Dienogest; DROS: Drospirenon.

nahme von 30 µg EE/2 mg DNG zeigte einen höheren Anstieg des SHBG ($p < 0,01$) gegenüber der Gabe von 20 µg EE/100 µg Levonorgestrel (LNG) [30]. Dieser Trend ist schon bei einer Dosierung von 20 µg EE/2 mg DNG zu erkennen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass neben dem EE auch das antiandrogene Gestagen, in diesem Fall das DNG, einen eigenen stimulativen Effekt auf die hepatische SHBG-Produktion ausübt. Eine evidenzbasierte Übersicht zur Aknetherapie mit Antiandrogenen ergab, dass die Behandlung mit 35 µg EE/2 mg CPA gleich gute Ergebnisse wie jene mit 30 µg EE/3 mg DROS, aber bessere Resultate als jene mit 30 µg EE/150 µg LNG lieferte [31]. Ein ähnliches Behandlungsverhältnis findet sich auch bei der Therapie des Hirsutismus und der Alopezie. Die schon oben zitierte US-Leitlinie [19] ist bezüglich der vorliegenden Fragestellung nicht wirklich hilfreich, da wie oben schon angedeutet in den USA mit diesen Präparaten keine detaillierten Erfahrungen vorliegen, weil sie von der FDA nicht zugelassen sind. Eine hochdosierte CPA-Gabe (Androcur® in einer Dosierung von bis zu 100 mg/d), wie sie in einigen Studien untersucht worden ist [19], ist eigentlich obsolet, da sie keine signifikant besseren Ergebnisse liefert [32] und – zumindest bei Langzeittherapie – mit erheblichen Nebenwirkungen, z. B. mit der Entwicklung von Meningeomen, assoziiert sein kann [33].

Rezeptierfähigkeit von EE/AA-Präparaten

Die auf dem Markt befindlichen antiandrogenen Sexualsteroiden sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Die Kombinationspräparate mit der Östrogen-Komponente EE (Tab. 1) können bekanntermaßen auch als sog. kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) eingesetzt werden. Allerdings sind nur wenige dieser Präparate in der Roten Liste 2012 gleichzeitig als KOK wie auch als AA zugelassen. Hierfür kommen lediglich 2 Präparate in der Kombinationen mit entweder CMA oder DNG infrage, wohingegen Kombinationen mit CPA nur bedingt als KOK zugelassen sind und andererseits keines der Präparate in der Kombination als Antiandrogen verschrieben werden kann (Tab. 1).

Hirsutismus

Im Rahmen einer Metaanalyse von randomisierten Studien zum Einsatz von Antiandrogenen beim Hirsutismus [34] fanden sich nur wenige Studien, welche die Wirkung von steroidal Antiandrogenen (EE/AA) als alleiniges Therapeutikum untersucht haben. Gökmen et al. [32] wiesen bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom nach, dass eine Behandlung mit 0,035 µg EE/2 mg CPA zu einer signifikanten Verbesserung des Hirsutismus geführt hat; leider war die Studie nicht placebokontrolliert.

In einer weiteren prospektiven, randomisierten, einfachverblindeten, aber nicht placebokontrollierten Studie [35] ergab sich, dass die Behandlung mit 0,035 µg EE/2 mg CPA zu einer signifikanten Reduzierung des FGS nach 6 Monaten Therapie führte und dieser positive Effekt durch die Zugabe von Finasterid (5 mg/d über 14 Tage/Zyklus) beschleunigt werden konnte, wobei bereits nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung eintrat; der Effekt war in der kombinierten Behandlungsgruppe vs. der Monotherapie auch signifikant stärker ausgeprägt. Demnach ist es eher unwahrscheinlich, dass der oben beschriebene pharmakologische Vorteil der steroidal Kombinationspräparate EE/AA vs. nicht-steroidal AA sich auch klinisch bei der Behandlung des Hirsutismus niederschlägt. So ergab die bereits zitierte Studie von Gökmen et al. [32] z. B. keinen signifikanten Unterschied in der therapiebedingten Senkung des FGS zwischen den Behandlungen mit 0,035 µg EE/2 mg CPA vs. Spironolacton. Im Hinblick auf die Behandlung mit nE/AA (Tab. 2, 3) für die Indikation „Hirsutismus“ ist nach Kenntnis des Autors keine einzige Studie weltweit verfügbar [36, 37]. Im Umkehrschluss gibt lediglich die North American Menopause Society in ihrem 2003er „Position Statement“ [38] folgenden kurzen Hinweis: „Akne, Hirsutismus und Alopezie sind androgenbezogene Nebeneffekte, die meistens mit 19-Norethisteronderivaten (z. B. Norethisteron, Levonorgestrel) auftreten.“ In allen folgenden weltweiten Leitlinien zum Thema „Hormon(ersatz)therapie“ wird diese Thematik nicht erörtert.

Alopecia androgenetica – S3-Leitlinie der DDG

In der bereits genannten S3-Leitlinie der DDG [25] ist die Behandlung mit „oralen Hormonen“ (hier ist die Kombination EE/CPA gemeint) auf einem deutlichen niedrigeren LoE (3) als jener von Minoxidil 2 % Lösung angesiedelt. Bei einer Hyperandrogenämie wird nur eine geringe positive Wirkung bezüglich Verbesserung und Prävention vor Progression bei ebenfalls eingeschränkter Sicherheit (s. unten) festgestellt, während hingegen die Praktikabilität für die Patientin deutlich höher (+++) als bei Minoxidil 2 % Lösung ist. Bei Normoandrogenämie, die der Definition „FCA“ entspräche, sind die positiven Wirkungseffekte (Verbesserung, Prävention vor Progression) – laut DDG-S3-Leitlinie [25] – kaum noch nachzuweisen. Die relativ geringe klinische Wirksamkeit steht in gewissem Gegensatz zu dem vielschichtigen pharmakologischen Wirkungsspektrum der steroidal Hormontherapie (s. oben; Tab. 3), mag aber mit dem physiologischen Nachlassen der endokrinen Komponente von Androgenisierungserscheinungen der Haut mit zunehmendem Alter der Frau (s. oben) eine Erklärung fin-

Tabelle 3: Systemische antiandrogene Endokrinologika: subzelluläres und klinisches Wirkspektrum.

	KOK/HT	Spironolacton	Flutamid	Finasterid
	EE > nE CPA, CMA, DNG, DROS			
Ovarielle C ¹⁹ -Sexualsteroid ↓; Ovulationsblocker	+++ / +			
SHBG ↑ FTI ↓	+++ / +			
Zyklusstabilisierung; essenziell bei vorhandenem Uterus	+			
Kutaner Androgenrezeptor-Blocker	+	+	+	
Typ-II-5α-Reduktase-Inhibitor	+	+		+

KOK: kombiniertes orales Kontrazeptivum; HT: Hormontherapie; EE: Ethinylestradiol; nE: natürliches Östrogen; CPA: Cyproteronacetat; CMA: Chlormadinonacetat; DG: Dienogest; DROS: Drospirenon; AA: Antiandrogen; SHBG: „sex hormone-binding globulin“; FTI: „free testosterone index“

den. Im Hinblick auf die Behandlung mit nE/AA (Tab. 2, 3) für die Indikation Alopecia androgenetica ist nach Kenntnis des Autors keine einzige Studie weltweit verfügbar [36, 37].

Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse – Indikationsstellung – S3-Leitlinie der DGGG

Die wesentliche Nebenwirkung von KOKs (vgl. Tab. 1) stellt das relative Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) dar. In einer kürzlich publizierten Studie von Lidegaard et al. [39] ergab sich, dass das relative Risiko (RR) von VTE bei einem KOK mit LNG von einem KOK in der Kombination mit CPA oder DROS deutlich übertroffen wird. Weiterhin zeigte sich, dass sich dieser Effekt in der Kombination mit LNG am stärksten innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Einnahme (RR 4,07; 95%-CI: 2,7–6,15) beobachten ließ, aber bereits nach weiteren 3 Monaten abfiel und nach > 4 Jahren Einnahme nur noch gering erhöht war (1,88; 95%-CI: 1,45–2,34). Der initiale Anstieg in der Kombination mit CPA (4,23; 95%-CI: 2,50–7,17) sank erst nach > 4 Jahren Einnahme ab, allerdings geringer (2,35; 95%-CI: 1,41–4,19) als in der Kombination mit LNG, während hingegen in der Kombination mit DROS der initiale Anstieg höher war (4,7; 95%-CI: 3,45–6,40) und sich über die gesamte Zeit der Behandlung praktisch nicht veränderte (4,34; 95%-CI: 3,10–6,08). In einer weiteren kürzlich publizierten Arbeit von Jick und Hernández [40] ergab sich ein altersabhängiges erhöhtes Risiko in der Kombination mit DROS vs. jener mit LNG („incidence rate ratio“ [IRR]: 1,0), wobei besonders Frauen < 30 Jahre (IRR 4,6; 95%-CI: 2,6–8,2), aber auch Frauen im Alter von 40–44 Jahren (IRR 2,4; 95%-CI: 1,2–4,8) betroffen waren.

Im Unterschied zu den eben genannten Kombinationen gibt es bezüglich der Kombinationen von Ethinylestradiol (EE) und DNG international keine Vergleichsstudien zu der Fragestellung der VTE, da es anders als in Deutschland, wo dieses Präparat das wohl am meisten verschriebene KOK mit antiandrogenem Gestagen ist, im Ausland kaum eingesetzt wird; es gibt aber auch keine deutsche Studie dazu. Laut Fachinformationen [Jenapharm, Stand März 2011] heißt es, dass die „*Ergebnisse von Anwendungsstudien keine Hinweise auf ein unterschiedliches Risiko für Valette im Vergleich zu LNG-haltigen Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption*“ ergäben. In diesem Zusammenhang gibt es auch keine Studien in der einzig verfügbaren Kombination von gestagenem AA und nE in einem KOK (Qlaira®). Hier sagt die Fachinformation [Bayer Schering Pharma, 011718-D777] aus: „*Das VTE-Risiko für die Anwendung von Qlaira® ist nicht bekannt.*“

Auch für die Kombination EE/CMA (Belara®) ergibt sich aus der Fachinformation [Gedeon Richter, 011126-D808] ein ähnlicher Vermerk: „*Es ist nicht bekannt, wie Belara das Auftreten dieser Ereignisse (Anm.: VTE) im Vergleich zu anderen KOK beeinflusst.*“

Orale Kontrazeptiva wären im Rahmen der Wechseljahre (Klimakterium, klimakterischer Übergang, „menopausal transition“) immer dann indiziert, wenn neben der kutanen Androgenisierung zusätzlich ein Kontrazeptionswunsch besteht. Aufgrund der verfügbaren Daten des Nebenwirkungsprofils würde sich die Behandlung mit Östradiol/DNG (Qlaira®) bzw. EE/DNG (Valette®) anbieten.

Für das späte Klimakterium, erst Recht mit Eintreten der Menopause, besteht eine Kontraindikation gegen die Einnahme von KOKs. Hier ergibt sich dann die Frage, inwieweit eine Kombination mit natürlichen Östrogenen (nE; in niedrigerer Dosierung als in jener von Qlaira®) und Antiandrogenen (AA) (Tab. 2, 3) zum Zuge kommen kann. Hier wiederum greift nun die S3-Leitlinie „Hormontherapie“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [36, 37]. Bei der Bearbeitung dieser Leitlinie zeigte sich, dass es – wie bereits oben dargelegt – weltweit keine einzige Studie gibt, bei der Sexualsteroiden in der Kombination nE/AA zur Frage der Behandlung kutaner Androgenisierung untersucht worden wären. Wie gesagt: Auch jüngere internationale Empfehlungen, z. B. der New Zealand Guideline Group [41], gehen auf diese Thematik nicht ein. Aus diesem Grunde hat die S3-Leitlinie der DGGG [36, 37] folgendes Statement abgegeben: „*Eine Verminderung von Androgenisierungserscheinungen der Haut durch eine Hormontherapie ist nicht belegt.*“ Darauf basierend kommt sie zu folgender Empfehlung: „*Eine Hormontherapie ist nicht indiziert, um Androgenisierungserscheinungen der Haut abzumildern.*“ In ihrer Empfehlung schränkt sie aber ein und führt weiter aus: „*Falls eine Indikation für eine Hormontherapie besteht, sollten bei Patientinnen mit kutaner Androgenisierung oder entsprechenden Empfindlichkeiten Hormonpräparate mit antiandrogener Gestagen-Komponente eingesetzt werden.*“

Auch zur Frage des thromboembolischen Risikos gibt es für die Kombination nE/AA (Tab. 2, 3) keine vergleichende und vergleichbare Studie. Daher gehen bezüglich dieser Fragestellung die Fachinformationen [Bayer Schering Pharma, 000576-D698; Jenapharm, Stand März 2011] auf mögliche Unterschiede zwischen Präparaten in den Kombinationen nE/AA vs. nE/LGN nicht ein. Ausgehend von den Erfahrungen, die im Zusammenhang mit den CPA- und DROS-enthaltenden KOKs [39, 40] gemacht worden sind, würde man bei der Indikationsstellung für die Behandlung mit nE/AA in der Peri-/Postmenopause analog den Einsatz von DNG-haltigen Hormonpräparaten (Climodien® 2/2 mg, Lafamme® 1/2 mg oder 2/2 mg) empfehlen.

■ Individuelle Vorgehensweise

Die verschiedenen Therapieoptionen sollten individuell auf die jeweiligen Bedürfnisse der entsprechenden Patientin zugeschnitten werden. Neben der Diagnose „FCA“ spielen z. B. Lebensphasenabschnitt, Kontrazeptionswunsch, menopausaler Status, Ausmaß der Symptomatik, Indikations- und Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen und Verfahren sowie Kontraindikationen etc. eine besondere Rolle. Sinnvoll sind frei wählbare Kombinationsbehandlungen, die häufig eine Verstärkung der Therapieziele mit sich bringen. „Off-label use“ und Therapiekosten müssen im jeweiligen Fall Beachtung finden.

■ Zusammenfassung

Bei der Frage zur sinnvollen Therapie von Hirsutismus und Alopecia androgenetica im klimakterischen Übergang und in der Peri-/Postmenopause ist es sinnvoll, sich mittels der Klassifikation der funktionellen Androgenisierung auf eine Gruppe von Patientinnen festzulegen, bei denen die Haut im Fokus der

besagten Dysfunktion liegt. Dieses Modell wird durch den von unserer Arbeitsgruppe entwickelten Klassifikationsalgorithmus [3] klar definiert und als „funktionell kutane Androgenisierung (FCA)“ bezeichnet. Diese entspricht z. B. dem Begriff „idiopathischer Hirsutismus“ in der Literatur. Im Weiteren sind folgende Aussagen zu machen:

- Die Diagnostik der FCA kann meist über die Diagnostik-ebene 1 (Screening-Ebene) des gesamten Klassifikations-Algorithmus erfolgen.
- Zum Grading sollten für den Hirsutismus der Ferriman-Gallwey-Index bzw. für die Alopezie eine modifizierte Sinclair-Scale dienen.
- Im Hinblick auf die Hormondiagnostik ist sowohl für die Festlegung des Lebensphasen-Abschnitts der Patientin als auch für die Bewertung der endokrinen Androgenität die ausgeprägte altersabhängige Dynamik endokriner Variablen zu beachten.
- Als topisch-mechanische/physikalische Therapiemethoden des Hirsutismus werden die Wachsepilation und – natürlich deutlich effizienter – die Lasertherapie vielfältig eingesetzt.
- Die Lasertherapie kann zu einer 50%igen Verbesserung führen; Langzeiteffekte sind noch nicht verfügbar.
- Eflornithin, ein nicht-steroidaler Inhibitor des Haarwachstums, findet mit gutem Erfolg zur topischen Behandlung des Hirsutismus, auch in der Langzeittherapie, Anwendung. Auch in Kombination mit einer Lasertherapie hat sich dieser Behandlungsmodus bewährt.
- Minoxidil gilt als Mittel der ersten Wahl bei der topischen Therapie der Alopecia androgenetica.
- Als nicht-steroidale Endokrinologika ist der Einsatz von Spironolacton und/oder Finasterid in der postreproduktiven Phase bzw. nur unter sicherer Kontrazeption im klimakterischen Übergang indiziert.
- Spironolacton eignet sich für die Behandlung der Alopecia androgenetica in der Postmenopause.
- Bei den steroidalen antiandrogenen KOKs, die für den klimakterischen Übergang indiziert sind, ist im Hinblick auf das thromboembolische Risiko der Einsatz von Kombinationspräparaten mit DNG jenen mit CPA und DROS vorzuziehen, wenn auch diese Aussage durch die Tatsache, dass es direkt vergleichende Studien zu dieser Fragestellung nicht gibt, einzuschränken ist.
- Bei der Behandlung der Hirsutismus bei Frauen im klimakterischen Übergang kann die Kombination von EE/AA und Finasterid von Vorteil sein.
- In der Peri-/Postmenopause wäre der Einsatz von antiandrogenhaltigen Kombinationspräparaten (nE/AA) als (nicht-kontrazeptive) Hormontherapie nur dann indiziert, um androgene Zusatzsymptome zu behandeln, wenn eine allgemeine Indikation zur Behandlung periklimakterischer, endokrin-vaso-vegetativer Beschwerden gegeben ist. Falls die kutane Androgenisierung als alleiniges Symptom besteht, liegt – nach derzeitigem Kenntnisstand – keine ausreichende Indikation für die Behandlung mit nE/AA-haltigen Hormonpräparaten vor (vgl. Indikation topische Behandlungsmodi und Spironolacton).
- Insgesamt ist eine individuelle Vorgehensweise, zugeschnitten auf die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin, auch unter Zuhilfenahme frei wählbarer Kombinationsstrategien, zu empfehlen.

- Das Nebenwirkungsprofil und die Anwendbarkeit in Schwangerschaft und Stillzeit (im Rahmen des klimakterischen Übergangs) der verschiedenen Therapieoptionen sind zu beachten.

Relevanz für die Praxis

Die vorliegende Arbeit gibt eine umfassende Übersicht über die verschiedenen Behandlungsprinzipien der funktionell kutanen Androgenisierung (FCA) in Form von Hirsutismus und Alopecia androgenetica im klimakterischen Übergang und in der Peri- und Postmenopause. Das altersphasenabhängige Wirkspektrum der therapeutischen Optionen, deren Kombinationsmöglichkeiten sowie Indikationen und Kontraindikationen werden ausführlich dargestellt.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Lupi O. Paleodermatology. *Int J Dermatol* 2008; 47: 9–12.
2. Geithövel F, Rabe T. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) – an extended critical analysis. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 522–35.
3. Geithövel F, Wacker A, Brabant G, et al. Novel systematics of nomenclature and classification of female functional androgenisation (including polycystic ovary syndrome and non-classic congenital adrenal hyperplasia). *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010; 7: 6–26.
4. Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 75–9.
5. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440–7.
6. Ferriman-Gallwey-Evaluationsbogen. www.hirsutism.com/hirsutism-biology/ferriman-gallwey-score.shtml
7. Sinclair R, Green J. Skin manifestation of polycystic ovary syndrome. In: Kovacs G, Norman R (eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. 2nd ed. Cambridge University Press, New York, 2007; 102–20.
8. Geithövel F. Zyklus- und Ovulationsstörungen (Ovarialinsuffizienzen). In: Feige A, Rempen A, Würfel W, et al. (Hrsg). *Frauenheilkunde*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 2006; 127–39.
9. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847–53.
10. Wetzka B, Textor W, Ochsner A, et al. Anti-Müllerian hormone confirms the novel classification of female functional androgenization including polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 323–30.
11. Wetzka B, Textor W, Geithövel F. Analysis of insulin resistance in functional androgenizing syndrome (including polycystic ovary syndrome). Submitted to *Clin Exp Diabetol Endocrinol* 2012.
12. Dawber RP. Guidance for the management of hirsutism. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1227–34.
13. Nouri K, Vejjabhinanta V, Patel SS, et al. Photoepilation: a growing trend in laser-assisted cosmetic dermatology. *J Cosm Dermatol* 2008; 7: 61–7.
14. Koulouri O, Conway GS. Management of hirsutism. *BMJ* 2009; 338: b847.
15. Haedersdal M, Gøtzsche PC. Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD004684.
16. Castelo-Branco C, Cencel MJ. Comprehensive clinical management of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 484–93.
17. Wolf JE Jr, Shander D, Huber F, et al.; Eflornithine HCl study group. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol* 2007; 46: 94–8.
18. Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, et al. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 54–9.
19. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105–20.
20. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, et al. The effect of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985; 43: 200–5.
21. Brown J, Farquhar C, Lee O, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD000194.
22. Moghetti P, Tosi F, Tosi A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 89–94.
23. Wong IL, Morris RS, Chang L, et al. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treat-

ment of hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 233–8.

24. Erenus M, Yücelten D, Durmuşoğlu F, et al. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. Fertil Steril 1997; 68: 1000–3.

25. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. European Dermatology Forum (EDF). Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9 (Suppl 6): S1–S5.

26. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Fulminant liver failure associated with flutamide therapy for hirsutism. Lancet 1999; 353: 983.

27. Osculati A, Castiglioni C. Fatal liver complications with flutamide. Lancet 2006; 367: 1140–1.

28. Castelo-Branco C, Del Pino M. Hepatotoxicity during low-dose flutamide treatment for hirsutism. Gynecol Endocrinol 2009; 25: 419–22.

29. Rogers NE, Avram AR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 547–66.

30. Wiegatz I, Kutschera E, Lee JH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. Contraception 2003; 67: 25–32.

31. Zouboulis CC. Therapie der Akne mit Antiandrogenen – eine evidenzbasierte Übersicht. J Dtsch Dermatol Ges 2003; 1: 535–46.

32. Gökmen O, Senöz S, Gülekli B, et al. Comparison of four different treatment regimes in hirsutism related to polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1996; 10: 249–55.

33. Cebula H, Pham TQ, Boyer P, et al. Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. Acta Neurochir (Wien) 2010; 152: 1955–6.

34. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1153–60.

35. Tartagni M, Schonauer LM, De Salvia MA, et al. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. Fertil Steril 2000; 73: 718–23.

36. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG) e.V. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT): interdisziplinäre S3-Leitlinie. AWMF 015/062. Langversion mit Quellentexten. 8.2 Androgenisierungserscheinungen der Haut. 2009. www.dgog.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/2-1-4-lang-hp.pdf

37. Geithövel F. Hormontherapie für Haut und Haar bei postmenopausalen Frauen. Ästhetische Dermatologie 2010; 4:12–7.

38. North American Menopause Society. Role of progestogen use in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003; 10: 113–32.

39. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. BMJ 2011; 343: d6423.

40. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone

compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011; 342: d2151.

41. New Zealand Guidelines Group 2001, Review Date 2005. Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. www.nzgg-rf.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf

Prof. Dr. med. Franz Geithövel

Geb. 1950 in Hildesheim. 1975 Promotionsarbeit an der Universitätsfrauenklinik (UFK), Freiburg i. Br., 1978–1979 post-doc DFG-Stipendiat an der UFK, Münster i. W., 1985 Habilitation an der UFK, Freiburg i. Br., 1987–1988 DFG-Stipendiat an der University California Irvine, Irvine, CA, und 1993 apl.-Professur an der UFK, Freiburg i. Br. Seit 1991 leitender Teilhaber des Centrums für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF), Freiburg i. Br. Seit bald 20 Jahren leitend in der Verbandsarbeit tätig. Derzeit Vorstandsvorsitzender des Verbandes Reproduktionsmedizinische Zentren Baden-Württemberg (RZBW) e.V., Autor bzw. Co-Autor von mehr als 150 wissenschaftlichen Arbeiten, vor allem zu den Themen Androgenisierung der Frau und Umsetzung von Patientenrechten in der Reproduktionsmedizin in Deutschland. Gutachter zahlreicher nationaler und internationaler Fachzeitschriften.



Gynial
MEDIZIN TRIFFT SERVICE

Verhütung mit Verantwortung



Ersparnis Moniq Gynial® im Vergleich zu Cerazette®: EUR 30,- pro Jahr*



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



Ersparnis Lenea® im Vergleich zu Meliane®: EUR 55,- pro Jahr*



Ersparnis Selina mite® im Vergleich zu Loette®: EUR 50,- pro Jahr*



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



Ersparnis Alisma® im Vergleich zu Diane mite®: EUR 55,- pro Jahr*

*Vergleich der Apothekenverkaufspreise in EUR.

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

Die Fachkurzinformation finden Sie auf Seite 46 und 47.

Gynial GmbH | www.gynial.com

Aktuelles: Intrauterine hormonelle Kontrazeption

T. Römer

■ Einleitung

Die Entwicklung einer lokalen hormonalen Kontrazeptionsform wurde seit vielen Jahren angestrebt. Mit der Entwicklung eines Levonorgestrel-Intrauterinsystems (LNG-IUS) Anfang der 1990er-Jahre in Finnland steht nun erstmals ein System für die breite Anwendung in der intrauterinen hormonellen Kontrazeption zur Verfügung. Das Levonorgestrel-IUS (Mirena®) wurde 1997 in Deutschland eingeführt und hat seitdem berechtigterweise eine starke Verbreitung gefunden. Inzwischen haben viele Frauen bereits ihre 2. bzw. 3. Mirena® zur Kontrazeption angewendet. Ein wesentlicher Vorteil der Anwendung von intrauterinen hormonellen Systemen sind die nicht oder kaum vorhandenen systemischen Nebenwirkungen. Mirena® kombiniert somit die Vorteile von oralen Kontrazeptiva und IUDs, ohne alle spezifischen Nachteile beider Methoden zu haben [1].

■ Mirena® – Zusammensetzung und Wirkung

Mirena® hat eine Größe von 32 × 32 mm. Der Außendurchmesser der Insertionshülse bei der Einlage der Mirena® beträgt 4,75 mm (Abb. 1). Im vertikalen Arm befindet sich der Hormonzylinder, der 52 mg Levonorgestrel enthält und über den 5 Jahre kontinuierlich durchschnittlich 14 µg Levonorgestrel täglich abgegeben werden. Initial sind es 20 µg, später etwas weniger, aber nie unter 10 µg Levonorgestrel pro Tag [2]. Levonorgestrel gehört als Gonan zu den oral wirksamen Nor-ethisteronderivaten und ist ein sehr stark wirksames Gestagen mit ausgeprägter antiöstrogener Wirkung. Levonorgestrel bewirkt damit eine Endometriumtransformation und ist wie ein orales Gestagenmonopräparat kontrazeptiv wirksam. Es kommt allerdings nicht zu einer ovariellen Suppression. Kurzfristig ist nach dem Einlegen einer Mirena® auch systemisch in niedrigen Konzentrationen Levonorgestrel nachweisbar. Die systemischen LNG-Konzentrationen liegen im Durchschnitt zwischen 100 und 200 pg/ml [1, 2]. In einigen Studien wurden kurzzeitig auch etwas höhere Spiegel gemessen. Generell entspricht

jedoch die Konzentration im Serum ca. 10 %, selten 20 % der Konzentration im Vergleich zur oralen Gabe eines Levonorgestrel-Monopräparates (Minipille) zur Kontrazeption. Die kontrazeptive Wirkung kommt über verschiedene Effekte zum Tragen (Abb. 1). Allerdings kann durch Mirena® ein iatrogenes LUF-Syndrom (luteinisierte, nicht rupturierter Follikel) hervorgerufen werden [1]. Das intrauterin abgegebene Levonorgestrel, das lokal in sehr hohen Konzentrationen vorliegt, reduziert den arteriellen uterinen Blutfluss, induziert aber auch eine Gefäßzunahme im Endometrium. Diese starke Wirkung auf das Endometrium führt zu vielen klinischen Vorteilen. Mirena® enthält kein Metall, somit ist die Durchführung eines MRT kein Problem und die Mirena® lässt sich auch dort gut darstellen. Latex, Nickel oder Laktose sind nicht in Mirena® enthalten. Auch im konventionellen Röntgenbild ist Mirena® aufgrund des Bariumgehaltes gut darstellbar, was bei einem Lost-IUS diagnostisch bedeutsam ist. Der Pearl-Index bei Mirena® beträgt 0,16 [1], ist damit sehr niedrig und mit einer hohen kontrazeptiven Sicherheit verbunden [3–6]. Die Versagerrate wird nach 1 Jahr mit 0,2 % und nach 5 Jahren mit 0,7 % angegeben [2].

■ Anwenderinnen von Mirena®

In einer europäischen Befragung an mehr als 8086 Frauen in 18 Ländern, davon fast 3000 Anwenderinnen in Deutschland, konnte gezeigt werden, dass die typische Anwenderin in Europa 38 Jahre alt ist, 2 Kinder hat und in einer Partnerschaft lebt [7]. Die meisten Patientinnen hatten zuvor andere Kontrazeptiva verwendet. Am häufigsten wurden zuvor orale Kontrazeptiva genutzt (60 %) [7]. 28 % hatten zuvor ein Kupfer-IUD angewendet. Die Anwendung von Mirena® bei Nulliparae ist regional sehr unterschiedlich. Während in Deutschland etwa 11 % der Anwenderinnen Nulliparae waren, betrug der Anteil in Frankreich etwa 2 %, in den Niederlanden sogar 22 % [7]. Prinzipiell ist Mirena® bei jeder Frau mit dem Wunsch nach Kontrazeption anwendbar, wenn die lokalen uterinen Voraussetzungen gegeben sind und keine der wenigen Kontraindikationen vorliegen. Die Nulliparität stellt *per se* keine Kontraindikation dar [8, 9], wie dies gelegentlich argumentiert wird. In der aktuellen deutschen Fachinformation wird jedoch darauf verwiesen, dass Mirena® bei Nulliparität nicht die Methode der ersten Wahl sein sollte [2]. Eine wichtige Voraussetzung für die Mirena®-Insertion ist allerdings ein ausreichend großes Cavum (Uterussondenlänge > 6 cm). Wenn die Einlage durch erfahrene Ärzte vorgenommen wird, besteht auch bei Nulliparae

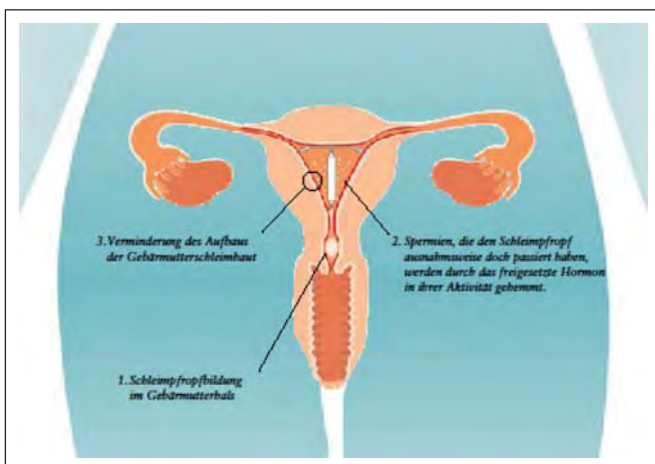


Abbildung 1: Mirena® und Wirkungsweise

Tabelle 1: 5-Jahres-EUG-Rate bei verschiedenen Intrauterinsystemen und ohne Kontrazeption pro 100 Frauenjahre. Nach [28].

LNG-IUS	0,02
Kupfer-IUD	0,25
Ohne Kontrazeption	1,2–1,6

keine erhöhte Perforationsgefahr. Die Rate an extrauterinen Graviditäten ist im Vergleich zu Frauen, die ein Kupfer-IUD verwenden, nicht erhöht. Im Vergleich zu Frauen ohne Kontrazeption ist die Rate sogar deutlich reduziert (Tab. 1) [1, 2]. Entzündungen, wie Endometritis oder Adnexitis, treten unter der Mirena®-Spirale nicht häufiger auf als bei Frauen ohne Spirale [1]. Weder IUDs noch IUS sind mit Infertilität assoziiert. Die wesentlich größte Anwendergruppe stellen die Patienten mit dem Wunsch nach Langzeitkontrazeption dar, bei denen ggf. auch relative Kontraindikationen gegen die Anwendung oraler Kontrazeptiva sprechen [10] und die auch keine systemische Gestagenkontrazeption, wie Implantate oder Injektionen, wünschen oder vertragen. Auch bei Patientinnen, die bei abgeschlossener Familienplanung eine Tubensterilisation erwägen, wird aufgrund der positiven Eigenschaften auf das Blutungsverhalten die Anwendung einer Mirena® einer Tubensterilisation vorgezogen [1]. Es gibt zahlreiche Problemsituationen, in denen Mirena® eine praktikable Alternative zu oralen Kontrazeptiva darstellt [10].

■ Voraussetzung für die Mirena®-Anwendung

Bei Patientinnen, die spontan geboren haben, lässt sich die Mirena® meist problemlos ohne jegliche Narkose einlegen. Die Einlage sollte möglichst am Ende der Menstruation oder unmittelbar *post menstruationem* erfolgen, wenn der Zervikalkanal noch geöffnet ist, aber keine starke Blutung mehr besteht. Die kontrazeptive Sicherheit besteht sofort. Wichtig ist der aktuelle Ausschluss von Infektionen [2]. Dieser sollte auch mikrobiologisch (Nativpräparat oder Gramfärbung) durchgeführt werden. Bei der Anwendung von Mirena® bei Adolescenten werden auch vorherige Chlamydienabstriche empfohlen. Ein unauffälliger zytologischer Pap-Befund, der nicht älter als 6 Monate ist, sollte vor der Insertion der Mirena® vorliegen [1]. Kontraindikationen, wie submuköse Myome und Uterusfehlbildungen, sind möglichst schon bei den Voruntersuchungen abzuklären. Die Einlage einer Mirena® kann bei Nulliparae oder bei Patientinnen, die nicht vaginal entbunden haben, besondere Maßnahmen erforderlich machen.

■ Vorbereitende Maßnahmen zur Mirena®-Einlage

Ein Zervix-Priming sollte nicht grundsätzlich durchgeführt werden, sondern kann individuell genutzt werden. Dies kann bei rigidem Zervikalkanal oder Zustand nach operativen Eingriffen, insbesondere Konisationen oder wiederholten Abrasionen, klinisch sinnvoll sein. Für diese vorbereitenden Maßnahmen wird das Monopräparat 0,2 mg Misoprostol (Cytotec®, Off-Label-Use) empfohlen. Bewährt hat sich auch das Präparat Arthotec forte® (Off-Label-Use, 2 mg Misoprostol und 75 mg Diclofenac) [1]. Dies kann 4–6 Stunden vor der Insertion eingenommen werden. Eine viel größere Bedeutung für die leichtere Insertion von Mirena® hat die Dilatation des Zervikalkanals. Dafür sollten Hegarstifte mit Desinfektionsflüssigkeit zur Verbesserung der Gleitfähigkeit angefeuchtet werden. Es kann außerdem gleichzeitig mit den Hegarstiften die Länge des Cavums gemessen werden. Eine Dilatation bis Hegar 4 oder 5 erleichtert dann die anschließende Insertion [1].

■ Sonographiekontrollen

Vor der Einlage sollte eine Vaginalsonographie erfolgen, um die Lage des Uterus zu bestimmen und um noch einmal mögliche Kontraindikationen, wie submuköse Myome oder Uterusfehlbildungen, auszuschließen. Die Uterussondenlänge kann sonographisch gemessen und mit dem Hegarstift oder der Sonde kontrolliert werden. Die Darstellung der Mirena® unterscheidet sich von den Kupfer-IUDs. Meist wird die Mirena® indirekt als dorsaler Schallschatten dargestellt. Der Abgang der Seitenarme am kranialen Ende und der Fadenansatz kaudal lassen sich als echoreiche Punkte darstellen. Zur Bestimmung der optimalen Lage können auch die Seitenarme dargestellt werden [1]. Eine inkorrekte Lage der Mirena® oder eine Irritation des Endometriums durch die Seitenarme kann häufiger zu Blutungsstörungen führen.

■ Kontrolluntersuchungen bei liegender Mirena®

Unter der Anwendung von Mirena® sind regelmäßige Kontrollen erforderlich. Dies schließt die Beurteilung des Fadens sowie die sonographische Lagekontrolle ein und sollte zunächst einmal unmittelbar nach der Insertion, dann nach 6–12 Wochen erfolgen. Weitere Kontrollen sind alle 6 Monate zu empfehlen [1, 2].

■ Postpartale Anwendung der Mirena®

Die postpartale Anwendung von Mirena® wird weltweit sehr unterschiedlich gehandhabt. In einigen Empfehlungen wird bereits ab der 4. Woche eine Einlage empfohlen. Die WHO empfiehlt die Einlage ab der 6. Woche *post partum*. Aus Sicherheitsgründen wird die postpartale Insertion möglichst 6, eher 12 Wochen nach der vollständigen Rückbildung der Gebärmutter empfohlen, insbesondere bei Zustand nach Sectio [1]. Das Stillen wird durch Mirena® nicht beeinflusst. Die mittleren Levonorgestrel-Werte betragen vom 1.–3. Monat 260 pg/ml, später nur noch 130 pg/ml. In der Milchmenge finden sich nur ca. 0,1 % der täglichen Dosis. Die niedrigen Levonorgestrel-Konzentrationen bei stillenden Müttern im 1. postpartalen Jahr üben keinen negativen Einfluss auf das Stillen und die Kindesentwicklung aus. Damit ist die Akzeptanz der Mirena® in der postpartalen und Laktationsperiode sehr hoch und eine gute Alternative zur systemischen hormonellen Kontrazeption, insbesondere bei Frauen, die nach einer Geburt eine Langzeitkontrazeption wünschen.

■ Besonderheiten bei der Einlage einer zweiten Mirena®

Eine Pause ist zwischen der vorherigen und einer Folge-Mirena® nicht notwendig [1]. Bei der Folge-Mirena® kann aufgrund von Zervikalkanalstenosen, insbesondere bei amenorrhoeischen Patientinnen, die Einlage erschwert sein. Hier sollten unbedingt wieder Hegarstifte zur Anwendung kommen. In einer prospektiven Untersuchung in Schweden und Finnland konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Misoprostol in dieser Situation keine klinische Verbesserung für die Insertion ergibt [11]. Das Blutungs-

verhalten verbessert sich mit der Einlage einer Folge-Mirena® weiter. Dies konnte in einer weiteren Studie deutlich gemacht werden [12]. Die Anwenderinnen einer zweiten Mirena® weisen auch aufgrund der positiven Selektion von zufriedenen Patientinnen meist eine noch höhere Zufriedenheit auf als die Gruppe der Erstanwenderinnen [12].

■ Schwangerschaften unter Anwendung von Mirena®

Aufgrund des niedrigen Pearl-Index sind Schwangerschaften unter einer Hormonspirale relativ selten, jedoch nicht ganz ausgeschlossen. Die Mirena® sollte dann möglichst entfernt werden, da durch den Fremdkörper ein erhöhtes Abortrisiko besteht; es wird empfohlen, das IUS hysteroskopisch oder sonographisch kontrolliert in der 8.–11. Schwangerschaftswoche zu entfernen. Bei liegender Mirena® und Gravidität ist eine sehr engmaschige Überwachung der Schwangerschaft wichtig. Die Rate an Eileiterschwangerschaften unter Mirena® ist niedriger gegenüber Patientinnen ohne Kontrazeption (Tab. 1). Bei Eintritt einer der seltenen Schwangerschaften unter Mirena® ist der Anteil der Eileiterschwangerschaften deutlich höher. Diagnostisch problematisch ist, dass es sich bei Frauen mit Schwangerschaften unter Mirena® gelegentlich um Patientinnen handelt, die bereits unter der Mirena® eine wünschenswerte Amenorrhö haben, was die Diagnostik einer Tubargravidität erschwert. So muss bei akuten Unterbauchbeschwerden und liegender Mirena® auch immer differenzialdiagnostisch an eine mögliche Tubargravidität gedacht werden, auch wenn eine längere Amenorrhö besteht.

■ Blutungsstörungen unter Mirena®

Initiale Blutungsstörungen sind relativ häufig, darüber sollte die Patientin primär aufgeklärt werden. Diese klinische Problematik tritt meist nur in den ersten 3 Monaten auf. Länger als 6 Monate anhaltende Blutungsstörungen müssen gynäkologisch und sonographisch abgeklärt werden [1–3]. Insbesondere muss geklärt werden, ob organische Ursachen hierfür vorliegen. Gegebenfalls kann bei initial auftretenden Blutungsstörungen eine zusätzliche Gestagengabe oder die Gabe eines Kombinationspräparates mit einem endometriumpotenten Gestagen zur schnelleren Atrophisierung des Endometriums

führen und auch die initialen Blutungsstörungen unterdrücken (Tab. 2). In den meisten Fällen sind diese Blutungsstörungen jedoch bei entsprechender Aufklärung tolerabel. Bei einer über 6 Monate hinausgehenden Dauer ist zunächst durch eine Vaginalsonographie abzuklären, ob das IUS exakt liegt oder lokal-mechanische Gründe, z. B. Irritation des Endometriums durch die Arme der Mirena®, zu Blutungsstörungen führen [1]. Auch submuköse Myome oder Polypen können zu Blutungsstörungen führen, ggf. müssen diese entfernt werden. Bei länger anhaltenden Blutungsstörungen bei liegender Mirena® ist dann in Abhängigkeit von der sonographischen Endometriumdicke über das weitere therapeutische Vorgehen zu entscheiden. Bei einer doppelten Endometriumdicke > 5 mm kann ggf. noch einmal Gestagen oder ein Kombinationspräparat zum Einsatz kommen [13]. Blutet es aus einem flachen Endometrium (Endometriumdicke < 5 mm), kann ein kurzzeitiger Behandlungsversuch mit Östrogenen über 3–5 Tage erfolgen (1–2 mg Östradiol) [1]. Viele Blutungsstörungen lassen sich vermeiden, indem präoperativ eine sorgfältige Diagnostik durchgeführt wird, insbesondere wenn die Patientin auch unter Dysmenorrhöen leidet; hier sollte sorgfältig nach submukösen Myomen gesucht werden, die evtl. vor Einlage entfernt werden müssen. Auch Uterusfehlbildungen lassen sich durch eine gezielte Sonographie meist präoperativ ausschließen. Bei einem hypoplastischen Uterus und einem damit meist verbundenen kurzen Cavum besteht eine Kontraindikation für Mirena® (Sondenzlänge < 6 cm). Auch eine Cavumbreite von < 3,2 cm ist aufgrund der möglichen mechanischen Irritation der Schleimhaut mit einer sehr hohen Rate von Blutungsstörungen verbunden [1]. In Einzelfällen muss auch an psychosomatische Ursachen gedacht werden. Beim Vorliegen von Myomen ist sorgfältig zu prüfen, ob bei der Lokalisation der Myome eine Anwendung von Mirena® möglich und sinnvoll ist.

Bei einer länger andauernden Anwendung von Mirena® sind Blutungsstörungen eher selten. Die Blutungsstärke nimmt ab und bei 20–30 % der Patientinnen wird mittelfristig eine Amenorrhö erreicht. Dies ist auch abhängig vom Alter der Patientin. Auch über den Eintritt einer möglichen Amenorrhö sollte die Patientin vor der Insertion umfassend aufgeklärt werden.

■ Management von Ovarialzysten

Funktionelle Zysten stellen unter der Anwendung von Mirena® gelegentlich ein Problem dar. In der Fachinformation wird die Inzidenz mit 12 % angegeben [2], in einigen Studien sogar noch etwas höher [14]. Dieses Problem der Zystenbildung ist auch unter kontinuierlicher Kontrazeption mit Gestagenen, wie Implantate oder Injektionen, bekannt. Besonders initial finden sich häufig Zysten, die insbesondere auch durch die häufigeren Ultraschallkontrollen bei Mirena®-Anwenderinnen diagnostiziert werden. Diese Zysten sind jedoch meist nicht größer als 5 cm, blande, echoleer, gut abgrenzbar und meist symptomlos. Diese funktionellen Zysten bilden sich wie auch sonst nach 2–3 Monaten spontan zurück. Eine Entfernung der Mirena® ist nur in den seltensten Fällen notwendig. Bei den asymptomatischen Ovarialzysten unter Mirena® sind meist nur sonographische Kontrollen notwendig. Sollte die Zystengröße zunehmen, die Zyste symptomatisch werden oder sonographische Auffälligkeiten aufweisen, muss entsprechend den Leitli-

Tabelle 2: Management von Blutungsstörungen unter Mirena®

Initiale Blutungsstörungen unter Mirena® (< 6 Monate)	Blutungsstörungen bei längerer Liegedauer
– Meist tolerabel (Aufklärung)	– Vaginalsonographie
– Evtl. zusätzlich Gestagene oder OC	– IUS-Lage korrekt? → IUS ex
	– Pathologien (Polyp, Myome)? → IUS ex + Polyp/Myom ex
→ Schnelle Atrophisierung	– Endometriumdicke < 5 mm → Estrogene (3–5 Tage, 1–2 mg Estradiol)
	– Endometriumdicke > 5 mm → Gestagene oder OC

OC: Kombinationspräparat

- ⇒ **Anamnese**
↓
- ⇒ **Ultraschall** (intraabdominelle sonografische Darstellung selten möglich)
↓
- ⇒ **Röntgen-Abdomen-Übersicht**
↓
- ⇒ **laparoskopische Entfernung**
(ggf. mit Bildwandler)

Abbildung 2: Vorgehen bei Lost-IUS

nien zur laparoskopischen Operation von Ovarialtumoren vorgegangen und laparoskopiert werden [15].

■ Lost-IUS (Expulsion, Perforation)

Zum Verlust eines intrauterinen Systems kann es kommen, wenn dieses ausgestoßen wird (Häufigkeit: 4,5 %) [1, 3, 4]. Dies ist relativ selten, kommt aber etwas häufiger bei Nulliparae mit kleinem Cavum oder bei Vorliegen intrauteriner Pathologien vor. In einer aktuellen Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass die Expulsionsrate unabhängig von der Cavumlänge ist [16].

Klinisch problematischer sind Perforationen. Perforationen werden mit einer Häufigkeit von 0,01–0,1 % angegeben [1, 2]. Dies passiert am öftesten bei der Insertion der Mirena®, seltener sekundär. Ist der Faden nicht mehr sichtbar, muss eine sonographische Kontrolle erfolgen. Lässt sich die Mirena® gut intrauterin darstellen, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Stellt sich das LNG-IUS nicht dar, ist mittels sorgfältiger Anamnese zu erheben, ob im Rahmen von Blutungen evtl. ein unbemerktes Ausstoßen der Mirena® erfolgte. Wenn im Ultraschall das Cavum leer und kein Faden sichtbar ist, kann versucht werden, die Mirena® abdominal-sonographisch darzustellen, was aber nur selten gelingt. Der nächste Schritt ist dann eine Röntgen-Abdomen-Übersicht, bei der die Mirena® aufgrund ihres Bariumgehaltes meist gut darstellbar ist (Abb. 2). Diese sollte, wenn sie im Bauchraum liegt, entfernt werden. Bei der Laparoskopie ist die Mirena® gelegentlich auch schwer zu lokalisieren, wenn sie in das Netz eingewachsen ist (Abb. 3). Daher sollte eine intraoperative Bildgebung (z. B. ein Bildwandler) unbedingt zur Verfügung stehen. Mit diesem schrittweisen Vorgehen ist ein Lost-IUS immer auffind- und entfernbar.

■ Hautveränderungen unter Mirena®

Seltener werden Hautveränderungen unter Mirena beschrieben (3 %). Diese Hyperandrogen-bedingten Hautveränderungen (z. B. Akne) betreffen meist Patientinnen, die zuvor orale Kontrazeptiva, meist mit antiandrogenen Gestagenen, auch zur Therapie ihrer Hautproblematik eingenommen haben [1]. Beim Wechsel auf ein LNG-IUS fallen die entsprechenden Wirkungen des in den oralen Kontrazeptiva enthaltenen Ethinylestradiols weg, welches die SHBG-Produktion steigert und somit das Testosteron bindet. Auch die antiandrogen wirksamen Gestagene, die in vielen oralen Kontrazeptiva enthalten und



Abbildung 3: Laparoskopie-Befund: Mirena® im Netz; Mirena®-Entfernung

die über die 5- α -Reduktase sowie die Blockierung des Testosteronrezeptors wirksam sind, entfallen damit. Somit kann es zu einer hyperandrogenen Hautveränderung kommen, die wahrscheinlich nicht Ursache der Mirena®-Anwendung, sondern vielmehr durch den Wegfall des oralen Kontrazeptivums bedingt sind. Durch die Umstellung von einem oralen Kontrazeptivum auf Mirena® wird der alte Hautzustand wiederhergestellt, insbesondere bei Frauen, die zuvor eine Pille mit antiandrogen wirksamen Gestagenen eingenommen haben. Da die Levonorgestrel-Serumspiegel unter der Mirena® relativ gering sind, ist es unwahrscheinlich, dass bei maximalen Spiegeln von 200 pg/ml eine androgene partielle Restwirkung des Levonorgestrels auftritt. Bei Patienten, die an Hyperandrogen-bedingten Hautveränderungen leiden, ist daher eine sorgfältige Risikoabwägung vor dem Wechsel von einem oralen Kontrazeptivum auf eine Mirena® notwendig. Durch eine sorgfältige Anamnese der Mirena®-Anwendung lassen sich hier entsprechende sichere klinische Entscheidungen treffen.

■ Fertilität nach Anwendung von Mirena®

Bei Frauen, die eine Langzeitkontrazeption durchführen, ist es sehr wichtig, insbesondere unter dem Aspekt der hohen Amenorrhö-Rate unter Mirena®, eine hohe Sicherheit bezüglich der Rückkehr der Fertilität zu haben. In einer Studie von Andersson et al. [19] konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zwischen LNG-IUS und Kupfer-IUD die nachfolgende Fertilitätsrate etwa gleich ist. Die kumulativen Schwangerschaftsraten betragen im ersten Jahr 79 % (Mirena®) und 71 % (Kupferspirale). Somit sind, insbesondere bei jungen Frauen, keine Nachteile bezüglich der Fertilität zu erwarten.

Die in der Fachinformation aufgelisteten Kontraindikationen sind zu beachten. Insbesondere akute Entzündungen müssen als Kontraindikation gesehen werden. Bei Fehlbildungen des Uterus ist es z. B. möglich, diese zu korrigieren, z. B. ein Uterusseptum zu dissezieren und dann eine Mirena® einzulegen. Gleiches gilt auch beim Uterus myomatosus. Wird ein submuköses Myom entfernt, kann eine Mirena® postoperativ eingelegt werden. Bei intramuralen Myomen ist die Mirena®-Anwendung durchaus eine vertretbare Option. Blutungsstörungen, die beim

Uterus myomatosus auftreten, können durch die Mirena® behandelt werden, da Mirena® in diesem Fall nicht nur als Kontrazeptivum wirkt, sondern auch eine Behandlung der Hypermenorrhö erfolgt. In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Anwendung von Mirena® nachweislich auch die Hysterektomie-Rate beim Uterus myomatosus senken kann. Auch bei Zuständen, die mit einem höheren Infektionsrisiko einhergehen, kann die Mirena®-Anwendung durchaus gerechtfertigt sein, wenn andere Methoden nicht zum Einsatz kommen können. In jedem Fall ist die Mirena® z. B. einem Kupfer-IUD in derartigen Situationen vorzuziehen. Die Mirena®-Anwendung sollte kritisch geprüft werden, wenn bei Patientinnen Erkrankungen wie Ikterus, Thromboembolie, therapieresistente Hypertonie, Migräne (insbesondere Verstärkung einer Migräne) und starke Kopfschmerzen bekannt sind. Auch bei angeborenen Herzkrankheiten (Herzklappenfehler) ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Die Einlage und Entfernung der Mirena® sollte hier aufgrund einer potenziellen Endokarditisgefahr unter Antibiotikaphylaxe erfolgen. Bezüglich der Mirena®-Anwendung bei Brustkrebs ist die Diskussion kontrovers. In einer finnischen Studie konnte gezeigt werden, dass unter einer Mirena®-Anwendung die Inzidenz von Brustkrebs nicht höher ist [20]. Aufgrund der Daten, die aus Studien von oralen Kontrazeptiva vorliegen und mit einem leicht erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen, sowie der möglichen ähnlichen Daten bei Gestagen-only-Kontrazeption wurde von BfArM festgelegt, dass eine Mirena® bei einem geschlechtshormonabhängigen Tumor, z. B. Brustkrebs, nicht angewendet werden darf bzw. entfernt werden muss [2]. Diese derzeitige Praxis wird überprüft und neuere Studien zeigen tendenziell bereits andere Ergebnisse. So konnte in einer aktuellen Studie von Dinger et al. [21] kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Mirena®-Anwenderinnen nachgewiesen werden. Die Mirena® bei Brustkrebspatientinnen ist eigentlich besonders interessant, weil neben dem kontrazeptiven Effekt bei Patientinnen, die Tamoxifen einnehmen, nachweislich ein Endometriumschutz vor Tamoxifen-bedingten Endometriumhyperplasien und Polypen gegeben ist [22]. Bei Rezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Anwendung von Mirena® möglich, da hier auch niedrig dosierte Mikropillen angewendet werden dürfen [10].

■ Nebenwirkungen der Mirena®-Anwendung [2]

Nebenwirkungen treten meist in den ersten Monaten nach Einlage auf und werden mit längerer Anwendungsdauer seltener. Als sehr häufige Nebenwirkungen (Häufigkeit > 10 %) sind die bereits erwähnten Ovarialzysten sowie die initial auftretenden Blutungen zu betrachten. In der Kategorie häufige Nebenwirkungen (Häufigkeit 1–10 %) werden in der Fachinformation depressive Verstimmungen, Nervosität, verminderte Libido, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Akne, Rückenschmerzen, Dysmenorrhö, Vulvovaginitis, Mastodynie, Expulsion und Gewichtszunahme angegeben. Im Aufklärungsgespräch sollte auch deshalb auf mögliche unerwünschte psychiatrische Arzneimittelwirkungen (Depression, Nervosität, Libidominde- rung und Stimmungsschwankungen) hingewiesen werden.

Als gelegentliche Nebenwirkungen (Häufigkeit 0,1–1 %) werden Stimmungsschwankungen, Migräne, aufgeblähter Bauch,

Alopezie, Hirsutismus, Pruritus, Ekzeme, Tubargravidität, entzündliche Beckenerkrankungen sowie Ödeme in der Fachinformation beschrieben.

■ Mirena® in besonderen Situationen (therapeutische Nebeneffekte)

Hypermenorrhö

Patientinnen, die an einer Hypermenorrhö leiden, profitieren besonders von der Anwendung von Mirena®. Eine Hypermenorrhö und ein Hb < 10 g/dl sind häufig eine Indikation für die Mirena®-Einlage [1, 10]. Für die Indikation Hypermenorrhö ist Mirena® in Deutschland ebenfalls zugelassen. Zumeist werden beide Effekte simultan genutzt, wie die Anwendung als Kontrazeptivum mit dem Nebeneffekt einer Reduktion der Hypermenorrhö [10]. Als Ursachen der Hypermenorrhö werden auch oft Gerinnungsstörungen, wie z. B. das Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, diagnostiziert [13]. Auch beim Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom ist eine Mirena®-Anwendung durchaus sinnvoll und erfolgreich [23]. Andere Kontrazeptionsmethoden, wie die Mikropille oder die kontinuierliche Gestagenanwendung, reduzieren bei der Hypermenorrhö ebenfalls die Blutungsstärke, aber in einem geringeren Maße als das LNG-IUS. Es konnte so gezeigt werden, dass mit einer Mikropille eine Blutungsreduktion von ca. 50 % erreicht wird, während bei der Anwendung des LNG-IUS diese Rate bei 96 % [24, 25] liegt. Im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva und systemischer Gestagenapplikation treten systemische Nebenwirkungen seltener ein und die Compliance ist mit der Mirena®-Anwendung auch in dieser Situation günstiger. Im Vergleich zu operativen Behandlungsmethoden der Hypermenorrhö (Endometriumablation, Hysterektomie) ist die Mirena® auch als fertilitäts-erhaltende Therapie, insbesondere bei jüngeren Frauen, die bezüglich der Familienplanung noch ambivalent sind, in jedem Fall zu bevorzugen. Auch bei adipösen Frauen mit Hypermenorrhö, bei denen orale Kontrazeptiva oft kontraindiziert sind, ist Mirena® eine gute Option [26].

Endometriose/Adenomyosis

Zahlreiche Frauen, die eine Kontrazeption benötigen, leiden an Endometriose oder Adenomyosis. In diesen Fällen stellt die Anwendung einer Mikropille (auch im Langzyklus oder als Langzeiteinnahme) die Therapie der ersten Wahl dar. Treten hier jedoch aufgrund anderer Erkrankungen Einschränkungen für die Anwendung der OC ein, ist als alternative medikamentöse Therapie die Mirena® in Betracht zu ziehen. Dies gilt insbesondere bei rezidivierenden Endometriosen nach medikamentöser und operativer Therapie, aber auch bei tief infiltrierenden Endometriosen, die auch teilweise einer operativen Therapie nur schwer zugänglich sind oder bei denen die operative Therapie mit einer hohen Komplikationsrate verbunden ist. Ein weiterer positiver Effekt der Anwendung von Mirena® bei Endometriosepatientinnen ist häufig die Reduktion der Dysmenorrhöen und insbesondere auch der Hypermenorrhöen. Eine weitere Erkrankung ist die Adenomyosis, die auch häufig mit Hyper- und Dysmenorrhöen verbunden ist. Auch hier kann die Anwendung von Kombinationspillen, insbesondere im Langzyklus oder als Langzeiteinnahme, sinnvoll sein. Bestehen aber hier Kontraindikationen und weiterhin Blutungsstörungen, kann auch bei diesen Patientinnen, die sowohl eine Kontrazeption

Tabelle 3: Levonorgestrel-IUS im Vergleich mit anderen Kontrazeptionsmethoden**Potenzielle Vorteile des Levonorgestrel-IUS ...**

Im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva	Im Vergleich zu Depotgestagenen	Im Vergleich zur Tubensterilisation	Im Vergleich zu IUDs
– Keine oder geringe systemische Hormonwirkung – Geringeres Thromboserisiko – Reduktion der Blutungen – Keine Interaktion mit anderer oraler Medikation (z. B. Antiepileptika) – In der Laktationsperiode anwendbar – Gesicherte Compliance	– Keine oder geringe systemische Hormonwirkung – Kein negativer Effekt auf den Knochenstoffwechsel (MPA)	– Kein operativer Eingriff nötig – Einfach reversibel (bei erneutem Kinderwunsch) – Zusätzlich guter Effekt bei Hyper- und Dysmenorrhö	– Niedriges Infektionsrisiko [28] – Zusätzlicher Effekt bei Hyper- und Dysmenorrhö – Niedrige EUG-Rate – Höhere Sicherheit

als auch eine Therapie der Adenomyosis wünschen, die Einlage einer Mirena® sinnvoll sein. Durch die hohen lokalen Levonorgestrel-Konzentrationen werden die Schmerzen reduziert und die Hypermenorrhöen vermindert. Mirena® hat nachweislich auch einen direkten Effekt auf die Adenomyosisherde, was in MRT-Untersuchungen bewiesen wurde [27]. Die Erfolgsrate beträgt hier ca. 70 %. Dies ist zumindest in den ersten 2–3 Jahren sehr erfolgversprechend, aber inwieweit dies über 5 Jahre ausreicht, ist eher fraglich. Zumindest besteht mit Mirena® eine organerhaltende Therapieoption und eine gleichzeitige Kontrazeptionsmöglichkeit. Bei Adenomyosis-assoziierten Beschwerden ist Mirena® indiziert und in 70 % der Fälle erfolgreich, aber die Dauer des Effektes ist nicht für den gesamten Zeitraum von 5 Jahren garantiert [13].

Endometriumhyperplasie

Bei Endometriumhyperplasien kann eine Hormonspirale sehr effektiv sein, da hier eine Endometriumprotektion erfolgt. Die Anwendung von Mirena® nach Abrasio mit der Diagnose einfache oder komplexe Endometriumhyperplasie ist zur Rezidivprophylaxe sinnvoll, da neben der Kontrazeption auch die Endometriumhyperplasie mitbehandelt wird. Bei der komplexen Hyperplasie mit Atypien sind die Behandlungsergebnisse mit Mirena® kontrovers. Es wird über Regressionen, aber auch Progressionen der Hyperplasie berichtet. Mirena® kann aber bei juveniler adenomatöser Hyperplasie eine sinnvolle Kombination von Kontrazeption und Therapie sein. Da Endometriumhyperplasien häufig ein Problem in der Perimenopause sind, kann Mirena® in dieser Lebensphase als kontrazeptive Methode mit endometriumprotektivem Effekt bevorzugt Anwendung finden.

■ Weiterentwicklung von IUS

Neue Entwicklungen der intrauterinen hormonellen Verhütung befinden sich zurzeit bereits in klinischen Phase-III-Studien. Ein niedrig dosiertes Intrauterin-System (LCS), das 12 µg Levonorgestrel pro Tag abgibt, wird derzeit geprüft. Das LCS hat eine geringere Größe als Mirena® und der Durchmesser des Inserters ist ca. 1 mm kleiner. Das System hat eine Liegezeit von 3 Jahren und dürfte besonders für Adolescentinnen und junge Frauen sowie Nulliparae geeignet sein. Pearl-Index und Blutungsverhalten wurden in den bisherigen Studien positiv bewertet. Dieses neue System offeriert dann eine noch größere Individualität bei der intrauterinen hormonellen Kontrazeption.

■ Mirena® im Vergleich mit anderen Kontrazeptionsmethoden

Im Vergleich mit anderen Kontrazeptionsmethoden bietet Mirena® zahlreiche Vorteile, die in der Entscheidungsfindung für die Wahl einer Kontrazeptionsmethode beachtet werden sollten (Tab. 3) [1, 5, 28]. Mirena® bereichert das Spektrum der Langzeitkontrazeption und ist eine der größten Innovationen auf dem Gebiet der Kontrazeption in den vergangenen Jahrzehnten.

■ Zusammenfassung

Das Levonorgestrel-IUS (LNG-IUS) ist eine innovative intrauterine hormonelle Kontrazeptionsmethode. Sie hat die Vorteile von oralen Kontrazeptiva und Intrauterin-IUS, ohne die speziellen Nachteile dieser Methoden zu haben. Die Sicherheit ist mit einem Pearl-Index von 0,16 sehr hoch. Mirena® ist bei jeder Frau, wenn die lokalen uterinen Voraussetzungen gegeben sind, anwendbar. Dies gilt auch für die Nulliparae, insbesondere wenn für andere Methoden Kontraindikationen bestehen. Sehr wichtig sind der vorherige Ausschluss von Infektionen und das Vorliegen eines unauffälligen zytologischen Abstriches, der nicht älter als 6 Monate sein sollte. Eine postpartale Einlage der Mirena® wird frühestens nach 6 Wochen empfohlen. Das Stillen wird durch Mirena® nicht beeinflusst, sodass Mirena® auch zur Anwendung in der Laktationsperiode geeignet ist. Die Rate an Tubargraviditäten ist bei Mirena® niedriger als bei Frauen mit einem Kupfer-IUD oder ohne Kontrazeption. Initiale Blutungsstörungen unter der Mirena®-Anwendung sind relativ häufig, bedürfen aber meist keiner Therapie. Initial treten auch gehäuft funktionelle Ovarialzysten auf, die sich in den meisten Fällen spontan zurückbilden und keiner weiteren Therapie bedürfen. Nach der Anwendung von Mirena® sind bezüglich der Fertilität keine Nachteile zu erwarten. Mirena® hat sich in besonderen Situationen bewährt, weil sie zahlreiche therapeutische Nebeneffekte hat. So wird die Hypermenorrhö (eine zugelassene Indikation für Mirena®) mitbehandelt. Aber auch bei Patientinnen, die an einer Endometriose oder Adenomyosis leiden, hat Mirena® klinische Vorteile. So werden Adenomyosis-assoziierte Beschwerden in 70 % der Fälle mit Mirena® erfolgreich behandelt. Auch in der Perimenopause ist Mirena® als eine kontrazeptive Methode, die gleichzeitig auch eine Endometriumprotektion bezüglich der häufig auftretenden Endometriumhyperplasien hat, sinnvoll. Im Vergleich mit anderen Kontrazeptionsmethoden bietet Mirena® zahlreiche Vorteile,

die bei der Wahl einer jeweiligen Methode unbedingt beachtet werden sollten.

Literatur:

- Römer T. Erfahrungen und Empfehlungen zur Anwendung des Levonorgestrel-Intrauterinsystems. *Thieme Praxis Report* 2009; 1: 1–24.
- Fachinformation: Mirena® Intrauterin-pessar mit Hormonabgabe. Juli 2010.
- Zhou L, Harrison-Woolrych M, Coulter DM. Use of the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme to study the levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 371–7.
- Jensen JT, Nelson AL, Costales AC. Subject and clinician experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2008; 77: 22–9.
- Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (Suppl 2): S19–31.
- Gemzell-Danielsson K, Inki P, Heikinheimo O. Recent development in the clinical use of the levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 1177–88.
- Römer T, Linsberger D. User satisfaction with a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS): data from an international survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 391–8.
- Römer T. Die Hormonspirale – eine geeignete Verhütungsmethode für Nulliparae. *Frauenarzt* 2007; 48: 379–80.
- Marions L, Lökvist L, Taube A, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulliparous women – a non-interventional study in Sweden. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 126–34.
- Römer T, Göretzlehner G. Kontrazeption mit OC in 111 Problemsituationen. De Gruyter, Berlin, 2008.
- Heikinheimo O, Inki P, Kunz M, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study on the effect of misoprostol on ease of consecutive insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2010; 81: 481–6.
- Gemzell-Danielsson K, Inki P, Boubli L, et al. Bleeding pattern and safety of consecutive use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) – a multicentre prospective study. *Hum Reprod* 2010; 25: 354–9.
- Göretzlehner G, Römer T, Göretzlehner U. Blutungsstörungen – Neugeborenenperiode bis Postmenopause. De Gruyter, Berlin, 2010.
- Järvelä I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod* 1998; 13: 3379–83.
- AWMF-Leitlinie. Laparoskopische Operation von Ovarialtumoren in Leitlinien der Gynäkologie und Geburtshilfe. Verlag S. Kramarz, Berlin, 2010; 23–30.
- Bahamondes MV, Monteiro I, Canteiro R, et al. Length of the endometrial cavity and intrauterine contraceptive device expulsion. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 50–3.
- Heikinheimo O. Use of the LNG-IUS after delivery and induced abortion. *Gynaecology Forum* 2009; 14: 21–4.
- Pakarinen P, Toivonen J, Luukkainen T. Randomized comparison of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine systems immediately after abortion, with 5 years' follow-up. *Contraception* 2003; 68: 31–4.
- Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46: 575–84.
- Backman T, Huhtala S, Blom T, et al. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *BJOG* 2000; 107: 335–9.
- Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 2011; 83: 211–7.
- Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007245.
- Lukes AS, Reardon B, Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2008; 90: 673–7.
- Shaban MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception* 2011; 83: 48–54.
- Endrikat J, Vilos G, Muysers C, et al. The levonorgestrel-releasing intrauterine system provides a reliable, long-term treatment option for women with idiopathic menorrhagia. *Arch Obstet* 2012; 285: 117–21.
- Vilos GA, Marks J, Tureanu V, et al. The levonorgestrel intrauterine system is an effective treatment in selected obese women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 75–80.
- Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, et al. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007; 76: 195–9.
- Andersson K, Odilind V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56–72.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Thomas Römer

Gynäkologisch-geburtshilfliche Abteilung

Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal gGmbH

D-50931 Köln, Weyertal 76

E-Mail: thomas.roemer@evk-koeln.de

Fachkurzinformation zur 2. Umschlagseite:

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

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

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

ESMYA 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat. Anwendungsgebiete: Ulipristalacetat ist indiziert zur Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome in erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist. Die Dauer der Behandlung ist auf 3 Monate beschränkt. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. Genitalblutung von unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als den Gebärmutter-Myomen. Gebärmutter-, Gebärmutterhals- oder Brustkrebs. Aufgrund fehlender Langzeitbehandlungsdaten sollte eine Behandlungsdauer von 3 Monaten nicht überschritten werden. Inhaber der Zulassung: PregLem France SAS., 32, route de l'Eglise, F-74140 Massongy, Frankreich. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Aktuelles: Erfahrungen mit der neuen sichtbar gemachten Verankerungstechnik für rahmenlose IUD/IUS

D. Wildemeersch, A. Pett, S. Jandi, M. Vrijens, W. Albrecht

■ Einleitung

Das rahmenlose Kupfer-IUD war in den vergangenen 20 Jahren Gegenstand ausgedehnter technischer und klinischer Forschung (Abb. 1). Verschiedene Größen und Materialien wurden getestet [1, 2] und histologische Studien durchgeführt [3], so auch die Evaluierung des Kraftaufwandes bei der Entfernung des IUD [4, 5] einschließlich des Grades der damit verbundenen Schmerzempfindung [6]. Des Weiteren wurden internationale klinische Multicenterstudien mit kleineren und größeren Verankerungsknoten sowie unterschiedlichen Applikationsinstrumenten durchgeführt [7, 8]. Die neue Verankerungstechnik bestätigte sich dabei als ein zuverlässiges Konzept zur Einbringung von bioaktiven Wirkstoffen in nicht-schwangere Uteri sowie auch nach Abruptioes. Wird die Verankerungstechnik korrekt durchgeführt, weist sie einen verbesserten Verbleib des IUD *in situ* sowie ein fast vollständiges Fehlen von Ausstöße auf [9–12]. Die Position der IUD-Einheit im Uterus kann auf einfache Weise per Ultraschall überprüft werden, indem die Distanz zwischen dem obersten Kupferglied und der Serosa (IUD-Serosa-Abstand) gemessen wird. In der Vergangenheit war es in vielen Fällen schwierig, den Knoten zu erkennen. Es wurde davon ausgegangen, dass die deutlichere Darstellung des Verankerungsknotens mithilfe von Ultraschall und Röntgen die Sicherheit der Implantationstechnik optimieren und in Folge der Zuspruch dieser Kontrazeptionsmethode in Fachkreisen zunehmen würde.

Das vorliegende Papier beschreibt den sichtbar gemachten Knoten, seine Position zur Uterus-Serosa zum Zeitpunkt der

Einlage und während der Nachkontrolle ebenso wie die einfache Darstellung durch Ultraschall.

■ Material und Methode

Das rahmenlose GyneFix-IUD mit dem sichtbar gemachten Verankerungsknoten („anchor“) ist dem Standard-GyneFix ähnlich. Es wurde jedoch ein winziges Edelstahlelement (Länge von 2 mm, Durchmesser von 0,5 mm) auf dem Faden direkt unter dem Verankerungsknoten hinzugefügt (Abb. 2). Die medizinische Güte dieses Edelstahlelements (AISI 316L/1.4404) ist biokompatibel und wird für diverse medizinische Implantate verwendet. Der sichtbar gemachte Knoten ist CE-zertifiziert.

An der vorliegenden Evaluierung nahmen 81 Frauen teil, die das rahmenlose Kupfer-IUD GyneFix zur Kontrazeption nut-

Tabelle 1: Merkmale der Teilnehmerinnen (Alter und Parität)

	Alter	Para 0	Para 1 (≥ 1 Geburten)
Durchschnitt	30 (15–51)	59	22

Tabelle 2: SA-Distanz bei Einlage (n = 81) und Nachkontrolle (n = 57)

	SA-Distanz bei Einlage	SA-Distanz bei Nachkontrolle
Durchschnitt	0,51 (0,30–0,90) mm	0,5 (0,15–0,89) mm
SA-Distanz: Abstand zwischen IUD und Serosa		

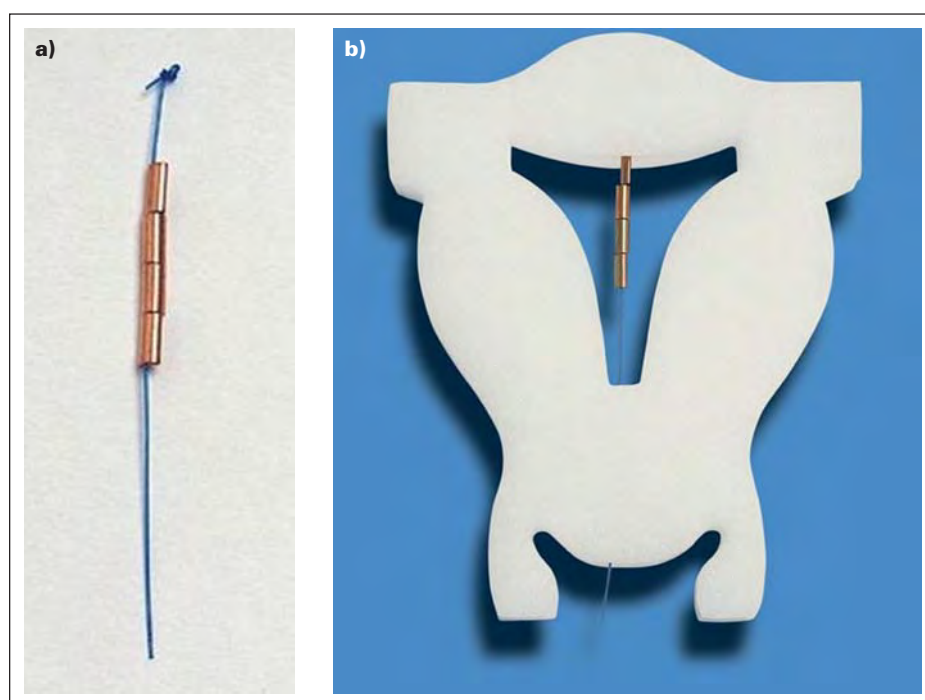


Abbildung 1: GyneFix®; (a) Originalgröße, (b) *in situ*.

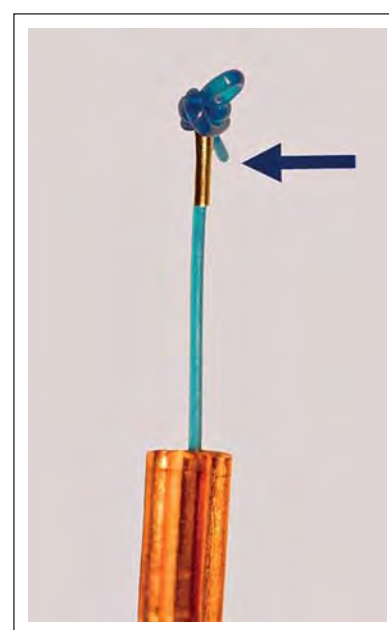


Abbildung 2: Knoten mit sichtbar gemachtem Element (Vergrößerungsgrad × 2,0): winziges Edelstahlelement (2 mm lang mit einem Durchmesser von 0,5 mm).

zen wollten. Im Anschluss an die Einlage wurden das Edelstahlelement und seine Position zur Serosa der Gebärmutter (SA-Distanz) sonographisch gemessen. 57 der 81 Frauen wurden 1–2 Monate nach der Einlage kontrolliert und die SA-Distanz wurde erneut gemessen.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt das Alter und die Paritätsverteilung der 81 Teilnehmerinnen dieser Studie. Die SA-Distanz von der Uterus-Serosa zum Metallelement zum Zeitpunkt der Einlage und bei der Nachkontrolle wird in Tabelle 2 dargestellt. 81 Einlagen wurden durchgeführt. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmerinnen lag bei 30 Jahren (Bandbreite 15–51); 22 von ihnen hatten geboren, 59 waren Nulliparae. Die durchschnittliche SA-Distanz lag bei 0,51 mm zum Zeitpunkt der Einlage (Bandbreite 0,30–0,90 mm). Die durchschnittliche SA-Distanz zum Zeitpunkt der Nachkontrolle lag bei 0,50 mm (Bandbreite 0,15–0,89 mm). Der sichtbar gemachte Verankerungsknoten war im Ultraschall in allen Fällen sehr gut zu erkennen (Abb. 3).

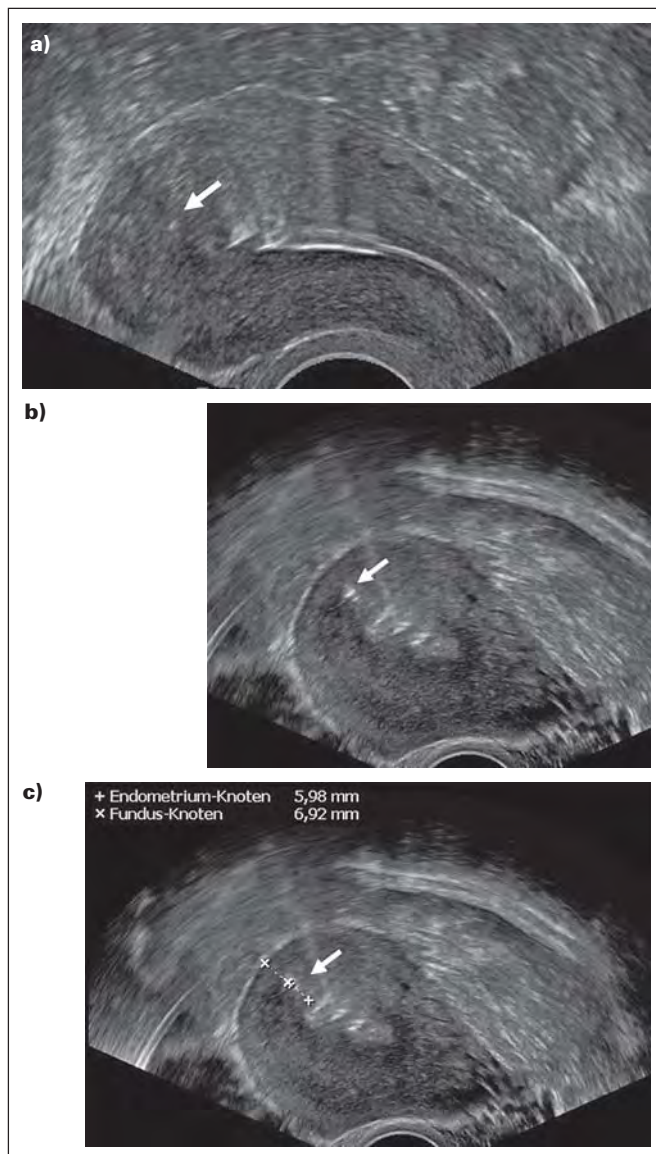


Abbildung 3: (a) Abhängig von der technischen Ausstattung des Ultraschallgerätes ist der Verankerungsknoten in vielen Fällen kaum oder gar nicht sichtbar; (b, c) 2D-Ultraschall – der sichtbar gemachte Knoten liegt 6,92 mm von der Serosa entfernt.

Kommentare und Diskussion

Die Verankerungstechnik war Gegenstand reger Diskussionen, was zu Verwirrungen und Fehlinterpretationen geführt hat [7, 8, 13]. Im Laufe der Zeit wurden am IUD selbst wie auch am Applikator kleine, aber bedeutende Veränderungen vorgenommen. Die Darstellung des Verankerungsknotens hat sich als bedeutende Veränderung erwiesen, da sie direkt nach der Einlage und bei den späteren Nachuntersuchungen eine Kontrolle der korrekten Knotenposition in der Fundusmuskulatur ermöglicht. Im seltenen Fall einer Perforation der Uterus-Serosa, oder bei diesbezüglichem Zweifel, kann das rahmenlose IUD entfernt und eine Neueinlage durchgeführt werden. Dies kann direkt danach oder zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen (Abb. 4).

Eine eventuelle Perforation der Gebärmutter ist ein potenziell ernstzunehmendes Ereignis. In der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veranlassten großen klinischen Multicenterstudie mit dem rahmenlosen Kupfer-IUD GyneFix kam es zu keiner Perforation [7]. In zwei weiteren großen Studien, welche mit über 15.000 GyneFix-Trägerinnen in Belgien und Spanien durchgeführt wurden, lag die Perforationsrate bei 1,2–2,0 pro 1000 Einlagen. Dies ist vergleichbar mit der Perforationsrate von konventionellen IUDs [14, 15]. Diese Zahl könnte durch den sichtbar gemachten Verankerungsknoten weiter reduziert werden.

Die rahmenlose Technik ist für viele Anwender noch neu. Deshalb ist es wichtig, sich mit der Einlagetechnik vertraut zu

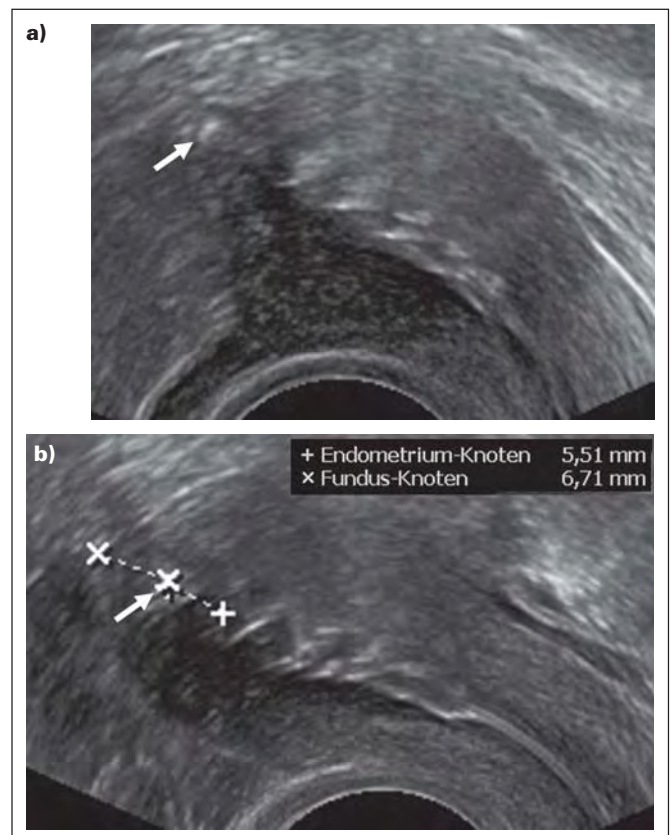


Abbildung 4: (a) Dieses Ultraschallbild zeigt den Verankerungsknoten dicht an der Serosa, welche dadurch leicht vorgewölbt wird. Falls Zweifel an der korrekten Lage des Knotens bestehen, kann das IUD sofort entfernt werden und eine Wiedereinlage zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Dies ist in diesem Fall geschehen; (b) Ultraschallbild derselben Patientin, einen Monat später. Der Verankerungsknoten ist in der Fundusmitte ca. 6 mm von der Serosa und vom Endometrium entfernt.

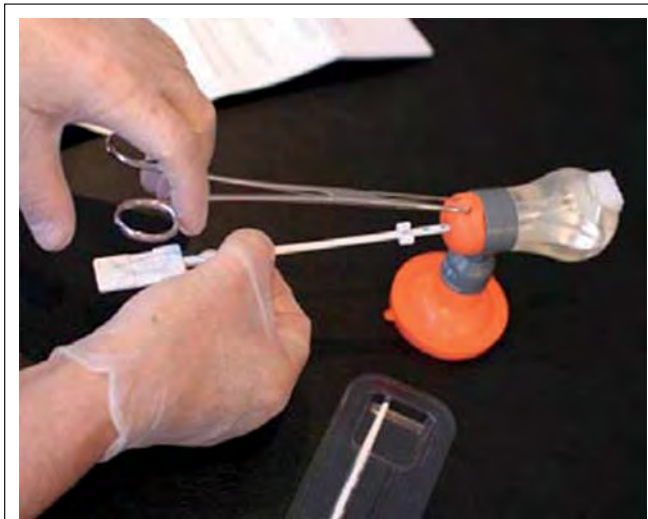


Abbildung 5: HUT® (Home Uterine Trainer): Uterus-Modell für das eigenständige Einlage-Training des rahmenlosen GyneFix-IUD.

machen. Abhängig von der Geschicklichkeit des Behandlers ist in der Regel bereits nach wenigen Einlagen die Insertionstechnik erlernt. Erfahrungswerte zeigen, dass Einlagefehler und Ausstoßungen des IUD bei Nulliparae sowie bei Frauen, die schon geboren haben, auf ein sehr geringes Niveau minimiert werden können, wenn Behandler im Rahmen eines vom Hersteller durchgeführten Trainings geschult werden. Gutes Training ist entscheidend für die korrekte Verankerung des GyneFix-Knotens, was die Grundlage für eine optimale Ergebnisqualität und damit eine erhöhte Akzeptanz der Methode darstellt. Nach der Schulung besteht die Möglichkeit, mithilfe eines Uterus-Modells (Abb. 5) das Training in der eigenen Praxis fortzusetzen. Somit kann die Handhabung der Applikationstechnik vor der Einlage bei einer Patientin eigenständig vertieft werden.

Speziell bei Nulliparae mit konventionellen IUDs wurden hohe Raten einer partiellen oder kompletten Ausstoßung berichtet (bis zu 10 pro 100 Anwenderinnen während des ersten Anwendungsjahres) [16–18]. Eine partielle Ausstoßung reduziert signifikant die kontrazeptive Wirkung eines Kupfer-IUD [19, 20]. Die meisten Ausstoßungen ereignen sich innerhalb der ersten Monate nach Einlage. Die in früheren Studien beobachtete höhere Ausstoßungsrate des rahmenlosen IUD kann mit der anfänglichen Unerfahrenheit des Anwenders mit der neuen Verankerungstechnik in Zusammenhang gebracht werden. Der Begriff „Einlagefehler“ hat eine zusätzliche Bedeutung im Zusammenhang mit GyneFix, da er eine fehlerhafte Implantation des Knotens im Fundus-Myometrium beinhaltet. Ein Implantationsfehler des Knotens bedeutet, dass das IUD sich zwar in der Gebärmutterhöhle befindet, allerdings nicht – wie beabsichtigt – befestigt in der Uteruswand. Dies hat eine Ausstoßung des rahmenlosen IUD innerhalb von Tagen oder Wochen nach der versuchten Einlage zur Folge. Klinische Erfahrungen zeigen, dass die Ausstoßungsrate auf weniger als 1 pro 100 Anwenderinnen sinkt, wenn Frauen das IUD seit 3 Jahren verwenden [10].

■ Schlussfolgerung

Verankerte, rahmenlose IUDs haben wesentliche Vorteile gegenüber Standard-IUDs, da sie *in uteri* von jeder Form und Größe passen. Viele unerwünschte Schwangerschaften und Abruptiones können durch das Angebot intrauteriner Kontrazeptiva mit hoher Akzeptanz vermieden werden. Nulliparae, die eine nichtsystemische Kontrazeption wünschen oder brauchen, profitieren von einem kleineren konventionellen IUD oder von einem rahmenlosen Kupfer- bzw. LNG-freisetzenden System. Klinische Erfahrungen zeigen die große Toleranz

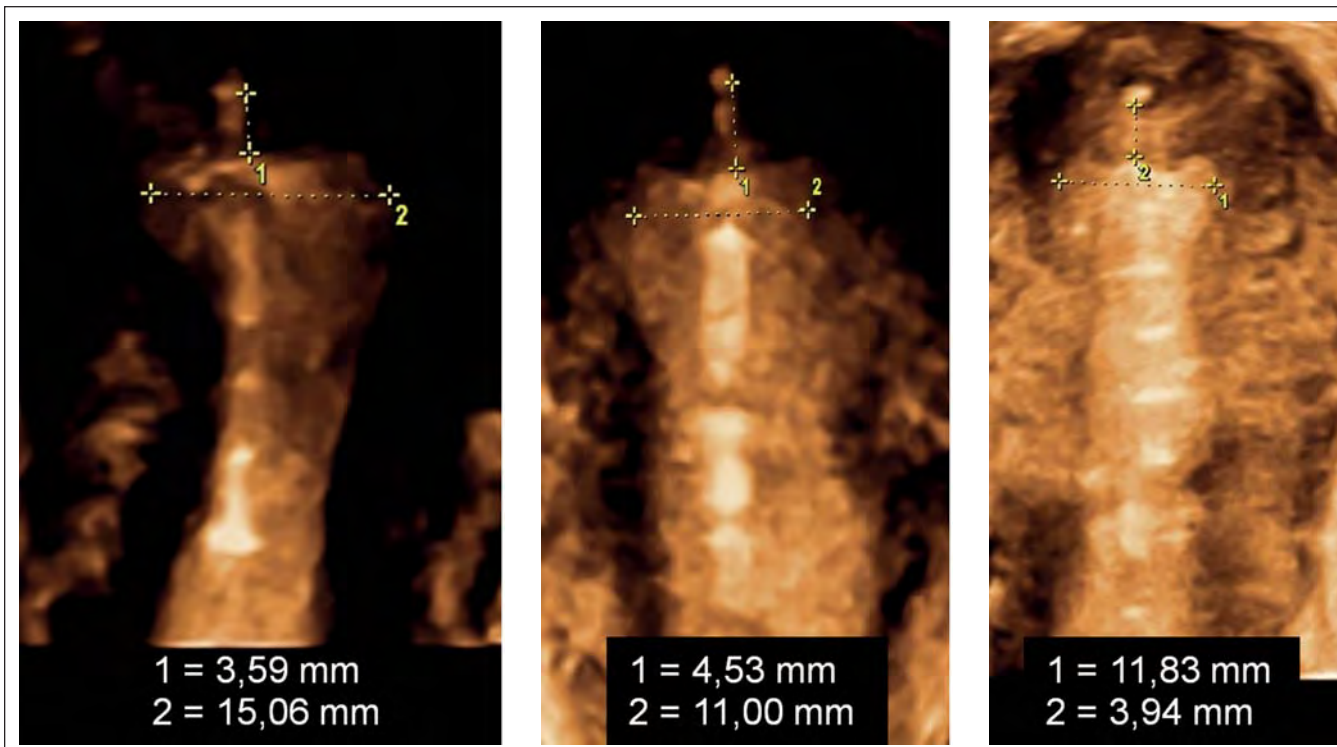


Abbildung 6: Uterushöhlen sind oft sehr schmal, relativ häufig weniger als 2 cm im Fundusbereich. Der Abstand zwischen Knoten und Endometrium (Penetrationstiefe) ist dargestellt.

und hohe Wiedereinlegungsrate des rahmenlosen IUD gerade bei Frauen, die noch nicht geboren haben und bei denen die Frage der Unverträglichkeit im Vordergrund steht. Darüber hinaus ist die Ausstoßung des IUD bei korrekter Einlage äußerst selten (Abb. 6).

Es ist zu erwarten, dass die Möglichkeit der Darstellung des Verankerungsknotens des rahmenlosen IUD bei der Einlage und bei Kontrolluntersuchungen die Anzahl der Fehleinlagen und frühzeitigen Ausstoßungen reduzieren wird. Dadurch wird dem Behandler mehr Sicherheit bei der Anwendung der Methode gegeben. Nicht zuletzt reduziert sich hierdurch auch die Häufigkeit einer Perforation oder Fehleinlage.

Das Sichtbarmachen der Verankerungstechnik von GyneFix® wird wahrscheinlich zur Folge haben:

- Die Anzahl der Fehleinlagen und frühzeitigen Ausstoßungen wird reduziert.
- Das Risiko von Perforationen wird kleiner.
- Größeres Vertrauen der Ärzte gegenüber Gynefix.
- Mehr zufriedene Patientinnen.

Information und Trainingsorganisation

GyneFix Österreich, Gynial GmbH;
E-Mail: info@gynial.com

GyneFix Deutschland, Gynlameda GmbH;
E-Mail: info@verhueten-gynfix.de

GyneFix Schweiz, Vifor AG;
E-Mail: info@viforpharma.com

Literatur:

1. Wildemeersch D, van der Pas H, Thiery M, et al. The Copper-Fix (Cu-Fix): a new concept in IUD technology. *Adv Contracept* 1988; 4: 197–205.
2. van Kets H, Vrijens M, Van Trappen Y, et al. The frameless GyneFix intrauterine implant: a major improvement in efficacy, expulsion and tolerance. *Adv Contracept* 1995; 11: 131–42.
3. Coppens M, Thiery M, Delborge W, et al. The copper-fix IUD: assessment of tissue reaction at anchor site. *Med Sci Res* 1989; 17: 719.
4. Batár I, Wildemeersch D. The reliability of the anchoring concept for suspension of

bioactive substances in the human uterus evaluated by measuring the removal force: results after long-term use. *Contraception* 2004; 69: 501–3.

5. Wildemeersch D. The force required to remove the frameless 0-suture IUD anchoring system: comparison between pre- and postmenopausal women. *Contraception* 2004; 69: 513–5.

6. Wildemeersch D. GyneFix®: Study of the pain caused by the removal of the GyneFix® intrauterine contraceptive device using verbal/numerical scale. Report Study GF15, 2001.

7. Meirik O, Rowe PJ, Peregoudov A, et al.; IUD Research Group at the UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. The frameless copper IUD (GyneFix) and the Tcu380A IUD: results of an 8-year multicenter randomized comparative trial. *Contraception* 2009; 80: 133–41.

8. Wildemeersch D, Andrade A. Commentary – A historical note on the development of the frameless IUD. *Contraception* 2010; 81: 172–3.

9. Wu S, Hu J, Wildemeersch D. Performance of the frameless GyneFix and the Tcu380 A IUDs in a 3-year multicenter, randomized, comparative trial in parous women. *Contraception* 2000; 61: 91–8.

10. Cao X, Zhang W, Zhao X, et al. Three-year efficacy and acceptability of the GyneFix 200 intrauterine system. *Contraception* 2004; 69: 207–11.

11. Wildemeersch D, Batár I, Affandi B, et al. The 'frameless' intrauterine system for long-term, reversible contraception: a review of 15 years of clinical experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 164–73.

12. Batár I, Wildemeersch D, Vrijens M, et al. Preventing abortion and repeat abortion with the Gynefix intrauterine implant system – preliminary results. *Adv Contracept* 1998; 14: 91–6.

13. O'Brien PA, Marfleet C. Frameless versus classical intrauterine device for contra-

ception. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD003282.

14. Tatum HJ, Connell EB. Intrauterine devices. In: Filshie M, Guillebaud J (eds). *Contraception: Science and Practice*. Butterworths, London, 1989; 144–71.

15. Population Reports, Johns Hopkins University, Baltimore. IUDs – An Update. Series B, Number 6, December 1995.

16. Roy S, Copper D, Mishell DR Jr. Experience with three different models of the Copper T intrauterine contraceptive device in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 414–7.

17. Petersen KR, Brooks L, Jacobson B, et al. Intrauterine devices in nulliparous women. Proceedings 1st Congress of the European Society of Contraception, Paris, 1990.

18. Hirvonen E, Kaivola S. A new copper IUD (Fincoind) in adolescent and young nulliparous women. *Contracept Deliv Syst* 1983; 4: 149–52.

19. Kaivola S. Postremoval assessment of the intrauterine position of the IUDs: An analysis of 1012 removals with special reference to pregnancy risk and dislocation. Presentation held at the Annual Meeting of the Society for the Advancement of Contraception, Singapore, 1990.

20. Anteby E, Revel A, Ben-Chetrit A, et al. Intrauterine device failure: relation to its location within the uterine cavity. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 112–4.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dirk Wildemeersch
Gynecological Outpatient Clinic and IUD Training Center
B-9000 Gent, Rooseveltlaan 43/44
E-Mail: d.wildemeersch@skynet.be

A. Pett und S. Jandi:
Gynäkologische Praxisgemeinschaft, Berlin, Deutschland
E-Mail: info@pett-jandi.de

M. Vrijens:
Gynäkologische Praxis, Gent, Belgien
E-Mail: marc@vrijens.be

W. Albrecht:
Gynäkologische Praxis, Feldkirchen, Österreich
E-Mail: wolfgang_albrecht@gmx.at

Langzeitkontrazeption ohne tägliche Anwendung und mit Reversibilität

D. M. Gruber

■ Einleitung

Für die Akzeptanz einer Verhütungsmethode sind Sicherheit und einfache Handhabung ausschlaggebend. Verhütungskonzepte, die keine tägliche Anwendung erfordern, könnten für viele Frauen die richtige Lösung sein.

Sowohl in jüngeren Jahren (Ausbildung, Berufsausübung) als auch bei Frauen nach abgeschlossener Familienplanung kann die Fragestellung der Langzeitverhütung relevant sein. Es gibt auch Kontraindikationen für kurzwirksame Kontrazeptiva sowie Problemstellungen bei anderen Verhütungsmethoden, die dann zur Entscheidung für eine der möglichen „Langzeitmethoden“ führen. Gewisse Lebensumstände (häufiger Zeitonenwechsel, Suchtproblematiken) können die korrekte Anwendung von kurzwirksamer Kontrazeption erschweren bzw. ausschließen. Ebenso können ethische und psychische Gründe oder auch forensische Erfordernisse gegen den Einsatz einer kurzwirksamen hormonellen Möglichkeit sprechen.

Die am Markt befindlichen Methoden haben alle ihre Berechtigung und sollten nach Information der ratsuchenden Frauen wohl überlegt werden.

Im Folgenden werden diese Möglichkeiten besprochen: der intravaginal platzierte Verhütungsring (NuvaRing®), das transdermale kontrazeptive System („Verhütungspflaster“ Evra®), das intramuskulär oder subkutan applizierte Depotgestagen („Dreimonatsspritze“ in zwei Dosisstärken Sayana® und DepoCon®) sowie das subkutane Hormonimplantat („Verhütungstäbchen“ Implanon NXT®).

Eine Sonderstellung bei den Langzeitkontrazeptiva nimmt das intrauterine Hormonsystem („Hormonspirale“ Mirena®) ein, welches eine Kombination aus mechanischer Verhütung (Spirale) und Gestagen-only-Verabreichung darstellt.

Die Zuverlässigkeit bei diesen hormonellen Langzeitverhütungsmethoden wird mit einem Pearl-Index von 0/0,1–1 angegeben.

■ Intravaginale Kontrazeption

Die Pille als sichere Kontrazeptionsmethode erfährt im Allgemeinen eine sehr hohe Akzeptanz, dennoch gibt es eine Reihe von Frauen, die eine andere Methode bevorzugen würden, und besonders junge Frauen vergessen die Pilleneinnahme gelegentlich. Da der intravaginale Ring nur einmal monatlich appliziert wird, ist ein Vergessen eher unwahrscheinlich. Dies schlägt sich auch in der Zufriedenheit der Anwenderinnen mit diesem Konzept nieder. Untersuchungen zeigen, dass die Zufriedenheit mit dieser Methode sich mit jedem Zyklus steigert: Nach dem 3. Zyklus war eine Zufriedenheit von 92 % gegeben, nach einem

Jahr betrug sie nahezu 100 %. Auch der „sexuelle Komfort“ ist gegeben, denn 85 % der Anwenderinnen gaben an, sie spürten den Ring nicht. In einem geringen Ausmaß verspürten ihn ihre Partner, hatten aber damit keine ernsthaften Schwierigkeiten und generell auch keine Einwände gegen den Ring. Während des Geschlechtsverkehrs kann der Ring somit *in situ* belassen werden. Auch ist die Hormonexposition der Partner zu vernachlässigen. Falls der Verhütungsring doch beim Verkehr stören sollte, gibt es auch die Möglichkeit, ihn für 3 Stunden zu entfernen, allerdings muss man unbedingt danach an das Wiedereinsetzen denken [1].

Der Intravaginalring ist ein flexibler transparenter Ring, von dem täglich 120 µg Etonogestrel und 15 µg Ethinylestradiol abgegeben werden. Er wird einmal monatlich eingelegt und entfernt, was von den Anwenderinnen, die mit ihrem Körper vertraut sind, als sehr leicht klassifiziert wurde. Die Anwendung ist einfach, sodass Frauen, die keine Probleme haben, einen Tampon zu verwenden, auch diese Applikationsform gut akzeptieren. Damit die Hormone kontinuierlich abgegeben werden, ist es dabei nicht unbedingt notwendig, dass sich der Ring voll entfaltet, sondern es genügt, wenn er intravaginal zu liegen kommt. Die Anwendungsdauer entspricht mit 21 Tagen der einer oralen Kontrazeption. Nach diesem Zeitraum wird der Ring für eine Woche entfernt und es tritt eine Entzugsblutung auf. Diese ist gewöhnlich kürzer und leichter als die reguläre Menstruationsblutung. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber der Pille besteht in der Umgehung des Gastrointestinaltraktes, denn durch die Metabolisierung in der Leber von Hormonen nach oraler Zufuhr können bei manchen Frauen Unverträglichkeiten induziert werden.

Ein wichtiger Punkt für Frauen ist bei jeder Hormongabe die Auswirkung auf das Körpergewicht. Studien zeigen, dass sich der intravaginale Ring neutral auf das Körpergewicht auswirkt. Individuelle Gewichtsschwankungen bewegen sich im physiologischen Bereich. Die Zyklusstabilität ist günstig; zwar treten in bis zu 5 % Zwischenblutungen auf, diese sind in ihrem Muster jedoch konstant und können von den Frauen gut eingeschätzt werden. Die Inzidenz von unregelmäßigen Blutungen ist nach den bisherigen Daten sehr gering und liegt auch unter der einer 20-Mikrogramm-Pille. Ein wesentlicher Grund, der bei vielen Frauen für den Ring spricht, ist die Tatsache, dass sie nicht täglich daran denken müssen und trotzdem eine hohe kontrazeptive Sicherheit gegeben ist. Nach dem 13. Zyklus bezeichneten 86 % der Anwenderinnen dieses Kontrazeptivum als die Methode ihrer Wahl, wobei sich die Akzeptanz im Laufe der Anwendung in allen Altersklassen steigerte.

■ Transdermale Kontrazeption

Die Möglichkeit, kontrazeptiv wirksame Hormone über die Haut zuzuführen, besteht seit 2002. Im *Time Magazine* dieses

Jahres wurde das „love patch“ als „the coolest invention of 2002“ bezeichnet. Da die „Pille“ weit öfter vergessen wird, als Anwenderinnen meinen, sollte diese Form der Hormonzufuhr eine bessere Therapieverlässlichkeit gewährleisten. Wissend um die Problematik des Vergessens, wurden vor Einführung neuer Regime breit angelegte Anwenderbefragungen durchgeführt, wobei die wöchentliche und die monatliche Applikation eines hormonellen Verhütungsmittels weit oben auf der Wunschliste rangierten. Die bevorzugten Anwendungsstellen des kontrazeptiven Pflasters sind in abfallender Reihenfolge Gesäß, Bauch, Arm und Oberkörper, wobei die Haftung an allen Stellen in etwa gleich gut war. Mit zunehmend längerer Anwendung steigt auch die Applikationsroutine und die Anwenderin gewinnt von Zyklus zu Zyklus mehr Sicherheit. Dennoch sieht man in der Praxis starke interindividuelle Haftungsunterschiede. Die Umgehung des Magen-Darmtraktes stellt bei einigen Anwenderinnen sicherlich einen klinischen Vorteil dar. Pro Tag werden in kontinuierlicher Form 150 µg Norelgestromin und 20 µg Ethinylestradiol abgegeben. Norelgestromin ist der primäre aktive Metabolit von Norgestimat, ein bereits erprobtes Gestagen in oralen Kontrazeptiva. Das Verhütungspflaster wird über 3 Wochen einmal wöchentlich – immer am selben Wochentag – geklebt. Die 4. Woche ist pflasterfrei. Im Falle, dass der Wechsel des Pflasters vergessen wird, besteht eine 2-tägige Dosisreserve. Durch die konstanten Hormonplasmaspiegel werden Steroid-Konzentrationsgipfel vermieden, was bei manchen Frauen das Nebenwirkungsspektrum zusätzlich verringert. Die Anwendung des kontrazeptiven Pflasters führte in allen Altersgruppen zu einer verlässlicheren Anwendung [2]. Der Pearl-Index beträgt 0,7. Der Einfluss auf das Körpergewicht ist als neutral einzustufen, allerdings ist das Körpergewicht ein wichtiger Faktor, um die Wirksamkeit des Pflasters sicherzustellen [3]. In Studien zeigte sich, dass bei höherem BMI die kontrazeptive Sicherheit nicht gegeben sein könnte. Das Zwischenblutungsrisiko liegt im selben Bereich, wie wir es von kombinierten oralen hormonellen Präparaten kennen.

■ „Dreimonatsspritze“

Medroxyprogesteronacetat (MPA) steht in 2 unterschiedlichen Dosierungen zur Verfügung (150 mg MPA – DepoCon®, 104 mg MPA – Sayana®). MPA wird seit vielen Jahren als Depot-Kontrazeptivum verwendet und zeigt eine gute Verträglichkeit. Die neue Formulierung (Sayana®) enthält im Vergleich zur altbewährten Dreimonatsspritze (DepoCon®) eine um 31 % geringere Hormondosis und wird alle 3 Monate (13 Wochen ± 7 Tage) subkutan in den Oberschenkel bzw. in das abdominale Fettgewebe appliziert [4]. Innerhalb weniger Stunden wird eine stabile Serumkonzentration erreicht. In Studien mit 104 mg MPA konnte ein Pearl-Index von 0 erreicht werden, wobei auch festgestellt wurde, dass im Unterschied zu oralen und transdermalen Verhütungsmethoden das Körpergewicht keine Rolle spielte. Ein BMI von < 25 oder > 30 zeigte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Methode. Bei einer Langzeitdepot-Gestagen-Verhütung, die in frühen Jahren begonnen wird, ist es wichtig, auf die Knochendichte zu achten. Je vollständiger bei jungen Frauen bereits die Peak-Bone-Mass aufgebaut wurde, umso weniger ungünstig wirkt sich MPA auf den Knochen aus [5]. Die Ursache liegt in der dauerhaften Anwendung des Gestagens bei dadurch bedingter verringerter endogener Östrogenproduk-

tion. Auf der Basis einer umfassenden Evaluierung der vielfältigen Studien zum Thema Knochendichte und Depot-Gestagen kam die WHO zum Schluss, dass es keinen Grund zur Beschränkung in der Anwendung und Dauer von MPA bei Frauen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren gibt. Wie bei allen Gestagen-only-Methoden kann das individuelle Blutungsmuster bei den Anwenderinnen nicht vorhergesagt werden. Tendenziell nimmt aber die Amenorrhö-Rate im Laufe der Anwendung zu und die Regelmäßigkeit der Blutung ab. Auch was die Rückkehr der Ovulation nach Absetzen der Methode betrifft, sollte die Anwenderin entsprechend aufgeklärt werden. Bei fast allen Frauen kommt es meist innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Methode zur Refertilisierung; im Mittel tritt eine Ovulation nach 30 Wochen auf.

■ „Verhütungsstäbchen“

Implanon NXT® ist ein Kunststoffstäbchen, in dem 68 mg des Gestagens Etonogestrel eingebettet sind. Es wird ambulant an der Innenseite des Oberarms unter die Haut implantiert. Durch die kontinuierliche Freisetzung des Hormons wird der Eisprung verhindert und die Spermienwanderung erschwert. Seit September 2010 ist die neue Generation dieses Präparates erhältlich. Im Gegensatz zur älteren Version kann das neue Implantat aufgrund eines 3%igen Bariumsulfat-Anteils mittels Röntgen und CT dargestellt werden [6].

Bei korrekter Anwendung tritt der kontrazeptive Schutz innerhalb einer Woche ein. Die Empfängnisfähigkeit ist bereits wenige Wochen nach Entfernen des Stäbchens wieder gegeben. Das Profil möglicher unerwünschter Nebenwirkungen besteht vor allem in Akne, Blutungsunregelmäßigkeiten und depressiven Verstimmungen.

Die Dauer der Anwendung wird für 3 Jahre empfohlen und sollte gut überlegt sein [7]. Die Applikation erfolgt dank eines geschickten Applikatorsystems (Implantat kann nicht aus der Nadel herausfallen und die Eindringtiefe kann besser abgeschätzt werden) meist problemlos im Bereich des nicht-dominanten Oberarms. Die Amenorrhö-Rate liegt bei ca. 70 %. Als Nebenwirkungen kann es zur vermehrten Ausbildung von reversiblen Ovarialzysten und zu leichten Hautunreinheiten kommen.

■ Intrauterine Gestagen-only-Verhütung

Diese Form der Verhütung beruht auf der kombinierten Wirkung von Spirale und Hormon. Im Schaft des intrauterinen Systems wurde Levonorgestrel (Mirena®) so platziert, dass eine 5-jährige kontinuierliche Abgabe gewährleistet ist. Somit ist die kontrazeptive Wirkung einerseits durch die mechanische Präsenz des IUD und andererseits durch die Gestagenwirkung auf Endometrium und Zervixschleim gewährleistet. Die Einlage des IUD ist durch die wohldurchdachte Applikationsvorrichtung weiter verbessert worden und stellt somit keine wirkliche Hürde beim Einsetzen auch bei jungen Frauen dar. Das Blutungsverhalten ist von Frau zu Frau unterschiedlich, jedoch liegt die Amenorrhö-Rate bei ca. 60 %. Dieses Faktum stellt auch den Grund dar, warum das intrauterine Levonorgestrel-

IUD zur Therapie bei Hypermenorrhö eingesetzt werden kann [8]. Die Blutungen werden kürzer und leichter und die Stärke der Menstruationsblutung nimmt im Durchschnitt um 88 % bis zum Ende des 3. Therapiemonats ab. Wie bei allen anderen Gestagen-only-Systemen ist auch hier manchmal mit der Ausbildung von reversiblen Ovarialzysten und Hautunreinheiten zu rechnen [9].

Die Wahrscheinlichkeit, ein thromboembolisches Geschehen unter Gestagen-only-Methoden zu entwickeln, ist im Vergleich zu kombinierten hormonellen kontrazeptiven Methoden deutlich geringer.

■ Conclusio

Die Zufriedenheit mit einer Langzeitverhütungsmethode und die Akzeptanz aller damit verbundenen Vor- und Nachteile (individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung) sind umso größer, je besser die Information zuvor erfolgte und je autonomer die persönliche Entscheidung getroffen wurde.

Literatur:

1. Barreiros FA, Guazzelli CA, Barbosa R, et al. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: evaluation of clinical aspects. *Contraception* 2010; 81: 223–5.
2. Jakimiuk AJ, Crosignani PG, Chernev T, et al. High levels of women's satisfaction and compliance with transdermal contraception: results from a European multinational, 6-month study. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 849–56.
3. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD008452.
4. Sierra-Ramírez JA, Lara-Ricalde R, Lujan M, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics after subcutaneous and intramuscular administration of medroxyprogesterone acetate (25 mg) and estradiol cypionate (5 mg). *Contraception* 2011; 84: 565–70.
5. Lopez LM, Chen M, Mullins S, et al. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8): CD009849.
6. McNeill G, Ward E, Halpenny D, et al. Ultrasound appearances of Implanon implanted contraceptive devices. *JBR-BTR* 2009; 92: 259–60.
7. Harvey C, Seib C, Lucke J. Continuation rates and reasons for removal among Implanon users accessing two family planning clinics in Queensland, Australia. *Contraception* 2009; 80: 527–32.
8. Scarselli G, Bargelli G, Taddei GL, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study. *Fertil Steril* 2011; 95: 420–2.
9. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 235–40.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Doris Maria Gruber

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: doris.gruber@meduniwien.ac.at

Gynial
MEDIZIN TRIFFT SERVICE

Verhütung mit Verantwortung hormonfrei mit 5 IUDs

GyneFIX® ... das Verhütungskettchen

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

Gyneplus®: 4 T-förmige IUDs

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



News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ Prediction of In Vitro Fertilization Outcome at Different Antral Follicle Count Thresholds in a Prospective Cohort of 1,012 Women

Jayaprakasan K, et al. *Fertil Steril* 2012; 98: 657–63.

Abstract

Objective: To estimate the probability of live birth, adverse treatment outcome, and extremes of ovarian response at different antral follicle count (AFC) cutoff levels in a large prospective cohort of women undergoing IVF treatment. **Design:** Prospective study. **Setting:** University-based assisted conception unit. **Patient(s):** A total of 1,012 consecutive subjects of all ages undergoing their first cycle of assisted reproductive techniques. **Intervention(s):** Transvaginal three-dimensional ultrasound assessment and venipuncture in the early follicular phase of the menstrual cycle. **Main outcome measure(s):** Live birth rate, poor ovarian response, and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). **Result(s):** Analysis was performed in 1,012 subjects. Both age ($r = 0.88$) and AFC ($r = 0.92$) thresholds show significant linear relationship with the probability of live birth, but AFC demonstrates a stronger correlation. At AFC quartiles of 3–10, 11–15, 16–22, and ≥ 23 , the mean live birth rates were 23 %, 34 %, 39 %, and 44 %, respectively. No live birth was observed in women with $\text{AFC} < 4$. Antral follicle count was predictive of ovarian response, with a 67 % likelihood of poor ovarian response for $\text{AFC} \leq 4$. Although the risk of moderate or severe OHSS is 2.2 % with AFC of ≤ 24 , the risk increases to 8.6 % at AFC of ≥ 24 . The risk of OHSS increases further to 11 % if there are signs and symptoms of polycystic ovary syndrome. **Conclusion(s):** Although age and AFC are significantly correlated with live birth, AFC demonstrates a stronger correlation. Antral follicle count thresholds are useful to predict live birth rates and risks of poor ovarian response and OHSS during IVF treatment.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser israelischen prospektiven Beobachtungsstudie an 1012 Frauen im ersten IVF/ICSI-Zyklus wurde vor hormoneller Stimulation (COH) am Zyklustag 2–4 ein 3D-transvaginaler Ultraschall zur Ermittlung des Primordialfollikelpools („antral follicle count“ [AFC]; Anzahl der Follikel mit Durchmesser 2–10 mm) durchgeführt. Des Weiteren wurden demographische Daten erhoben sowie eine körperliche Untersuchung und eine Blutabnahme zur Bestimmung des basalen Hormonstatus vorgenommen. Die Stimulation erfolgte im Standard-Long-Agonistenprotokoll mit 2-wöchiger Downregulation und anschließender COH mit rFSH oder hMG (wobei die Gonadotropin-Startdosis je nach Alter der Patientin zwischen 150 IU und 300 IU gewählt und in Abhängigkeit vom Befund der Follikulometrie adaptiert wurde; der zuvor erhobene AFC wurde nicht in die Dosiswahl miteinbezogen).

Primärer Outcome-Parameter war die Lebendgeburtenrate in diesem ersten IVF/ICSI-Zyklus; sekundäre Outcome-Parameter

waren „poor response“ und OHSS. Unter Einbeziehung sämtlicher erhobener Werte zeigte sich in der statistischen Analyse, dass lediglich der AFC (und das Alter der Patientin in geringerem Ausmaß) signifikant die Lebendgeburtenrate (LBR) vorhersagen konnte. Nach Einteilung des AFC in Quartilen ergaben sich folgende LBR: AFC 3–10/LBR 23 %, AFC 11–15/LBR 34 %, AFC 16–22/LBR 39 %, AFC ≥ 23 /LBR 44 %.

Auch in Bezug auf die Vorhersagemöglichkeit von „poor response“ und OHSS zeigte sich der AFC als zuverlässigster Parameter: Das OHSS-Risiko stieg linearer von 8,4 % „basal“ auf 21 % bei Frauen mit einem AFC von mindestens 24 (entsprechend der PCO-Definition von 12 oder mehr kleinen Follikeln pro Ovar); bei einer Anzahl von 4 antralen Follikeln lag die LBR lediglich bei 5 %.

Ich halte diese Studie für äußerst interessant und hilfreich; einerseits zur Beratung betroffener Paare in Bezug auf die realistische Erfolgchance ihres IVF/ICSI-Versuches und andererseits für die Modifikation und Individualisierung des Behandlungsregimes zur Erzielung des bestmöglichen ovariellen Response und der höchsten LBR.

Eine kleine Limitation in der täglichen Praxis könnte allerdings sein, dass nicht in allen Instituten/Kliniken qualitativ hochwertige 3D-Ultraschälle zur Verfügung stehen (wobei auch der üblicherweise vor Stimulationsbeginn routinemäßig durchgeführte 2D-Scan sicherlich einen guten Anhaltspunkt liefern kann), und schade ist, dass das AMH als weiterer guter Indikator für den Primordialfollikelpool in dieser großen, in den Jahren 2005–2009 durchgeführten Studie nicht miterhoben und in der Auswertung berücksichtigt wurde.

■ Endometrial Inflammation and Effect on Implantation Improvement and Pregnancy Outcome

Granot I, et al. *Reproduction* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Implantation failure, which is presently the major barrier in human fertility, is attributed, in many cases, to the failure of the uterus to acquire receptivity. The transition into a receptive uterus includes cellular changes in the endometrium and the modulated expression of different cytokines, growth factors, transcription factors and prostaglandins. These molecules partake in the generation of an inflammatory response followed by the recruitment of immune cells. These cells have shown to be involved in the maternal immune tolerance towards the implanted embryo as well as in the maternal-fetus interaction during pregnancy. Most of the accumulated evidence indicates that embryo implanta-

tion is associated with an active Th1 inflammatory response while a Th2-humoral inflammation is required for pregnancy maintenance. Yet, recent findings suggest that a Th1 inflammatory response is also necessary for the acquisition of uterine receptivity. This notion was originally suggested by reports from our and other clinical centers worldwide, that in vitro fertilization patients with repeated implantation failure subjected to endometrial biopsy exhibit a substantial improvement in their chances to conceive. These findings, followed by the demonstration of an elevated pro-inflammatory cytokines/chemokines expression, as well as an increased abundance of immune cells, in the endometrium of these patients, raised the idea that acquisition of uterine receptivity is closely associated with an inflammatory response. This review summarizes the molecular and biochemical evidence that confirm this notion and proposes a mechanism by which injury-induced inflammation improves uterine receptivity and the subsequent pregnancy outcome.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser sehr schönen Übersichtsarbeit werden die diversen immunmodulatorischen Vorgänge beschrieben, die den Uterus zum Zeitpunkt des Implantationsfensters („window of implantation“ [WOI], CT 19–23) rezeptiv machen. Aus mehreren In-vitro-Experimenten und Studien an Patientinnen (hauptsächlich Frauen mit wiederholten Fehlgeburten und Implantationsversagen) ist bekannt, dass zum Eintritt und Fortbestehen einer Schwangerschaft das komplexe und exakte Zusammenspiel pro- (Th1-mediierter) und antiinflammatorischer (Th2-mediierter) Zytokine essenziell ist. Man geht heute davon aus, dass zur erfolgreichen Implantation (und dann wiederum in der letzten Phase der Schwangerschaft) eine proinflammatorische Immunlage (mit Überwiegen von TNF-alpha, IL-6 etc.) vor-

herrschen soll, wohingegen die Toleranz des mütterlichen Organismus gegenüber dem „semi-allogenen“ Fetus antiinflammatorisch (IL-4, IL-10 etc.) geprägt ist.

Bereits 1907 konnte im Tierexperiment gezeigt werden, dass präkonzeptionelles Auskratzen („scratching“) des Uterus mit raschem Wachstum der Deziduazellen einhergeht. Zahlreiche Studien berichteten seither Ähnliches: Das Durchführen einer Endometriumbiopsie (oder auch einer Hysteroskopie und/oder Curettage) während des spontanen Zyklus unmittelbar vor der IVF-Behandlung geht mit erhöhten Implantations-, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten einher. Ursächlich verantwortlich dafür dürfte die durch den lokalen Verletzungsreiz hervorgerufene Entzündungsreaktion mit Rekrutierung der proinflammatorischen Immunkaskade sein („injury-induced inflammation“), wodurch Endometriumzellen zur Ausbildung von Adhäsionsmolekülen stimuliert und die stammzellabhängige Endometriumregeneration forciert werden.

Ich denke, dass in Anbetracht neuester klinischer Daten, welche von signifikanter Steigerung der Schwangerschaftsrate nach uterinem „scratching“ berichten, vor allem bei Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen die Endometriumbiopsie im Zyklus vor IVF großzügig zum Einsatz kommen sollte.

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

Metafolin®
Ein Merk-Patent

femibion®
Schwangerschaft 1

femibion®
Schwangerschaft 1
Ab Kinderwunsch bis zum Ende der 12. Schwangerschaftswoche

Mit Folsäure, Metafolin®, Vit. B12, Vitamin E, Magnesium und Eisen. Ein einzigartiges Nahrungsergänzungsmittel.

➤ Metafolin – eine patentierte Kalziumverbindung von 5-MTHFolat

➤ Folat trägt zum Wachstum des mütterlichen Gewebes während der Schwangerschaft und zu einer normalen Aminosäuresynthese bei

Ab Kinderwunsch bis zum Ende der 12. Schwangerschaftswoche

femibion®
mit dem patentierten Wirkstoff Metafolin®

Nr. 1
in Österreich* und Europa**

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

Nahrungsergänzungsmittel stellen keinen Ersatz für abwechslungsreiche Ernährung dar. Eine ausgewogene Ernährung und eine gesunde Lebensweise sind wichtig.

femibion®
Schwangerschaft 2

femibion®
Schwangerschaft 2
Ab der 13. Schwangerschaftswoche bis zum Ende der Stillzeit

Mit Omega-3, Metafolin®, Vit. B12, Vitamin E, Magnesium, Eisen und Zink. Ein einzigartiges Nahrungsergänzungsmittel.

➤ zusätzlich 200 mg DHA, dessen Aufnahme durch die Mutter zur normalen Entwicklung der Augen und des Gehirns beim Fötus und beim gestillten Säugling beiträgt

Hinweis für Schwangere und stillende Frauen: Die positive Wirkung stellt sich ein, wenn zusätzlich zu der für Erwachsene empfohlenen Tagesdosis von 250 mg Omega-3 Fettsäuren (DHA und EPA) täglich 200 mg DHA eingenommen werden.

Ab der 13. Schwangerschaftswoche bis zum Ende der Stillzeit

News-Screen Menopause

Auftreten und Therapie klimakterischer Symptome nach Brustkrebs

P. Frigo

■ Sexual Dysfunction in Women on Adjuvant Endocrine Therapy After Breast Cancer

Baumgart J, et al. *Menopause* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: The goal of this study was to investigate sexual function in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. **Methods:** A population-based, cross-sectional study was conducted among postmenopausal breast cancer patients on adjuvant endocrine treatment and age-matched controls with and without estrogen treatment. Sexual function was assessed with a standardized questionnaire. **Results:** In all, 42.4 % of aromatase inhibitor-treated breast cancer patients were dissatisfied with their sex life in general, and 50.0 % reported low sexual interest; this was significantly more common than in tamoxifen-treated patients and controls ($P < 0.05$). Aromatase inhibitor-treated patients reported insufficient lubrication in 73.9 % and dyspareunia in 56.5 % of cases, which were significantly more common than in controls, irrespective of hormonal use ($P < 0.05$). Tamoxifen-treated patients reported significantly more dyspareunia (31.3 %; $P < 0.05$) but resembled controls in all other concerns. **Conclusions:** Our findings suggest that sexual dysfunction in aromatase inhibitor-treated women is a greatly underestimated problem.

Für die Praxis

In dieser Arbeit wird auf das unterschätzte Problem der sexuellen Dysfunktion gerade bei jungen Brustkrebspatientinnen hingewiesen, wobei der Unterschied zwischen Aromatasehemmern und Tamoxifen in Wahrheit nicht sehr groß sein dürfte. In jedem Fall wird das Problem unterschätzt und sollte in der ärztlichen Sprechstunde explizit mit der Patientin erörtert werden.

■ Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Role of Vaginal Estrogen Therapy

Mariani L, et al. *Gynecol Endocrinol* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Early menopause and related vaginal atrophy is a well known side-effect of hormone adjuvant treatment in breast cancer patients, particularly during aromatase-inhibitors therapy. Due to estrogens contra-indication, proper therapy for such symptom remains often an inadequately addressed clinical problem. After an accurate assessment of the risk/benefit ratio, vaginal low-dose estrogen treatment (better with estradiol) may have a role in controlling vaginal atrophy in selected and informed breast cancer women.

Für die Praxis

Die topische Therapie der vaginalen Trockenheit mit östrogenhaltigen Salben scheint aufgrund der geringen systemischen Wirkung in dieser Arbeit im Einzelfall empfohlen zu werden. Allerdings ist die Empfehlung, Östradiol zu verordnen, für mich nicht nachvollziehbar. Östriol scheint für die Schleimhaut interessanter und ist auch im Zusammenhang mit Brustkrebs sicherer, da es ja bekanntlich nicht mehr in Östradiol und im Weiteren in den onkologisch bedeutsamen Metaboliten Dihydroxyöstron umgewandelt werden kann.

■ The Management of Menopausal Symptoms in Breast Cancer Survivors: A Case-Based Approach

Lammerink EA, et al. *Maturitas* 2012; 73: 265–8.

Abstract

Introduction: The intensified treatment of breast cancer improves survival but has a price in terms of side-effects. The main side-effects, such as vasomotor symptoms and impaired sexual functioning, are related to premature menopause due to chemotherapy and/or anti-hormonal therapy. Though for some women these symptoms are bearable, for others they have a large impact on their quality of life. The paper discusses the menopausal symptoms most frequently reported by breast cancer survivors and current treatment options. **Methods:** A literature review is presented of menopausal symptoms after breast cancer and management strategies, illustrated by two cases. **Summary:** Vasomotor symptoms can be relieved by lifestyle adaptation, acupuncture and non-hormonal agents such as venlafaxine, gabapentin or clonidine. Impaired sexual functioning can be treated by couple-based sexual counselling or psycho-educational therapy. Painful intercourse due to vaginal dryness can be alleviated by vaginal lubricants and moisturizers, but is most effectively treated by vaginal estriol. Local estriol seems safe if used for a short period (less than six weeks). Because of proven increased risk of recurrence with hormone replacement therapy (HRT), it should not be prescribed for breast cancer survivors, although exceptions could be made of selected cases of fully informed BRCA mutation carriers after ER-negative breast cancer and with severe menopausal symptoms due to prophylactic oophorectomy at a young age and (preferably) after mastectomy. **Conclusion:** The management of vasomotor symptoms and impaired sexual functioning in breast cancer survivors should focus on lifestyle and, if necessary, non-hormonal pharmacological interventions.

Für die Praxis

In dieser Arbeit werden statt Hormonen Antidepressiva und Blutdrucksenker eingesetzt. Sowohl Venlafaxin als auch Clo-

nidin sind keine idealen Alternativen bei menopausalen Beschwerden; der Einsatz von Lifestylemedizin, wie Sport und Diät, erscheint mir hier im zweiten Teil besser angebracht zu sein. Gabapentin hat einen gewissen Stellenwert erlangt, allerdings hat es ein großes Spektrum an Nebenwirkungen, wie z. B. Schwindel.

■ Goserelin with Chemotherapy to Preserve Ovarian Function in Pre-Menopausal Women with Early Breast Cancer: Menstruation and Pregnancy Outcomes

Wong M, et al. Ann Oncol 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Premature ovarian failure and infertility following chemotherapy in early breast cancer (EBC) are major concerns for young women. The role of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists with chemotherapy in EBC in reducing the incidence of chemotherapy-induced early menopause remains uncertain, and long-term data on the recovery of fertility are sparse. We report an audit of our experience with the GnRH agonist, goserelin (Zoladex®), used with chemotherapy to preserve ovarian function and maintain fertility. **Patients and methods:** Pre-menopausal women were given goserelin subcutaneously every 28 days during chemotherapy, starting 0–14 days before treatment. The main clinical end point was recovery of menstruation after chemotherapy. The other end points were rate of suc-

cessful conception and median time to recovery of menses. **Results:** About 84 % of 125 women recovered menstruation with the median time to recovery of 6 months (1–43 months), including 76 % of 71 patients aged over 35. Of the 42 patients who attempted pregnancy, 71 % (n = 30) managed to achieve pregnancies. At the time of analysis, there were 42 pregnancies and 30 healthy deliveries. **Conclusions:** The GnRH agonist, goserelin, given with chemotherapy for EBC is associated with a low risk of long-term chemotherapy-induced amenorrhoea and a high chance of pregnancy. Further randomised trials are needed.

Für die Praxis

Die Erhaltung der ovariellen Funktion durch Goserelin wird in dieser Arbeit sehr positiv beurteilt und durch eine eindrucksvolle Schwangerschaftsrate nach der Chemotherapie unterstrichen. Insgesamt ist in jedem Fall der Prophylaxe der ovariellen Dysfunktion bzw. des vorzeitigen ovariellen Ausfalls (POF) durch Chemotherapie mittels Downregulierung durch GnRH-Agonisten der Vorzug zu geben.

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

femibion®
Intima

Gesunde Vaginalflora
in nur 8 Tagen!

Klinisch getestet



Femibion® Intima.  Gesunde Vaginalflora.



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



First to know

P. Stute

■ Kalzium und Herzinfarkt

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.

Kurzer Überblick zum Thema Kalzium

99 % des Kalziums sind zusammen mit Phosphat als Kalziumphosphat (-apatit) im Knochen und den Zähnen eingelagert. Die freien Kalzium- und Phosphatkonzentrationen hängen über ein gemeinsames Löslichkeitsprodukt zusammen: Steigt die Phosphat-Konzentration i. S. an, vermindert sich die Konzentration an freien Kalziumionen im Blut. Parathormon, Kalzitriol und Kalzitonin sind wesentlich für die Regulation des Kalziumhaushalts. Sinkt Kalzium i. S., dann fördert Parathormon die Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen und steigert die renale Kalziumrückresorption. Die parallele Zunahme der renalen Phosphatausscheidung mit sinkendem Phosphat i. S. fördert wiederum die renale Kalzitriol-Bildung, welches die enterale Resorption und die renale Rückresorption von Kalzium und Phosphat sowie die ossäre Mineralisierung fördert. Eine Hyperkalzämie liegt vor, wenn das Gesamtkalzium i. S. $> 2,7$ mmol/l bzw. das ionisierte Kalzium $> 1,3$ mmol/l beträgt. Ursachen sind z. B. Tumoren, Hyperparathyroidismus und Vitamin-D-Intoxikation. In mehr als 50 % handelt es sich um eine Zufallsdiagnose. Ansonsten zählen zu den Hyperkalzämiefolgen renale, gastrointestinale, kardiale (z. B. Herzrhythmusstörung) und psychische Symptome [Herold G. Innere Medizin. 2007].

Zusammenfassung der Studie

Das Ziel der Studie war es herauszufinden, ob das kardiovaskuläre Risiko durch Kalziumpräparate erhöht wird. Hierfür wurden die Daten aus verschiedenen klinischen Studien und Metaanalysen, Medline, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (1966 bis März 2010), Referenzlisten aus Metaanalysen zur Kalziumpräparaten sowie zwei Registern für klinische Studien einbezogen. Bei den eingeschlossenen Studien handelte es sich um randomisierte, placebokontrollierte Studien zu Kalziumpräparaten (≥ 500 mg pro Tag) mit mindestens 100 Teilnehmern (durchschnittliches Alter über 40 Jahre) und einer Studiendauer von mehr als einem Jahr. Die Informationen über kardiovaskuläre Ereignisse wurden Eigenberichten, Klinikseinweisungen und Totenscheinen entnommen. Für die Auswertung wurden 5 Studien auf Patientenniveau („patient level“) und 11 Studien auf Studienniveau („trial level“) eingeschlossen. Im Vergleich zu Placebo war das Herzinfarktrisiko in den Patient-level-Studien bei einer Kalziumsupplementation signifikant erhöht (HR 1,31; 95%-CI 1,02–1,67; $p = 0,035$). Die Inzidenz des Schlaganfalls (1,2; 95%-CI 0,96–1,5; $p = 0,11$), des summativen Endpunkts Herzinfarkt, Schlaganfall oder plötzlicher Tod (1,18; 95%-CI 1,00–1,39; $p = 0,057$)

und Mortalität (1,09; 95%-CI 0,96–1,23; $p = 0,18$) waren dagegen nicht signifikant erhöht. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Metaanalyse der Trial-level-Daten. Es traten 296 Herzinfarkte bei 166 Kalzium- und 130 Placebo-Anwendern auf. Das Herzinfarktrisiko war bei Kalziumsupplementation signifikant erhöht (pooled RR 1,27; 95%-CI 1,01–1,59; $p = 0,038$). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Kalziumsupplementation (ohne Kombination mit Vitamin D) das Herzinfarktrisiko erhöht. Da die Kalziumsupplementation weit verbreitet ist, könnte schon ein geringer Anstieg des kardiovaskulären Risikos mit einer großen Zahl an zusätzlichen kardiovaskulären Ereignissen verbunden sein. Die Relevanz der Kalziumsupplementation in der Behandlung der Osteoporose sollte daher reevaluiert werden.

Kommentar

Entgegen der bisherigen These des günstigen kardiovaskulären Einflusses von Kalzium, welche auf Observationsstudien, Lipid- und Blutdruckdaten basiert, zeigt diese Metaanalyse einen negativen Effekt einer Kalziumsupplementation auf kardiovaskuläre Endpunkte bei älteren, postmenopausalen Frauen: Das Herzinfarktrisiko war bei Kalzium-Anwendern im Vergleich zu Placebo-Anwendern signifikant (27 %) erhöht. Und dies, obwohl in keiner der einbezogenen Einzelstudien diesbezüglich ein signifikant erhöhtes Risiko gezeigt werden konnte! Die Autoren spekulieren, dass der maximale Serum-Kalziumspiegel durch Kalziumpräparate derart erhöht wird, dass aufgrund einer progredienten vaskulären Kalzifikation in der Folge kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftreten. Diese Hypothese basiert vor allem auf Daten von Patienten mit chronischem Nierenversagen, denen Kalziumpräparate verabreicht wurden. Es ist nicht bekannt, ob dieser pathogenetische Mechanismus auf gesunde postmenopausale Frauen extrapoliert werden kann, da das Serum-Phosphat bei chronischem Nierenversagen erhöht und somit das Kalziumphosphatprodukt ebenfalls stark erhöht ist. Auch wenn die renale Funktion mit zunehmendem Alter abnimmt, so steigt doch das Serum-Phosphat erst ab dem Stadium 4 des Nierenversagens an.

Die größte Schwäche dieser Metaanalyse ist die Art der Erfassung von kardiovaskulären Ereignissen, die in den meisten eingeschlossenen Studien kein prädefinierter Endpunkt waren. Des Weiteren war eine Adjustierung bezüglich wichtiger Covariablen wie anamnestischer KHK, Nikotinabusus, Serumlipide und Hypertonie nicht möglich, da bei der Hälfte der eingeschlossenen Studien die entsprechenden Daten fehlten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Metaanalyse eher für die Formulierung von Hypothesen und weniger für Konsequenzen im Praxisalltag genutzt werden kann. Sie macht jedoch noch einmal deutlich, dass der weitverbreitete Einsatz von Nahrungsergänzungspräparaten wie Kalzium und Vitamin D, in zum Teil hohen Dosen, nicht blind erfolgen sollte, solange deren Sicherheit nicht eindeutig bewiesen wurde. In der Vergangenheit wurde dieser Beweis schon mehrfach für „en vogue“ Vitaminpräparate schlussendlich nicht erbracht. Der klinische Instinkt ist nicht der Ersatz für evidenzbasierte Studien. Außerdem sollte

der in der individuellen Ernährung enthaltene Kalziumgehalt in die Berechnung des defizitären Tagesbedarfs miteingerechnet werden.

■ Escitalopram bei Hitzewallungen

Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 267–74.

Hintergrund

Vasomotorische Beschwerden (VMS) wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche sind das am häufigsten berichtete klimakterische Symptom. Nach wie vor stellen sie die Hauptindikation für eine Hormontherapie (HT) dar. Aufgrund der mit einer HT assoziierten Risiken wird nach wirksamen Alternativen gesucht. Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin- (SSRI) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (SNRI) wurden diesbezüglich in der Vergangenheit – mit unterschiedlichen Ergebnissen – bereits mehrfach untersucht. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat Empfehlungen für die Entwicklung von HT-Präparaten zur Behandlung von moderaten bis starken VMS herausgegeben. Demnach müssen die Studienteilnehmerinnen bei Studienbeginn mindestens täglich 7–8 bzw. wöchentlich 50–60 moderate bis schwere VMS aufweisen. Die Behandlung sollte im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 4 Wochen eine klinisch und statistisch signifikante Reduktion der Frequenz und Intensität der VMS erzielen, welche über insgesamt 12 Wochen aufrecht erhalten wird [<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>].

Zusammenfassung

In dieser 8-wöchigen multizentrischen, randomisiert-placebo-kontrollierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie wurde im Zeitraum von Juli 2009 bis Juni 2010 die Wirksamkeit und Sicherheit von täglich 10–20 mg Escitalopram, einem SSRI, bei der Behandlung von VMS an 205 Frauen unterschiedlicher ethnischer Herkunft (95 Afroamerikanerinnen, 102 Kaukasi-erinnen, 8 andere) untersucht. Die primären Studienendpunkte waren Frequenz und Intensität von Hitzewallungen, die sekundären Endpunkte Beeinträchtigung durch Hitzewallungen und klinische Verbesserung, definiert als eine mehr als 50%ige Hitzewallungsfrequenzabnahme im Vergleich zu Baseline. Die Endpunkte wurden per Tagebucheinträge erfasst. Bei Baseline betrug die durchschnittliche Anzahl von Hitzewallungen 9,78 pro Tag. Nach 8-wöchiger Behandlung zeigte sich eine signifikante Abnahme der täglichen mittleren Hitzewallungsfrequenz um 4,6 in der Escitalopram-Gruppe (95%-CI 3,74–5,47) und 3,2 in der Placebogruppe (95%-CI 2,24–4,15). Der Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe war mit einer Differenz von 1,41 zugunsten der Verumgruppe signifikant (95%-CI 0,13–2,69; $p < 0,001$). Bei Studienende gaben 55 % der Frauen in der Escitalopram-Gruppe und 36 % in der Placebogruppe eine Abnahme der Hitzewallungsfrequenz von mindestens 50 % an ($p = 0,009$), wobei die Hitzewallungsintensitätscores signifikant stärker in der Escitalopram-Gruppe sanken. Die ethnische Herkunft hatte keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt ($p = 0,62$). Insgesamt wurde die Studie von 4 % der Teilnehmerinnen aufgrund von unerwünschten Ereig-

nissen abgebrochen. Drei Wochen nach Studienende gaben Frauen in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe einen durchschnittlichen Wiederanstieg der Hitzewallungen um täglich 1,59 (95%-CI 0,55–2,63; $p = 0,02$) an. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine 8-wöchige Behandlung mit 10–20 mg Escitalopram täglich die Frequenz und Intensität von Hitzewallungen bei gesunden Frauen signifikant senkt.

Kommentar

In dieser gut konzipierten Studie konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von 10–20 mg Escitalopram signifikant die Anzahl und Intensität von Hitzewallungen reduziert. Vergleichbar mit anderen SSRI und SNRI war der Effekt zügig – innerhalb von einer Woche – nachweisbar. Das Besondere an dieser Studie ist, dass sowohl peri- als auch postmenopausale Frauen unter Berücksichtigung ihrer ethnischen Herkunft eingeschlossen wurden, wobei Letzteres keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hatte. Weitere Studienstärken sind eine hohe Compliance-Rate und eine niedrige Drop-out-Rate. Interessanterweise konnte durch eine Dosissteigerung auf täglich 20 mg Escitalopram eine verbesserte Wirksamkeit bei Nonrespondern unter täglich 10 mg Escitalopram nach 4 Behandlungswochen beobachtet werden. Ein solcher Dosisseffekt konnte bisher nicht in allen anderen Studien mit SSRI und SNRI nachgewiesen werden. Auch zeigten Frauen in der Escitalopram-Gruppe anders als solche in der Placebogruppe eine erneute Zunahme der Hitzewallungen nach Absetzen der Studienmedikation, was die Wirksamkeit von Escitalopram auf VMS unterstreicht. Der VMS-Wirksamkeitsnachweis war unabhängig von Effekten auf eine Depression oder Angststörung. Die Hypothese ist daher, dass sich der Wirkmechanismus der SSRI und SNRI auf VMS von dem auf den Affekt unterscheidet. Im Allgemeinen gilt, dass nicht-hormonale Präparate nicht so effektiv wie eine HT bei der Behandlung von Hitzewallungen sind, auch wenn es an vergleichenden Studien mangelt. So war auch in dieser Studie der Effekt von Escitalopram auf VMS im Vergleich zu entsprechenden Studien zur HT geringer ausgeprägt. Vergleichbar mit früheren Studien zu SSRI und SNRI betrug das Follow-up nur 8 und nicht die von der FDA für den Wirksamkeitsnachweis einer HT geforderten 12 Wochen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse von Freeman et al. den Off-Label-Use von Escitalopram bei allgemein guter Verträglichkeit für die Behandlung von Hitzewallungen bei peri- und postmenopausalen Frauen unterstützen, vor allem, wenn eine HT keine Therapieoption darstellt. In der Praxis sollte die Initialdosis 10 mg Escitalopram betragen und bei fehlendem Effekt nach 4 Wochen auf 20 mg täglich erhöht werden. Die Bewilligung der FDA zum Einsatz von Escitalopram bei Hitzewallungen steht noch aus.

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

Österreichische Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie

Uterus myomatosus und Frauengesundheit – Konsensuspapier und Drug Statement

Prim. Dr. Alexander Albrecht, KH Hallein
Univ.-Prof. Dr. Christian Egarter, AKH Wien
Univ.-Prof. Dr. Albrecht Giuliani, Krankenhaus Sterzing, Südtirol
Univ.-Doz. Mag. Dr. Beda Hartmann, SMZ Ost, Wien
Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, AKH Wien
Univ.-Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer, AKH Wien
Univ.-Doz. Dr. Heinz Leipold, LKH Klagenfurt
Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter, AKH Wien
Ass.-Prof. Dr. Kazem Nouri, AKH Wien
Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru, LKH Univ.-Klin. Graz

Univ.-Prof. Dr. Heinrich Salzer, Wilhelminenspital, Wien
Univ.-Doz. Dr. Peter Schwärzler, Asklepios-Klinik Barmbek, Hamburg
Univ.-Prof. Dr. Horst Steiner, Salzburg
Dr. Bernhard Svejda, Klagenfurt
Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Vytiska-Binstorfer, AKH Wien
Univ.-Prof. Dr. René Wenzl, AKH Wien
Univ.-Prof. Dr. Ludwig Wildt, LKH Univ.-Klin. Innsbruck

Redaktion:

Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, Dr. Birgit Jatzko, AKH Wien

Inhaltsübersicht

1. Einleitung
2. Uterus myomatosus – Ätiologie und Pathophysiologie
3. Uterus myomatosus – Inzidenz
4. Hysterektomie-Raten
5. Hysterektomie-Folgen
6. Organerhaltende Therapieverfahren
 - a. Organerhaltende Operationsverfahren
 - b. Endokrine Therapieverfahren (in Kombination mit organerhaltenden Operationen)
7. Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs)
Rationaler Einsatz bei Uterus myomatosus
8. Esmya (Ulipristalacetat)
Präklinische und klinische Forschung
Wirkung auf Leber und Endometrium
Wirkung auf Sexualsteroidspiegel
Wirkung auf Myome
Empfehlung der European Medicines Agency (EMA)/Committee for Medical Products for Human Use (CHMP)
9. Literatur

■ 1. Einleitung

Der Uterus myomatosus ist eine geschlechtsspezifische Erkrankung, welche die Lebensqualität eines Teils der betroffenen Frauen erheblich beeinträchtigt [1]. Die häufigsten Beschwerden sind starke, schmerzhaft und bisweilen unregelmäßige Blutungen, Druck auf Blase und Rektum, aber auch diffuse Schmerzen im Unterbauch [2]. Eine Erweiterung des Therapieangebotes ist ein besonderes Anliegen.

■ 2. Uterus myomatosus – Ätiologie und Pathophysiologie

Die Entstehung von Uterusmyomen ist bislang nicht restlos geklärt, wiewohl die molekulare Diagnostik in jüngster Zeit wertvolle Detailerkenntnisse liefert, die das Verständnis der Genese von Myomen verbessern. Die im Unterschied zum normalen Myometrium signifikant verstärkte Expression von proinflammatorischen und profibrotischen Genen [3] weist darauf

hin, dass (unter anderem) Entzündungsreaktionen und Fibrinablagerungen als Ursache dafür angesehen werden können, dass glatte Myoblasten und Fibroblasten des Myometriums beginnen, Myome zu bilden.

Die von den Sexualsteroiden abhängigen proinflammatorischen Zytokine sind in Myomen besonders hoch exprimiert; dazu zählen Interleukin- (IL-) 1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, Interferon- (IFN-) γ , tumor necrosis factor- (TNF-) α , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) und Erythropoietin [4–7]. Sexualsteroiden üben generell einen suppressiven Einfluss auf proinflammatorische Zytokine aus; fluktuieren sie hingegen – wie dies während des Menstruationszyklus der Fall ist – so induzieren sie die Transkription dieser proinflammatorischen Mediatoren und verstärken inflammatorische Prozesse.

Das wichtigste profibrotische Zytokin ist der in Myomen hoch exprimierte TGF- β [8–10]. Seine Expression wird in agonistischer Weise von den Sexualsteroiden beeinflusst [11]. Die fi-

brotische Transformation von Myoblasten in Myome wird durch afebrile inflammatorische Prozesse begleitet, die über Konzentrationsschwankungen der Sexualsteroiden ausgelöst werden. Dies scheint nach dem jetzigen Wissensstand ein wesentlicher Faktor in der Ätiologie von Myomen zu sein.

■ 3. Uterus myomatosus – Inzidenz

Die Häufigkeit von Myomen ist je nach Ethnizität unterschiedlich und wird auch in verschiedenen geographischen Regionen unterschiedlich angegeben. Die Angaben für die fertile Lebensphase (Myome > 5 cm) schwanken. 20–40 % der Frauen in der fertilen Lebensphase entwickeln bis zur Menopause ein Myom; zählt man asymptomatische Myome dazu, so ist von einem Prozentsatz auszugehen, der wahrscheinlich zwischen 50 und 75 % liegt [12–14].

■ 4. Hysterektomie-Raten

Gutartige Erkrankungen des Uterus sind in Österreich mit einer Inzidenz von 89 % die häufigste Hysterektomie-Indikation. In absoluten Zahlen ausgedrückt wird jährlich bei 1,72 aus 1000 Frauen aufgrund einer benignen Erkrankung eine Hysterektomie durchgeführt (Erhebung für das Jahr 2008). Allerdings ist die Inzidenz stark rückläufig. Im Zeitraum von 12 Jahren (1997–2008) kam es aus dieser Indikation zu einem Rückgang der Hysterektomie-Rate um 31 %, wohingegen sie aus maligner Indikation konstant blieb.

Verglichen mit anderen Ländern liegt die Hysterektomie-Rate in Österreich bei Vorliegen von gutartigen Uterusveränderungen deutlich unter der Rate von Deutschland (3,6 auf 1000 Frauen, Erhebung 2006) [15] und ist auch etwas niedriger als in Schweden (2,1 auf 1000 Frauen, Erhebung 2006) [16].

Da der allgemeine Trend deutlich in Richtung einer organerhaltenden Operation bei Uterus myomatosus geht, kommt einer medikamentösen Vorbehandlung zur Größenreduktion der Uterusmyome präoperativ eine große Bedeutung zu. Weiters können durch medikamentöse Interventionen die mit Uterus myomatosus assoziierten Beschwerden deutlich reduziert werden.

■ 5. Hysterektomie-Folgen

Die organerhaltende Myomektomie wird zunehmend auch von Patientinnen ohne Kinderwunsch angesprochen, einerseits, weil sie aus persönlichen Gründen nicht hysterektomiert werden wollen, und andererseits, weil es aus der Literatur mit unterschiedlicher Evidenz Hinweise gibt, dass eine Hysterektomie mit Nebenwirkungen und Folgen assoziiert ist.

a) Urogynäkologische Spätfolgen

In einer landesweiten Kohortenstudie wiesen Altman et al. nach, dass die vaginale wie auch die laparotomische Hysterektomie mit einer späteren signifikanten Zunahme von Stressinkontinenz assoziiert ist [17]. Die Autoren erklären dieses Phänomen mit der Beeinträchtigung des Beckenbodens durch die Operation. Die Destabilisierung des Beckenbodens führt zu einer Verän-

derung des vesikourethralen Winkels und damit zu einer Stressinkontinenz. Diese Ergebnisse konnten durch andere Arbeiten bestätigt werden [18].

b) Reduzierte Durchblutung der verbleibenden Ovarien

Die Blutversorgung der Ovarien erfolgt einerseits durch die Arteria ovarica und andererseits durch den Ramus ascendens der Arteria uterina. Da letztere im Rahmen der Hysterektomie ligiert wird, kann es zu einer Minderdurchblutung der Ovarien und damit auch zu einer Funktionseinschränkung kommen. Dieser Umstand wird von manchen Autoren für ein vorzeitiges Einsetzen der Menopause und für die damit verbundenen Ausfallserscheinungen verantwortlich gemacht [19].

c) Beeinflussung des Stoffwechsels

Das in der Schilddrüse gebildete Tetrajodthyronin wird in verschiedenen peripheren Organen in das aktive Trijodthyronin umgewandelt, das für die Verstoffwechselung und die Bildung von ATP verantwortlich ist. Dieser Aktivierungsvorgang wird durch die Dejodinasen bewirkt, die in unterschiedlichen Isoformen vorkommen und durch die Entfernung eines Jodatoms des Tetrajodthyronins gewebs- und organspezifisch das Trijodthyronin bilden.

Das Enzym Dejodinase ist in der Isoform II auch im Uterus lokalisiert, wo es vor allem während der Schwangerschaft die kindliche Versorgung mit Trijodthyronin gewährleisten soll. Aber auch außerhalb der Gravidität ist dieses Enzym im Uterusgewebe aktiv, wobei es die Verstoffwechselung der mit der Nahrung aufgenommenen Energiequellen verbessert. Nach Hysterektomie verringert sich dieser Stoffwechselprozess, was mit einer Verlangsamung des Energieumsatzes einhergehen kann [20]. Dies könnte das von Patientinnen immer wieder berichtete Phänomen erklären, dass es nach Hysterektomie trotz gleichbleibender Lebensführung zu Gewichtszunahme kommt [21, 22].

d) Hysterektomie und Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom ist eine „gender-specific disease“, die bei Frauen häufiger vorkommt als bei Männern. Retrospektive Untersuchungen zeigten, dass dieses frauenspezifische Malignom bei Patientinnen nach Hysterektomie häufiger vorkommt [23]. Prospektive Untersuchungen müssen diese Daten allerdings noch erhärten.

■ 6. Organerhaltende Therapieverfahren

a) Operative organerhaltende Therapieverfahren

Die operativen organerhaltenden Therapieverfahren werden beim Uterus myomatosus immer häufiger von den betroffenen Frauen thematisiert. Insbesondere bei Kinderwunsch ist eine präoperative Vorbehandlung, die einen minimal-invasiven operativen Eingriff und den Organerhalt möglich macht, nicht selten eine Notwendigkeit. Bei Fällen von Sterilität können sowohl submuköse als auch intramurale Myome für den nicht erfüllten Kinderwunsch verantwortlich sein und sollten vor Durchführung einer Sterilitätsbehandlung je nach Lokalisation hysteroskopisch oder laparoskopisch entfernt werden [24].

Im Unterschied zur offenen Laparotomie, die bei bestimmten klinischen Konstellationen notwendig sein kann, sind endoskopische Myomektomien mit einer deutlich geringeren Belastung der Patientinnen, so insbesondere mit kürzerer Hospitalisierung und geringerer postoperativer Morbidität, verbunden [25].

Die Möglichkeit des endoskopischen Vorgehens hängt in erster Linie von der Größe des zu entfernenden Myoms ab. Dies ist ein weiterer Grund, Medikamente einzusetzen, die einerseits zu einer Verkleinerung des zu entfernenden Myoms und andererseits präoperativ auch zu einer Verbesserung der Myomassoziierten Beschwerden führen.

b) Endokrine Therapieverfahren (in Kombination mit organerhaltenden Operationen)

Endokrine Therapieverfahren können zur Verbesserung der Beschwerden, zur Verkleinerung der Myomgröße und zur präoperativen Behandlung eingesetzt werden. In Verwendung stehen in erster Linie GnRH-Analoga, Danazol (ein synthetisches Isoxazolderivat, das dem 17-Ethinyl-Testosteron verwandt ist), Gestagene und selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (sog. SERMs).

Gonadotropin-Releasing Hormon- (GnRH-) Analoga

Im Rahmen einer Metaanalyse wurde unter Verwendung der Datenbanken Medline, Embase, Web of Knowledge, Scopus und Cochrane Library ein Survey der randomisierten kontrollierten Studien von „GnRH agonist pretreatment vs placebo or no treatment before laparoscopic myomectomy“ durchgeführt [26]. Die GnRH-Vorbehandlung reduzierte zwar nicht die Operationszeit, wohl aber den intraoperativen Blutverlust (mean difference 60 ml; 95 % confidence interval [CI] 39–82). Statistische Unterschiede zeigten sich in der postoperativen Hämoglobinkonzentration (mean difference 1,15 g/dl; 95 % CI 0,46–1,83) und in der Erythrozytenanzahl (mean difference $0,65 \times 10^6$ cells/ml; 95 % CI 0,16–1,14). Naturgemäß kam es zum Auftreten der typischen GnRH-bedingten Nebenwirkungen. Insgesamt wurden von 95 % der behandelten Frauen Nebenwirkungen berichtet [27]. 78 % litten unter „hot flushes“, 32 % unter trockener Scheide und 55 % an frontalem Kopfschmerz. Aber auch Gelenks- und Muskelschmerzen, Schlaflosigkeit, Depression und Libidoverlust wurden beschrieben. Nach 6 Monaten Therapie war außerdem eine Reduktion der Knochenmasse zu diagnostizieren [28]. Eine Add-back-Behandlung (so z. B. die zusätzliche Medikation mit Tibolon) konnte die subjektiven Beschwerden lindern [29].

7. Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs)

SPRMs sind steroidale Moleküle, die aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum Progesteron dessen Rezeptor besetzen und eine Dimerisierung sowie ein Andocken an den entsprechenden DNA „response elements“ bewirken, wo sie allerdings – im Unterschied zum nativen Progesteron – stärker Korepressoren binden, die die Progesteron-induzierte Wirkung verhindern [30].

Abbildung 1 zeigt den Mechanismus der SPRMs (B) und den Unterschied zum ursprünglichen Progesteron [31]. Derzeit sind verschiedene SPRMs in klinischer Prüfung bzw. bereits in klinischer Anwendung; sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Rationale zum Einsatz von SPRMs

Die Volumsvergrößerung des Myometriums in der Schwangerschaft wird durch den starken mitogenen Effekt des Progesterons auf die Uterusmuskulatur bewirkt. Dieser wird nach der Entbindung wieder zurückgenommen. In zahlreichen experimentellen Arbeiten wurde auch ein myomstimulierender Effekt von Progesteron nachgewiesen [32–40].

Dies war der Anlass, den Einsatz von selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs), für die eine mögliche suppressive Wirkung auf die Myomgröße postuliert wird, in experimentellen und klinischen Studien zu überprüfen.

Die Wirkung von Progesteron auf das Myometrium ist differenziert. Progesteron übt den bereits erwähnten direkten, mitogenen Effekt aus, hemmt allerdings andererseits die Aktivität von Matrixmetalloproteinasen (MMP) und hat generell einen antiinflammatorischen Effekt, der jedoch durch Progesteronfluktuation – wie dies z. B. prämenstruell der Fall ist – antibakterielle entzündungsähnliche Reaktionen, die ebenfalls mit der Entstehung von Myomen in Zusammenhang gebracht werden, hervorrufen kann (siehe oben).

SPRMs greifen direkt in diesen Mechanismus ein, indem sie einerseits den Progesteronspiegel – und damit die mitogene Aktivität von Progesteron – senken und andererseits die Progesteronkonzentrationsschwankungen verhindern, die über inflammationsähnliche Regulationsmechanismen die Myomentstehung anregen.

8. Esmya® (Ulipristalacetat)

Ulipristalacetat, in der klinischen Forschung als CDB-2914 kodiert (17 α -acetoxy-11 β -[4-N,N-dimethylaminophenyl]-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione), ist ein Derivat des 19-Norprogesterons. Abbildung 2 zeigt die Ähnlichkeit zum nativen Progesteron.

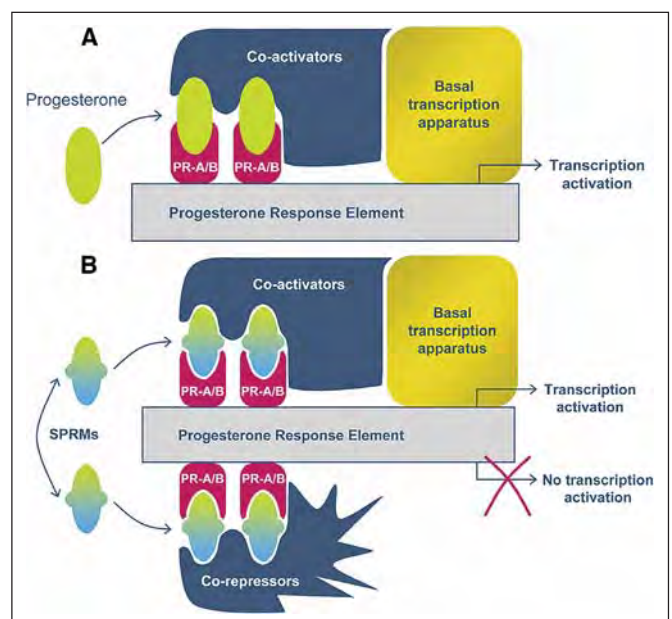


Abbildung 1: Mechanismus der SPRMs (B) und Unterschied zum ursprünglichen Progesteron. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier aus [31].

Tabelle 1: Ausgewählte wichtige SPRMs in laufender klinischer Entwicklung. Nach [31].

Untersuchte Substanz	Therapeutische Anwendung	Derzeitiger Status
Mifepriston (RU-486)	SS-Abbruch Notfall-Kontrazeption Psychose M. Cushing Langzeit-Kontrazeption Myome Endometriose M. Alzheimer Endometriumkarzinom	Begonnen Phase III Phase III Phase III Phase II Phase II Phase II Phase II Phase I
Ulipristalacetat (CDB-2914, VA2914)	Notfall-Kontrazeption Myome Langzeit-Kontrazeption	Begonnen Phase III Phase II
Asoprisnil (J-867)	Myome Endometriose Langzeit-Kontrazeption	Zurückgezogen Zurückgezogen Zurückgezogen
Telapristonacetat (CDB-4124)	Myome, Anämie, Endometriose	Phase-III-Studien beendet, Phase-I/II-Studie initiiert
Lonaprisan (ZK230211)	Krebs	Phase II
CP8816, CP8863	Gyn. Funktionsstörungen	Präklinisch
WAY-255348	Kontrazeption	Präklinisch
Onapriston (ZK98299)	Endometriose, Krebs	Keine Entwicklung seit den 1990ern
ORG-31710, ORG-31806	Kontrazeption, Krebs	Präklinisch, keine Entwicklung seit den 1990ern
PF-241873	Endometriose	Abgebrochen
ZK-137316	Kontrazeption	Abgebrochen

Ulipristalacetat wurde bereits für verschiedene klinische Indikationen eingesetzt und in Studien geprüft. Dazu zählen die Behandlung von dysfunktionellen Blutungen und Endometriose, die Notfallkontrazeption und die präoperative Therapie des Uterus myomatosus. Für die beiden letztgenannten Indikationen ist Ulipristalacetat bereits zugelassen. Im Unterschied zu Mifepriston zeichnet es sich durch eine geringere Antiglukokortikoidwirkung aus.

Präklinische und klinische Forschung

Der klinischen Anwendung gingen Untersuchungen über die chronische und akute Toxizität voraus. Diese ergaben ein sicheres Profil. Der Progesteron-antagonisierende Effekt wurde in zahlreichen *In-vivo*-Untersuchungen evaluiert und konnte auch in Phase-I-Studien bestätigt werden [41–44].

Serumkonzentrationsüberprüfungen zeigten, dass 10 mg Ulipristalacetat die optimale Wirkungs-dosis – auch was die biolo-

gisch aktiven Metaboliten betrifft – erzielte. CDB-2914 zeigte eine schnelle Resorption, war bei der oralen Einnahme innerhalb von 15 Minuten im Blut nachweisbar und erreichte Peak-Werte nach 60–90 Minuten.

Die anschließende langsamere Clearance-Rate war durch die Bindung an Serumproteine, vor allem an α -1-Acid-Glykoprotein, Albumin, Globuline und Cholesterin-bindende Proteine, bedingt. Höhere Dosen als 50 mg zeigten aufgrund der stärkeren Saturation keine höheren Serumspiegel.

Wirkung auf die Leber

In den bisher zu Verfügung stehenden Daten konnte keine Lebertoxizität für Ulipristalacetat nachgewiesen werden.

Wirkung auf das Endometrium

SPRMs bewirken im Endometrium eine spezifische histologische Veränderung, die teils als Kompaktierung bzw. als Ödem-bildung des Stromas beschrieben wird und die zu einer leichten Zunahme der Endometriumdicke führt, welche aber nicht mit einer Hyperplasie verwechselt werden darf. Als Ursache dafür geben Pathologen weniger Mitosen in den endometrialen Drüsen an. Ein unabhängiges Panel von Pathologen stufte diese Veränderung, die im Übrigen bei Patientinnen ohne nachfolgende chirurgische Intervention 6 Monate nach Therapiebeendigung nicht mehr feststellbar war, als eine Normvariante ohne klinische Bedeutung ein [45, 46].

Wirkung auf Knochendichte, Prolaktin- und Östradiol-Serumspiegel

Ulipristalacetat verändert im Unterschied zu GnRH-Agonisten nicht den Östrogenspiegel, wodurch es zu keinen Hormonausfallserscheinungen und auch zu keiner Abnahme der Knochendichte kommt. Dies erklärt auch die gute Verträglichkeit von Ulipristalacetat. Eine leichte passagere Erhöhung des Prolaktins ist rasch reversibel und zeigte keine klinische Symptomatik.

Auswirkung auf den Menstruationszyklus

Unter Ulipristalacetat resultieren Anovulation und bei einem Großteil der Patientinnen Amenorrhö. Die Östrogenspiegel

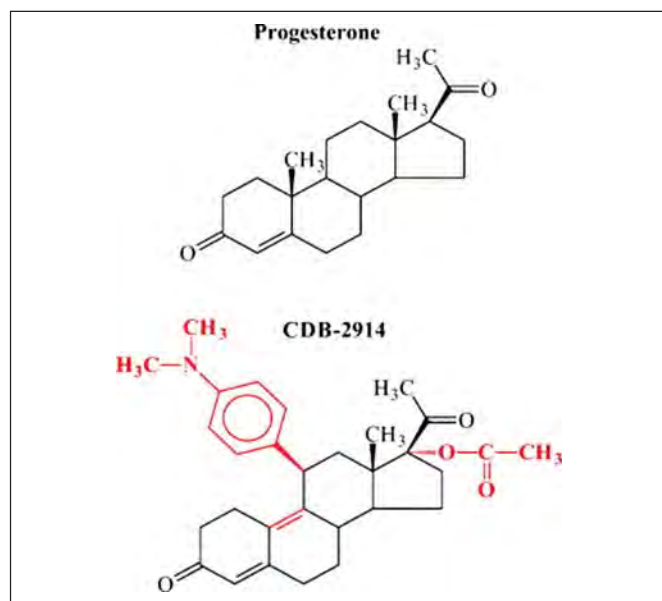
**Abbildung 2:** Strukturformel Ulipristalacetat

Tabelle 2: Studien zum Thema Uterus myomatosus. Nach [31].

Studie	Design	Behandlung und Dosis	n	Behandlungsdauer	Schlüsselergebnisse
Ulipristalacetat					
Levens et al., 2008	R, DB, PC			3 Zyklen oder 90–102 Tage	Veränderungen Myom-Volumen (%) Amenorrhö während 3. Zyklus (% der Frauen)
		Placebo	8		+6 0
		Ulipristalacetat 10 mg tägl.	8		–36 87,5
		Ulipristalacetat 20 mg tägl.	6		–21 100,0
Niemann et al., 2001		Placebo	12		+7 0
		Ulipristalacetat 10 mg tägl.	13		–17 61,5
		Ulipristalacetat 20 mg tägl.	13		–24 92,0
				Ulipristalacetat wurde gut vertragen	
Asoprisnil					
Chalish et al., 2007	R, DB, PC			12 Wochen	Mittlere Veränderung im Uterusvolumen (%) Amenorrhö (% der Frauen)
		Placebo	31		+1 0
		Asoprisnil 5 mg tägl.	33		–14 16
		Asoprisnil 10 mg tägl.	29		–9 36
		Asoprisnil 25 mg tägl.	36		–17 70
				Asoprisnil wurde gut vertragen	
R = randomisiert, DB = doppelblind, PC = placebokontrolliert					

R = randomisiert, DB = doppelblind, PC = placebokontrolliert

bleiben während der Therapie auf physiologischem Niveau (follikuläre Phase) und der natürliche Monatszyklus stellt sich bei Patientinnen ohne nachfolgende chirurgische Intervention innerhalb eines Monats nach Therapiebeendigung wieder ein.

Wirkung auf Uterusmyome [31] (Tab. 2)

Zur Behandlung des Uterus myomatosus sind 3 verschiedene SPRMs in klinischer Prüfung, wobei für Ulipristalacetat bereits die Zulassung zur präoperativen Behandlung erteilt wurde.

Die Phase-III-Studien wurden randomisiert und doppelt geblin- det vorgenommen und untersuchten die Wirksamkeit von Ulipristalacetat gegenüber Placebo (PEARL-I-Studie) [47]. In einer weiteren, ebenfalls doppelt geblindeten Untersuchung wurde Ulipristalacetat 5 mg gegenüber einem GnRH-Analogo- gon (Leuprorelinacetat 3,75 mg) evaluiert (PEARL II) [47].

Einfluss auf Menorrhagie (Tab. 3)

Beide Studien untersuchten primär den Einfluss von Ulipris- talacetat auf sehr starke Menstruationsblutungen. Die Blutun- gen wurden mithilfe eines semiquantitativen Fragebogens er- fasst, der die Menge der benutzten Binden und Tampons sowie deren Grad der Blutverschmutzung erhob („pictorial bleeding assessment chart“ [PBAC]). Der verwendete Score wird wie folgt ausgewertet: Ein Score von 75–100 in den ersten 8 Tagen der Regelblutung bezeichnet eine Menorrhagie. Ein Score < 75 bezeichnet Eumenorrhö, also eine normal starke Menstruati- onsblutung.

Bei > 90 % aller Patientinnen kam es unter Ulipristalacetat zur Normalisierung der Blutungen (PBAC < 75). Die Mehrzahl der Patientinnen entwickelte in Folge eine Amenorrhö. Im Ver- gleich dazu konnte eine Blutungskontrolle bei lediglich 19 % der Placebo-behandelten Patientinnen erreicht werden, was einen statistisch signifikanten Unterschied darstellte ($p < 0,001$). In PEARL II wurde die Gleichwertigkeit der Behandlung zu dem GnRH-Analogen bewiesen, unter welchem die Blutungs- kontrolle in 89 % der Patientinnen erreicht werden konnte.

Bezeichnenderweise wurde die Blutungskontrolle unter Uli- pristalacetat innerhalb einer Woche erreicht, was einen entschei- denden Vorteil zu den GnRH-Analoga darstellt, da diese oftmals zu Therapiebeginn eine Symptomverstärkung induzieren (sog. Flare-Effekt), bevor der Therapieerfolg einsetzt. Dementspre- chend wurde in der Studie PEARL II die Blutungskontrolle mit dem GnRH-Analogen erst nach 25 Tagen erreicht.

Einfluss auf Myomvolumen (Tab. 4)

Es kam zu einer signifikanten Verringerung des Myomvolumens. In der PEARL-I-Studie, in der das Gesamtvolumen der Myome per zentralisiertem MRT gemessen wurde, betrug die Redukti- on des Myomvolumens 21 % (5 mg) und 12 % (10 mg) im Vergleich zu +3 % mit Placebo ($p = 0,002$ und $p = 0,006$). In der PEARL-II-Studie, in der das Volumen der 3 größten Myome gemessen wurde, zeigte sich Ulipristalacetat dem GnRH-Ana- logon nicht unterlegen, mit einer Reduktion von 45,5 % (5 mg) und 62,5 % (10 mg) im Vergleich zu 55,7 % (GnRH-Analogen). Die Reduktion des Myomvolumens wurde mit Ulipristalacetat

Tabelle 3: Blutungskontrolle (PBAC < 75) bei 91,5 % der Patientinnen mit 5 mg Ulipristalacetat (prim. Endpunkt). Nach [47].

	Blutungskontrolle (PBAC < 75) % Patientinnen (Woche 13)
UPA 5 mg	92,5 % *
UPA 10 mg	91,5 %
Placebo	18,8 %

* $p < 0,0001$ vs. Placebo**Tabelle 4:** Wirkung von Ulipristalacetat auf das Myomvolumen. Nach [47].

	Veränderung des Myomvolumens
UPA 5 mg	– 21,1 % *
UPA 10 mg	– 12,3 % **
Placebo	+ 3 %

* $p < 0,002$ vs. Placebo** $p < 0,006$ vs. Placebo

auch nach Therapieende beibehalten, während nach Therapie mit dem GnRH-Analogen die erreichte Volumenreduktion nach 6-monatiger Therapiepause fast gänzlich aufgehoben war.

Einfluss auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen unter Ulipristalacetat-Therapie wurde verbessert und erreichte in dem myomspezifischen Questionnaire (UFS-QoL) Werte, die denen von gesunden Probandinnen gleichzusetzen sind.

Da es im Unterschied zur GnRH-Analogen-Anwendung zu keinem Absenken des Östrogenspiegels kam, waren auch die diesbezüglichen Nebenwirkungen nicht zu verzeichnen. In der Vergleichsstudie zu dem GnRH-Analogen wurden mäßige bis starke Hitzewallungen von ca. 10 % der Ulipristalacetat-Patientinnen berichtet, verglichen mit 40 % der GnRH-Analogen-Patientinnen ($p < 0,001$).

Ulipristalacetat war generell gut verträglich. Abgesehen von der Amenorrhö, die ein erwünschter Nebeneffekt der Therapie mit Ulipristalacetat ist, wurden Kopfschmerzen und Brustspannen berichtet.

Europäische Zulassung

Die Europäische Kommission hat am 27. Februar 2012 die Marktzulassung für Esmya® 5 mg-Tabletten zur präoperativen Therapie von moderaten bis schwer symptomatischen Uterusmyomen erteilt. Diese Entscheidung folgte einer positiven Stellungnahme der EMA (European Medicines Agency)/CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) vom 16. Dezember 2011 und gilt für alle Mitgliedstaaten der Europäischen Union.

„On 15 December 2011, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorisation for the medicinal product Esmya, 5 mg, tablet, intended for pre-operative treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. The duration of treatment is limited to 3 months.

The applicant for this medicinal product is PregLem France SAS. The active substance of Esmya is ulipristal acetate, a selective progesterone receptor modulator, characterised by a tissue-specific partial progesterone antagonist effect. It acts by depriving uterine fibroids of growth stimulation due to progesterone.

The treatment consists of one tablet of 5 mg to be taken orally once daily for up to 3 months, and it should be started during the first week of a menstrual cycle. So far there are no data available on treatment with a duration longer than 3 months or on repeat courses of treatment. Therefore, treatment duration should not exceed 3 months.

The benefits with Esmya are its ability to reduce fibroid-related bleeding, anaemia and fibroid size. Ulipristal showed better efficacy compared to placebo (a dummy) at reducing bleeding and anaemia, and fibroid volume.

The most common side effects are amenorrhea, endometrial thickening and hot flush.

The approved indication is: ‘Ulipristal acetate is indicated for pre-operative treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. The duration of treatment is limited to 3 months’.“

Anfang 2012 wurden die klinischen Daten der Phase-III-Studien im *NEJM* publiziert [47, 48]. Dabei zeigte sich, dass innerhalb von 7 Tagen die durch die Myome ausgelösten Blutungen gestillt werden konnten. In 90 % waren die myombedingten Hypermenorrhöen unter klinischer Kontrolle. Die 3 größten Myome konnten durch 5 mg Ulipristalacetat um 36 % und mit 10 mg um 42 % reduziert werden. Der Therapieerfolg war auch 6 Monate nach Behandlungsende vorhanden und wies damit eine Nachhaltigkeit auf.

Literatur:

1. Wilson C. Uterine fibroids: clinical and surgical management. *Adv NPs PAs* 2011; 2: 46.
2. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update. *Int J Womens Health* 2011; 3: 231–41.
3. Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 180–203.
4. Chegini N, Tang XM, Ma C. Regulation of transforming growth factor-beta1 expression by granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4138–43.
5. Maruo T, Ohara N, Wang J, et al. Sex steroid regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 207–20.
6. Chen Q, Rabach L, Noble P, et al. IL-11 receptor alpha in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Immunol* 2005; 174: 2305–13.
7. Suzuki M, Takamizawa S, Nomaguchi K, et al. Erythropoietin synthesis by tumour tissues in a patient with uterine myoma and erythrocytosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 49–51.
8. Arici A, Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000; 73: 1006–11.
9. Lee BS, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 913–20.
10. Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 76–83.
11. Joseph DS, Malik M, Nurudeen S, et al. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor beta-3. *Fertil Steril* 2010; 93: 1500–8.
12. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87: 725–36.
13. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357: 293–8.
14. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynaecol* 1997; 90: 967–73.
15. Stang A, Merrill RM, Kuss O. Hysterectomy in Germany: A DRG-Based Nationwide Analysis, 2005–2006. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 508–14.
16. Wechter ME, Stewart EA. Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on population trends. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 492.e1–5.
17. Altman D, Granath F, Cnattingius S, et al. Hysterectomy and risk of stress-urinary incontinence surgery: nationwide cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1494–9.
18. Forsgren C, Lundholm C, Johansson AL, et al. Vaginal hysterectomy and risk of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence surgery. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 43–8.
19. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, et al. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1271–9.
20. Karga HJ. L-thyroxine therapy attenuates the decline in serum triiodothyronine in nonthyroidal illness induced by hysterectomy. *Metabolism* 2003; 52: 1307–12.
21. Kirchengast S, Gruber D, Sator M, et al. Hysterectomy is associated with postmenopausal body composition characteristics. *J Biosoc Sci* 2000; 32: 37–46.
22. Moorman PG, Schildkraut JM, Iversen ES, et al. A prospective study of weight gain after premenopausal hysterectomy. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18: 699–708.
23. Luoto R, Grenman S, Salonen S, et al. Increased risk of thyroid cancer among women with hysterectomies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 45–8.
24. Olive DL. The surgical treatment of fibroids for infertility. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 113–23.
25. Mais V, Ajossa S, Guerriero S, et al. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 654–8.
26. Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 303–9.
27. Letterie GS, Coddington CC, Winkel CA, et al. Efficacy of a gonadotropin-releasing

hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1989; 51: 951–6.

28. Leather AT, Studd JW, Watson NR, et al. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with "add-back" estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 104–7.

29. Gocmen A, Kara IH, Karaca M. The effects of add-back therapy with tibolone on myoma uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002; 29: 222–4.

30. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005; 26: 423–38.

31. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011; 96: 1175–89.

32. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, et al. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2844–50.

33. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 78–85.

34. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4092–6.

35. Chen W, Ohara N, Wang J, et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1296–304.

36. Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T, et al. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2192–8.

37. Matsuo H, Kurachi O, Shimomura Y, et al. Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma. *Oncology* 1999; 57 (Suppl 2): 49–58.

38. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000; 65: 585–92.

39. Matsuo H, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 293–9.

40. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2010; 151: 2433–42.

41. Maruo T, Ohara N, Matsuo H, et al. Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. *Contraception* 2007; 75: S99–S103.

42. Xu Q, Takekida S, Ohara N, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 953–61.

43. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1129–36.

44. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011; 95: 767–72.

45. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21: 591–8.

46. Horne FM, Bliithe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 567–80.

47. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.

48. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.

Korrespondenzadresse:

Dr. Birgit Jatzko

Abteilung für Geburtshilfe und fetomaternalen Medizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: birgit.jatzko@meduniwien.ac.at

Kongresse Veranstaltungen

- **16.–23. Februar 2013; Teneriffa, Spanien:** GYN ALLROUND „Winterfortbildung unter südlicher Sonne“.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. J. Deutinger, Univ.-Prof. Dr. G. Bernaschek.

Themenschwerpunkte: Vermeidung/Management der postpartalen Blutung • Prävention des Mammakarzinoms • Hormonersatztherapie 2012 • Minimalinvasive Eingriffe bei Inkontinenz • Dopplersonographie und Patientensicherheit • Chronische Kolpitis, ein nicht endendes Problem • Sexualität zwischen Fiktion (Erwältungshaltung) und Realität • Interaktives CTG-Quiz • Frauenheilkunde – quo vadis? • Differenzierte HRT für gynäkologische Problempatientinnen • Brustkrebsrisiko durch Hormone? • HRT nur bei Beschwerden? • Lust und Sinnlichkeit • Aktuelle Urteile in Geburtshilfe und Gynäkologie • u. v. a. m.

Ort: 5* Dreamplace Hotel Gran Tacande, Teneriffa, Spanien.

Zertifizierung: Von der Österr. Ärztekammer werden 33 Wochenstunden anerkannt (entsprechend 44 DFP-Punkten).

Auskunft und Anmeldung: Conventive e.U., A-2345 Brunn am Gebirge, Leopold-Gattringer-Straße 7/2/10; Tel.: +43/2236 38 27 32, Fax: +43/274 222 210 015, E-Mail: gynallround@conventive.at

Emotionale Probleme bei Kindern durch Folat-Mangel in der Schwangerschaft

Die Bedeutung von Folat in Zusammenhang mit Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit ist unumstritten, da dieses essenzielle B-Vitamin für Wachstums- und Zellteilungsprozesse benötigt wird. Die Risiken eines Folat-Mangels sind bekannt, doch dass sich ein Mangel der Mutter auch auf das emotionale Wohlbefinden des Kindes auswirkt, wurde erstmals in einer kürzlich veröffentlichten Studie aufgezeigt.

Im *American Journal of Clinical Nutrition* haben niederländische Forscher belegt, dass das Risiko für emotionale Probleme bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft einen Folat-Mangel hatten, 57 % höher ist als das bei Kindern, deren Mütter ausreichend Folat aufwiesen.

Diese Studie wurde bei einem repräsentativen Querschnitt der niederländischen Bevölkerung durchgeführt, hierzu wurde der mütterliche Folat-Spiegel einmal am Beginn der Schwangerschaft gemessen und die Einnahme von Folsäure-Präparaten mittels Fragebogen erhoben. Die emotionalen und verhaltensbedingten Probleme der Kinder wurden mit der „Child Behaviour Checklist“ im Alter von 3 Jahren durchgeführt. Hierzu wurden Daten von 3209 Kindern analysiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass Kinder von Müttern mit pränatalem Folat-Mangel einem um 57 % höheren Risiko für emotionale Probleme ausgesetzt sind. Ein Zusammenhang mit verhaltensbedingten

Problemen wurde nicht festgestellt. Weiters war das Risiko für emotionale Probleme um 45 % höher bei Kindern, deren Mütter spät oder gar nicht supplementieren, verglichen mit Kindern, deren Mütter rund um die Konzeption mit der Supplementierung von Folat begannen.

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

Abhilfe schafft die Einnahme von Metafolin®, der Kalziumverbindung von 5-MTHF, einer patentierten Folatform. Aktuelle Studiendaten zeigen auch, dass nicht nur Personen mit der Mutation von der Einnahme von Metafolin® profitieren. Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Studie gelang es mit 5-



MTHF, die Folatplasmaspiegel gesunder Frauen wesentlich effektiver anzuheben, als dies mit Folsäure möglich war.

Weiterführende Literatur:

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

Steenweg-de Graaff J, Roza SJ, Steegers EA, et al. Maternal folate status in early pregnancy and child emotional and behavioral problems: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1413–21.

Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH

Mag. (FH) Andrea Meitz

Brand Manager Consumer Health

A-1147 Wien, Zimlagasse 5

Tel.: +43 1 576 00 268

Fax: +43 1 576 00 355

E-Mail: andrea.meitz@merckgroup.com

Spezielle Prebiotik baut gesunde Vaginalflora wieder auf

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

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

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

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

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

* Bei optimaler Anwendung gemäß Packungsbeilage



Literatur:

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

Weitere Informationen:

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

Relaunch der Homepage www.mein-wunschkind.at

Die Abteilung „Gynäkologie und Geburtshilfe“ der Ferring Arzneimittel GesmbH Austria hat ihre Website www.mein-wunschkind.at einem kompletten Relaunch unterzogen.

Betroffene und Interessierte können sich auf dieser Webseite bestens informieren und in das Thema „Kinderwunsch – Wunschkind“ einlesen.

- Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten – wie IVF oder ICSI – werden leicht verständlich erklärt, und auch die Risiken und Erfolgschancen werden nicht verschwiegen.
- Ursachen für Kinderlosigkeit werden genannt sowie Untersuchungen erläutert. Außerdem erhalten Sie Auskunft über die Rechtslage in Österreich, den IVF-Fonds und eventuelle

MEIN WUNSCHKIND



Home Kinderwunsch Kinderlos Behandlung Rechtliches Alternativen Links



Mein Wunschkind - ein legitimer Wunsch!

Sie wünschen sich sehnlichst ein eigenes Kind? Das ist ein positiver, natürlicher und unterstützenswerter Wunsch!

Auch nach dem 40. Lebensjahr ist der Wunsch nach einem Kind völlig legitim!

Diese Seite wird Sie und Ihren Partner ausführlich über die Chancen, die Risiken, die Kosten, den Ablauf und die emotionalen Ups and Downs einer Kinderwunschbehandlung informieren. Außerdem finden Sie hier auch alternative Möglichkeiten.

Mit dem erlesenen Wissen – das wir Ihnen hier vermitteln möchten – können Sie mit Ihrem Vertrauensarzt offen und auf hohem Niveau sprechen.

Alternativen zur Kinderwunsch-Behandlung.

- Eine Liste der Kinderwunschzentren, Bücher-Tipps sowie ein Fruchtbarkeitskalender sind nützliche Tools.

Weitere Informationen:

Ferring Arzneimittel GesmbH

Mag. Christina Thaller

Business Unit Manager Gynäkologie & Geburtshilfe

A-1100 Wien, Wienerbergstraße 11

E-Mail: christina.thaller@ferring.com

45. FORTBILDUNGSTAGUNG FÜR GYNÄKOLOGIE & GEBURTSHILFE OBERGURGL, 3. BIS 8. FEBRUAR 2013



www.gynobergurgl.at

VORTRÄGE

- DYSPLASIE
- ENDOKRINOLOGIE
- GEBURTSHILFE
- INNOVATIVE THERAPIEN
- ONKOLOGIE
- PRÄ- UND PERINATALMEDIZIN
- SENOLOGIE
- ULTRASCHALL
- UROGYNÄKOLOGIE

VERANSTALTER

Univ. Prof. Dr. Günther Häusler

Univ. Prof. Dr. Clemens Tempfer

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT

Prof. Dr. Wilfried Feichtinger

o. Prof. Dr. Peter Husslein

KONGRESS-SEKRETARIAT

CONVENTIVE OG

Leopold-Gattringerstr. 7/10,

A-2345 Brunn am Gebirge

Tel: +43-(0) 2236 38 27 32

Fax: +43-(0) 274 222 201 015

E-Mail: kongress@gynogergurgl.at

Impressum

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

Herausgeber und Chefredakteur:

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

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Stadtdrucker 2012 GmbH
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8.

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4x im Jahr.

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

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

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

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

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

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

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

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

Fachkurzinformation zu Seite 15:

SELINA MITE 0,02 mg /0,1 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinylestradiol und 0,1 mg Levonorgestrel. Eine Filmtablette enthält 36,56 mg Lactose-Monohydrat. Maisstärke, Gelatine, Magnesiumstearat, Tablettenüberzug: Hypromellose (3 cps), Macrogol 4000, Titandioxid. Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA07. Anwendungsgebiete: orale Kontrazeption. Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind in folgenden Fällen kontraindiziert. Sollte einer dieser Fälle während der Einnahme des KOK auftreten, sollte das Medikament sofort abgesetzt werden: bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris), bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult, bestehende schwere oder mehrfache Risikofaktoren für arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, schwere Hypertonie, schwere Fettstoffwechselstörungen; angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus anticoagulans); bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht; bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, so lange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren; bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust); diagnostisch nicht geklärte vaginale Blutungen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte; bestehenden Überempfindlichkeiten gegen einen der Wirkstoffe oder sonstigen Bestandteile von Selina mite. Inhaber der Zulassung: Gynial GmbH, Gablenzgasse 11/III, A-1150 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: März 2012

MONIQ GYNIAL 75 µg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 75 Mikrogramm Desogestrel. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 54,345 mg Lactose-Monohydrat. Maisstärke, Povidon, Stearinsäure, all-rac-alpha-Tocopherol, hochdisperses Siliciumdioxid; Filmüberzug: Tabcoat TC – White, Hypromellose, Macrogol, Talkum, Titanoxid (E171). Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, ATC-Code: G03AC09. Anwendungsgebiete: orale Kontrazeption. Gegenanzeigen: bestehende Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteile von Moniq Gynial. Bekannte oder vermutete Schwangerschaft. Aktive venöse thromboembolische Erkrankungen. Bestehende oder Anamnese einer schweren Lebererkrankung, solange die Leberfunktionswerte noch nicht im Normbereich liegen. Bekannte oder vermutete sexualsteroidsensitive bösartige Tumoren. Nicht abgeklärte vaginale Blutungen. Inhaber der Zulassung: Gynial GmbH, Gablenzgasse 11/III, A-1150 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: April 2012

ALISMA 2 mg/35 µg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 2 mg Cyproteronacetat und 35 Mikrogramm Ethinylestradiol. Sonstige Bestandteile: 36,77 mg Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, Magnesiumstearat, Hypromellose E-15, Titandioxid (E171), Talkum, Propylenglykol, Isopropylalkohol, Chinolingelb (E104); Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene und Estrogene, ATC-Code: G03HB0. Anwendungsgebiete: Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, die eine Hormonbehandlung erfordern, wie ausgeprägte Formen der Akne, wenn diese mit Entzündungen oder Knotenbildung einhergehen (z. B. Acne papulopustulosa, Acne nodulocystica; die Hormonbehandlung soll gegenüber einer systemischen Antibiotikatherapie abgewogen werden); androgenetische Alopezie; leichte Formen von Hirsutismus. Orale Konzeptionsverhütung bei Patientinnen mit den oben erwähnten Androgenisierungserscheinungen. Gegenanzeigen: Östrogen-Gestagen-Kombinationen enthaltende Präparate dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten

Mal während ihrer Einnahme auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. Bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle thrombotische/thromboembolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre Ereignisse; Bestehende oder vorausgegangene Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris); Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; Das Vorliegen eines schweren oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie; bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren; Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalien oder der Mammae), die Sexualhormon-abhängig sind; Nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Bestehende oder vermutete Schwangerschaft; Stillzeit; Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der sonstigen Bestandteile. Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- und Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipinantikörper, Lupus antikoagulans). Alisma darf nicht an Männer verabreicht werden. Inhaber der Zulassung: Gynial GmbH, Gablenzgasse 11/III, A-1150 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Oktober 2010

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

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

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



esmya®

Die neue Therapieoption bei Myomen



GELBE BOX
(RE1)
ab 1.10.2012

- **Schnelle Kontrolle von Blutungen und Schmerzen** ^{1,2}
- **Signifikante und anhaltende Myom-Verkleinerung** ^{1,2}
- **Einfache Einnahme - eine Tablette 1x täglich**

