

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

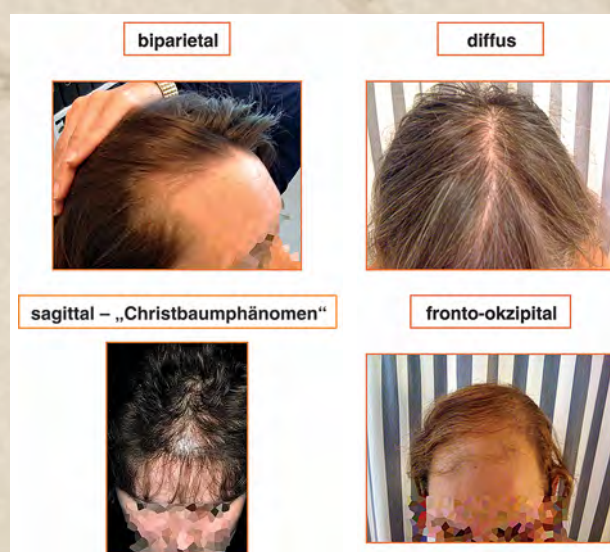
Für Sie gelesen

Kongressberichte

Pharma-News

**Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausengesellschaft**

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



www.kup.at/gynaekologie

Indexed in
EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ07Z037636M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

das
ORIGINAL

intuitivach

Vaginalprobleme?

Gynofit – die natürliche Lösung bei bakterieller Vaginose

- Ohne Konservierungs- und Duftstoffe.
- Einfache, hygienische Anwendung im Applikator.
- Sanft, wirksam, hormonfrei.



Milchsäure Vaginalgel

Bringt die
Scheidenflora ins
Gleichgewicht

Neu erhältlich:
Gynofit Smartballs
für das Beckenboden-Training.



www.gynofit.ch

Rezeptfrei in Drogerien und Apotheken  hergestellt in der Schweiz

Inhalt

Editorial	5
P. Stute	
DIAGNOSTIK & THERAPIE	
Diagnostik und Therapie der kutanen Androgenisierung im klimakterischen Übergang sowie in der Peri- und Postmenopause: Hirsutismus und Alopezie	8
F. Geithövel	
RUBRIKEN	
Aktuelles: Intrauterine hormonelle Kontrazeption	18
T. Römer	
Aktuelles: Erfahrungen mit der neuen sichtbar gemachten Verankerungstechnik für rahmenlose IUD/IUS	26
D. Wildemeersch, A. Pett, S. Jandi, M. Vrijens, W. Albrecht	
Neue Fortbildungsreihe: Moderne Kontrazeption in jedem Lebensalter Langzeitkontrazeption ohne tägliche Anwendung und mit Reversibilität	32
D. M. Gruber	
News-Screen Assistierte Reproduktion	36
K. Walch	
News-Screen Menopause	38
P. Frigo	
First to know	40
P. Stute	
Für Sie gelesen	42
Kongressberichte	46
Terminkalender	52
Pharma-News	52
Hinweise für Autoren	55
Impressum	50

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. 10.

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			

MACHEN SIE **OSTEOPOROSE**
ZUM THEMA, DAMIT ES FÜR IHRE
PATIENTINNEN KEINES WIRD



EVISTA®

Zur Behandlung und **Prävention**
der postmenopausalen Osteoporose

Krankenkassenzulässig ab **T-Score -1** (Osteopenie)

Evista® Z: Raloxifenhydrochlorid **I:** Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Voraussetzung für die Einleitung einer Präventionsbehandlung: densitometrisch (DXA) festgehaltener T-Wert von mindestens -1 an der Wirbelsäule oder am distalen Vorderarm. **D:** 1 Filmtablette zu 60 mg/Tag. **KI:** Gebärfähige Frauen. Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, einschliesslich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose. Überempfindlichkeit gegen Raloxifen oder andere Inhaltsstoffe der Tablette. Eingeschränkte Leberfunktion einschliesslich Cholestase. Schwere Niereninsuffizienz. Ungeklärte Uterusblutungen. Klinische Zeichen oder Symptome eines Endometriumkarzinoms. **VM:** Längere Phase der Immobilisierung. Keine ausreichende Erfahrung bei Patientinnen mit Brustkrebs. Sorgfältige Überwachung von Gesamtbilirubin im Serum, GGT, AP, ALT sowie AST. Kombinierte Anwendung mit systemisch wirkenden Östrogenen. Keine Anwendung bei Männern. **IA:** Überwachung der Prothrombinzeit bei gleichzeitiger Anwendung mit Kumarinderivaten. Keine gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin (oder anderen Anionenaustauscher-Harzen). Stark an Proteine bindende Medikamente (z.B. Clofibrat, Naproxen, Ibuprofen, Diazepam, Diazoxide). **UAW:** Hitzewallungen, Wadenkrämpfe, grippe-ähnliche Symptome, periphere Ödeme und Cholelithiasis. **P:** Filmtabletten zu 60 mg; 28* und 84*. **Abgabekategorie:** B. *kassenzulässig ab T-Score -1. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz.



Daiichi-Sankyo

Daiichi Sankyo (Schweiz) AG
Gewerbstrasse 16
Postfach 123
8800 Thalwil
Tel. +41 43 4333300
Fax +41 43 4333301
info@daiichi-sankyo.ch
www.daiichi-sankyo.ch

Editorial

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Androgenisierungserscheinungen sind ein häufiges Phänomen nicht nur in der Prä-, sondern auch in der Postmenopause und bedürfen oft einer Therapie.

Während für Frauen mit Androgenisierungserscheinungen in der reproduktiven Lebensphase die antiandrogene hormonale Antikonception meist die Therapie der Wahl ist, werden kombinierte orale Kontrazeptiva bei peri- und postmenopausalen Frauen aufgrund des altersbedingten Risikoprofils ungern für diese Indikation eingesetzt. Welche Therapieoptionen stehen alternativ zur Verfügung? Hiermit beschäftigt sich der Artikel von **F. Geithövel**, der bereits vor 2 Jahren eine neue Nomenklatur und Klassifikation für die weibliche funktionelle Androgenisierung entwickelt hat.

In diesem Kontext ist ebenso die Frage relevant, inwiefern die Levonorgestrel-haltige Hormonspirale, ein Gestagen mit androgener Partialwirkung, tatsächlich „schuld“ an oftmals berichteten unerwünschten Hautveränderungen ist. Hierauf geht **T. Römer** in seinem Übersichtsartikel ein. Neben den zahlreichen Vor- und wenigen Nachteilen der Hormonspirale gibt er praktische Tipps zu deren Einlage und Verlaufskontrolle.

Neben der Hormonspirale stehen diverse andere intrauterine Verhütungsmethoden zur Verfügung, u. a. das rahmenlose Kupfer-IUD, welches in der Fundusmuskulatur verankert wird. Diese besondere Verankerungstechnik erschwerte in der Vergangenheit mitunter die Lagekontrolle. Aus diesem Grunde führten **D. Wildemeersch et al.** eine Reihenuntersuchung der sichtbar gemachten Verankerung am Tag der IUD-Einlage im Vergleich zur Lagekontrolle nach 1–2 Monaten durch, welche Unsicherheiten gegenüber dem rahmenlosem Kupfer-IUD nehmen dürfte.

Last but not least möchte ich Ihnen eine schöne Vorweihnachtszeit und einen guten Start ins Neue Jahr 2013 wünschen! Bleiben Sie gesund!

Ihre
Petra Stute





Éditorial

Chère consœur, Cher confrère,

Les manifestations d'androgénisation sont un phénomène fréquent non seulement en phase préménopausique, mais aussi après la ménopause. Elles exigent souvent un traitement.

Tandis qu'une contraception hormonale anti-androgénique est généralement le traitement de choix chez les femmes en âge de procréer qui présentent des signes d'androgénisation, on recule généralement devant une utilisation de contraceptifs oraux combinés dans cette indication chez les femmes ménopausées en raison du profil de risque lié à l'âge. Quelles sont les autres options thérapeutiques disponibles ? L'article de **F. Geisthövel**, un auteur qui avait déjà développé il y a 2 ans une nouvelle nomenclature et classification de l'androgénisation fonctionnelle chez la femme, se penche sur cette question.

L'article de synthèse de **T. Römer** examine une autre question importante dans ce contexte: dans quelle mesure le stérilet au lévonorgestrel (un progestatif présentant une activité partiellement androgénique) est-il réellement « responsable » des modifications souvent rapportées au niveau de la peau ? À côté des nombreux avantages et des rares inconvénients du stérilet aux hormones, l'article présente des conseils utiles pour la mise en place du dispositif et le contrôle de l'évolution.

À part le stérilet aux hormones, on dispose de divers autres dispositifs intra-utérins pour la contraception, incluant entre autres le DIU au cuivre sans armature, qui est ancré dans la musculature du fond de l'utérus. Par le passé, cette technique particulière d'ancrage pouvait parfois rendre le contrôle du bon positionnement plus difficile. C'est pourquoi **D. Wildemeersch et al.** ont effectué des examens systématiques avec visualisation de l'ancrage le jour de la mise en place du DIU et comparaison avec le contrôle de l'emplacement du DIU au bout de 1 à 2 mois. Cette étude devrait réduire les hésitations concernant le DIU au cuivre sans armature.

Last but not least, je vous souhaite une excellente saison de fêtes et vous présente mes meilleurs vœux pour la nouvelle année 2013. Restez en bonne santé !

*Bien à vous,
Petra Stute*

Die gewebe selektive Hormontherapie



- Lindert östrogenmangelbedingte klimaterische Beschwerden¹
- Prävention einer durch Östrogenmangel induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen¹
- Keine Erhöhung der mammographischen Dichte¹



MSD

MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werfstrasse 4, 6005 Luzern

Gekürzte Fachinformation Livial®: Zusammensetzung: Tibolone, Tabletten zu 2,5 mg. **Indikation:** Behandlung der Östrogenmangelsymptome infolge natürlicher oder künstlicher Menopause (mind. 1 Jahr zurückliegend). Vorbeugung oder Verzögerung einer durch Östrogenmangel induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko (wenn die Behandlung mit alternativen Arzneimitteln zur Osteoporoseprävention nicht in Frage kommt) oder bei Frauen mit gleichzeitigen behandlungsbedürftigen Symptomen des Östrogenmangels. **Dosierung:** 1 Tablette zu 2,5 mg/Tag. **Kontraindikationen:** Schwangerschaft, Stillzeit, bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht, bestehende oder Verdacht auf hormonabhängige Tumore, bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, auch in Anamnese (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bestehende oder in Vorgeschichte aufgetretene arterielle thromboembolische Ereignisse, ungeklärte vaginale Blutungen, nicht behandelte Endometriumhyperplasie, vorausgegangene oder bestehende Lebererkrankung (solange Laborwerte erhöht), Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen von Livial, Porphyrie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Bei jeder Frau sollte vor der Verschreibung von Livial der Nutzen der Behandlung sorgfältig gegenüber den Risiken für Schlaganfall und Brustkrebs, sowie bei Frauen mit intaktem Uterus für Endometriumkrebs, abgewogen werden. Vor Beginn oder Wiederaufnahme einer Hormonersatztherapie gründliche gynäkol. Untersuchung einschl. vollständiger Kranken- und Familienanamnese. Mind. jährl. Kontrolluntersuchungen empfohlen. Interaktionen: verstärkte Wirkung von Antikoagulanzen. **Unerwünschte Wirkungen:** häufig: Unterleibsschmerzen, Hypertrichose, Leukorrhoe, vaginale Blutungen, Brustschmerzen, genitaler Pruritus, genitale Moniliasie, Vaginitiden, Endometriumhyperplasie bzw. sonographische Verdickung des Endometriums, Beckenschmerzen, zervikale Dysplasie, Vulvovaginitis, Gewichtszunahme, abnormaler Zervixabstrich. **Packungen:** 1x28 und 3x28 Tabletten zu 2,5 mg. **Verkaufskategorie:** Liste B. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern.

Wichtige Sicherheitsinformationen: Bei jeder Frau sollte vor der Verschreibung von Livial der Nutzen der Behandlung sorgfältig gegenüber den Risiken für Schlaganfall und Brustkrebs, sowie bei Frauen mit intaktem Uterus für Endometriumkrebs, abgewogen werden. Tibolone erhöht das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls, bereits ab dem ersten Jahr der Anwendung. Eine randomisierte, kontrollierte Studie an n= 4506 Frauen (Durchschnittsalter 68 Jahre) fand nach 2,9 Jahren bei Frauen, die mit Tibolone 1,25 mg behandelt wurden (27/2249), ein 2,2fach erhöhtes Schlaganfall-Risiko gegenüber Frauen unter Placebo (13/2257). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (80%) handelte es sich dabei um ischämische Ereignisse. Die Dosis von 2,5 mg Livial wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die Women's Health Initiative (WHI) Studie, eine grosse, prospektive, placebokontrollierte, randomisierte Studie, zeigte bei mehr als 8000 älteren Frauen (Alter bei Studienabschluss 50 bis 79 Jahre, mittleres Alter 63 Jahre), welche eine orale Hormonersatztherapie mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat während durchschnittlich 5,2 Jahren erhielten, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber Placebo, (relatives Risiko 1,24 [95% CI 1,00–1,54], absolute Risikoerhöhung 6 Fälle pro 10'000 Frauenjahre). Ebenso war in der WHI Studie das zerebrovaskuläre Risiko unter kombinierter Östrogen-Gestagen Therapie erhöht (relatives Risiko 1,31 [95% CI 1,02–1,68]). Östrogen oder kombinierte Östrogen-Gestagen Substitutionstherapien sind mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse verbunden wie tiefe Venenthrombose (VTE) oder Lungenembolie. Zwei kontrollierte randomisierte Studien (WHI und HERS) und mehrere epidemiologische Studien ergaben ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko bei Frauen, die eine HRT anwandten verglichen mit Frauen, die nie eine solche Behandlung erhalten haben. Sowohl randomisierte, kontrollierte als auch epidemiologische Studien ergaben bei Frauen, die eine Hormonersatztherapie über mehrere Jahre anwandten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Eine Metaanalyse von 51 epidemiologischen Studien zeigte, dass das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, mit der Dauer der HRT zunimmt und nach Absetzen der HRT abnimmt. Das relative Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, war 1,35 (95% CI 1,21–1,49) für Frauen, die eine HRT während 5 Jahren oder länger anwandten. Ob diese Risikoerhöhungen auch für Tibolone zutrifft, ist bisher nicht eindeutig erwiesen. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter Livial® waren: Vaginale Blutungen, Unterleibsschmerzen, Endometriumhyperplasie, Hypertrichose, Gewichtszunahme. **Livial kann nicht als Kontrazeptivum verwendet werden.**

Referenz: 1) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz publizierten Fachinformation von LIVIAL®, www.documed.ch

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die ausführlichen Informationen der im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz publizierten Fachinformation.

Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden.

© MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-1033162-0000

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

F. Geisthövel

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 Anti-androgene, 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

Résumé : Diagnostic et traitement de l'androgénisation cutanée au passage de la ménopause ainsi qu'en préménopause et après la ménopause: hirsutisme et alopecie. L'androgénisation chez la femme englobe un large spectre de dysfonctions et maladies hétérogènes. Pour saisir les principes du traitement de l'hirsutisme et de l'alopecie androgénétique chez la femme au passage de la ménopause (menopausal transition [MT]) et pendant la péri-ménopause/postménopause, il est judicieux de se limiter à un groupe de femmes présentant une androgénisation dont l'aspect pathogénétique prédominant concerne la peau. Un tel groupe de patientes clairement défini, présentant une androgénisation cutanée fonctionnelle (AFC), peut généralement être diagnostiqué dès le premier niveau de diagnostic (niveau de dépistage) de notre algorithme de classification. L'index de Ferriman-Gallwey ou une échelle modifiée de Sinclair permettent de distinguer les différents

grades d'hirsutisme ou d'alopecie. La dynamique endocrinienne prononcée pendant la phase de MT doit être prise en compte pour le diagnostic hormonal. L'épilation à la cire et le traitement au laser sont des procédés de mécaniques/physiques largement utilisés pour le traitement topique. Un traitement topique de l'hirsutisme peut aussi être fait à l'aide d'une crème à l'éflornithine, qui soutient les effets du traitement par laser. Une solution de minoxidil est considérée comme la méthode de première intention pour le traitement topique de l'alopecie androgénétique. Les préparations de stéroïdes, composées d'une association contraceptive d'éthinylestradiol et d'un progestatif anti-androgénique (AA), sont les médicaments utilisés chez les patientes présentant une androgénisation en phase de MT, tandis qu'elles sont contre-indiquées chez les femmes ménopausées. La prise orale de spironolactone et/ou de finastéride – deux agents actifs non stéroïdiens – est une bonne solution chez les femmes en phase de MT pratiquant une contraception fiable, et la prise de spironolactone convient aussi au traitement de l'alopecie chez la femme ménopausée. La prise d'associations contenant un œstrogène naturels non contraceptif et un AA est indiquée pour le traitement de l'AFC chez les patientes ne souffrant pas de troubles climatiques ou de troubles de la péri-ménopause/postménopause. Les associations stéroïdiennes contenant l'AA dienogest devraient être utilisées de préférence. **J Gynäkol Endokrinol 2012 (Schweiz); 15 (4); 8–17.**

Mots clés : androgénisation cutanée, hirsutisme, alopecie androgénétique, diagnostic, traitement

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

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

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

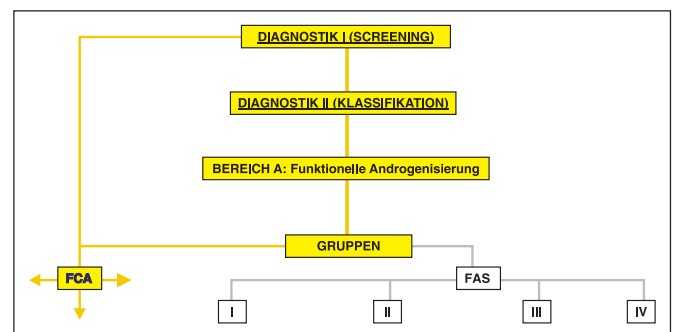


Abbildung 1: Algorithmus zur Klassifikation der weiblichen Androgenisierung. FCA: funktionell kutane Androgenisierung; FAS: funktionell androgenisierendes Syndrom. Mod. nach [3].

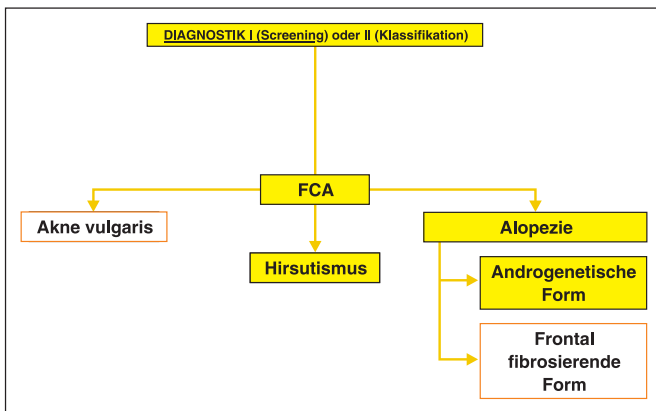


Abbildung 2: Sub-Algorithmus zur Klassifikation der funktionell kutanen Androgenisierung (FCA).

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, 5α -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

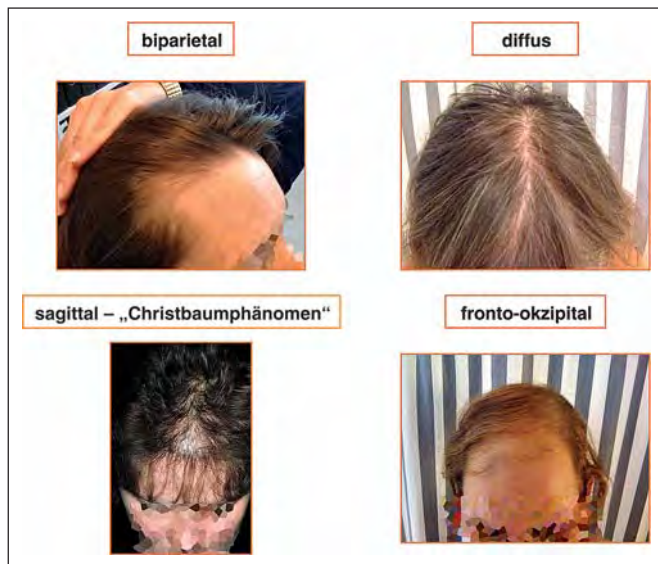


Abbildung 3: Alopecia androgenetica: Beispiele.

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 kontraceptiver 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 kontraceptive 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 metaanalyses 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 (DGGG) 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.dggg.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.



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

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

www.gynobergurgl.at

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 Versagerate 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

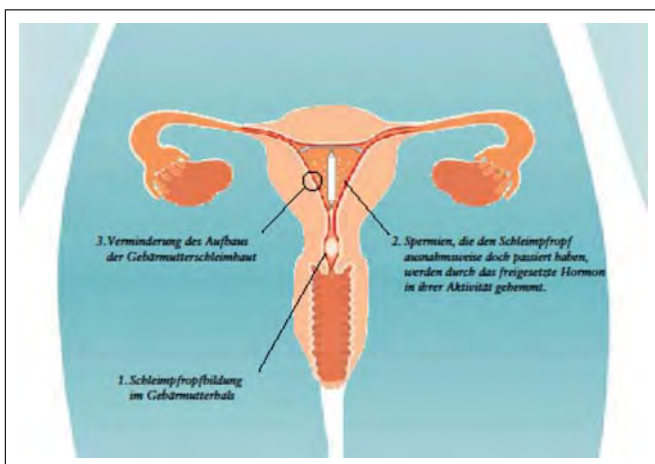


Abbildung 1: Mirena® und Wirkungsweise

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, Boublil 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 after delivery and induced abortion. *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.
- Braghetto 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, Odland 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

cimifemin® uno. **Z:** 1 Tablette enthält 6,5 mg Cimicifugae extractum ethanolicum siccum; DER 4, 5-8, 5 : 1; corresp. Cimicifugae rad. 40 mg. cimifemin® forte. **Z:** 1 Tablette enthält 13 mg Cimicifugae extractum ethanolicum siccum; DER 4, 5-8, 5 : 1; corresp. Cimicifugae rad. 80 mg. Hilfsstoffe: Excip ad compr. obdurt. cimifemin® uno/cimifemin® forte: **I:** Bei Beschwerden der Wechseljahre. **D:** 1 mal täglich 1 Tablette. **KI:** Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe. **UW:** Magenbeschwerden, Übelkeit (selten). **IA:** Keine bekannt. **P:** 30 und 90 Tabletten. **VK:** D. **VF:** Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®. **Kassenzulässig*** "Die Rückvergütung von cimifemin® forte durch die Grundversicherung ist auf 3 Monate limitiert." Kaiser WD et al., Cimicifuga racemosa zeigt sich als eine pflanzliche nicht hormonale Alternative bei Wechseljahresbeschwerden, Leading Opinions Medizin für die Frau, 1/2008. Stand: Dezember 2009

Klimakterium? Natürlich cimifemin®!



Kassenzulässig*

Bei klimakterischen Beschwerden

- Belegte dosisabhängige Wirksamkeit¹
- Individuelle Dosierung¹
- Spezialextrakt Ze 450 aus Schweizer Forschung und Produktion

zeller  medical

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 Abruptiones. Wird die Verankerungstechnik korrekt durchgeführt, weist sie einen verbesserten Verbleib des IUD *in situ* sowie ein fast vollständiges Fehlen von Ausstößen 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		

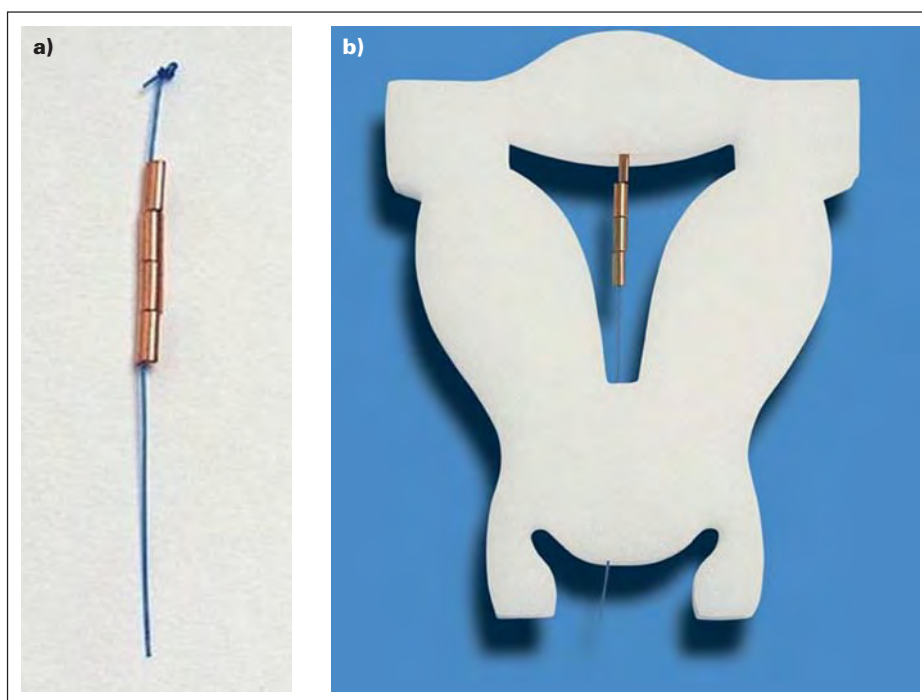


Abbildung 1: GyneFix®; (a) Originalgröße, (b) *in situ*.

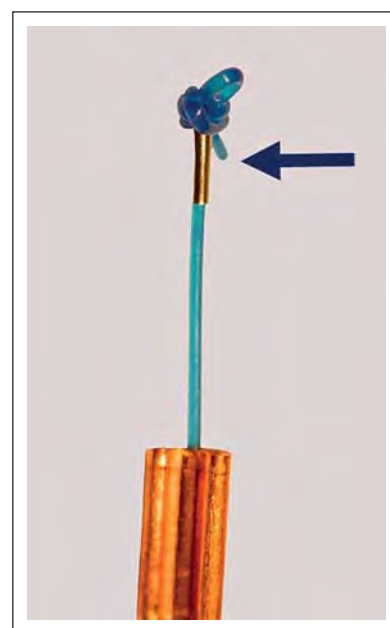


Abbildung 2: Knoten mit sichtbar gemachtem Element (Vergrößerungsgrad × 2,0): winziges Edelstahlelement (2 mm lang mit einem Durchmesser von 0,5 mm).

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).

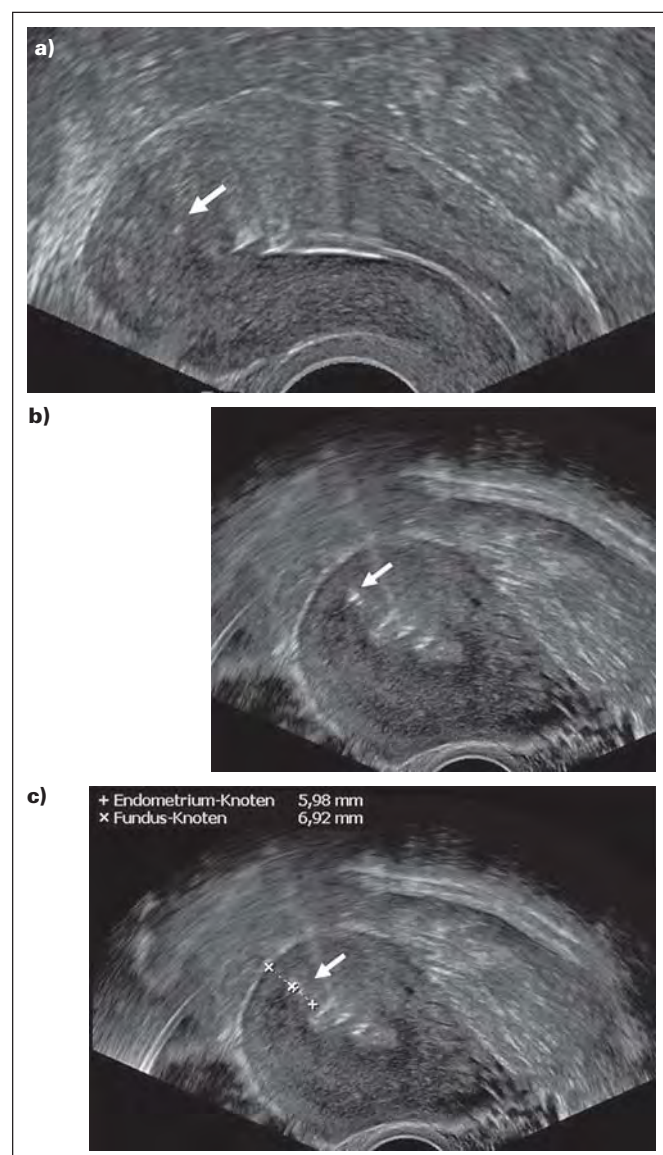


Abbildung 3: (a) Abhängig von der technischen Ausstattung des Ultraschallgerätes ist der Verankerungsknoten in vielen Fällen kaum oder gar nicht sichtbar; (b, c) 2D-Ultraschall – der sichtbar gemachte Knoten liegt 6,92 mm von der Serosa entfernt.

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

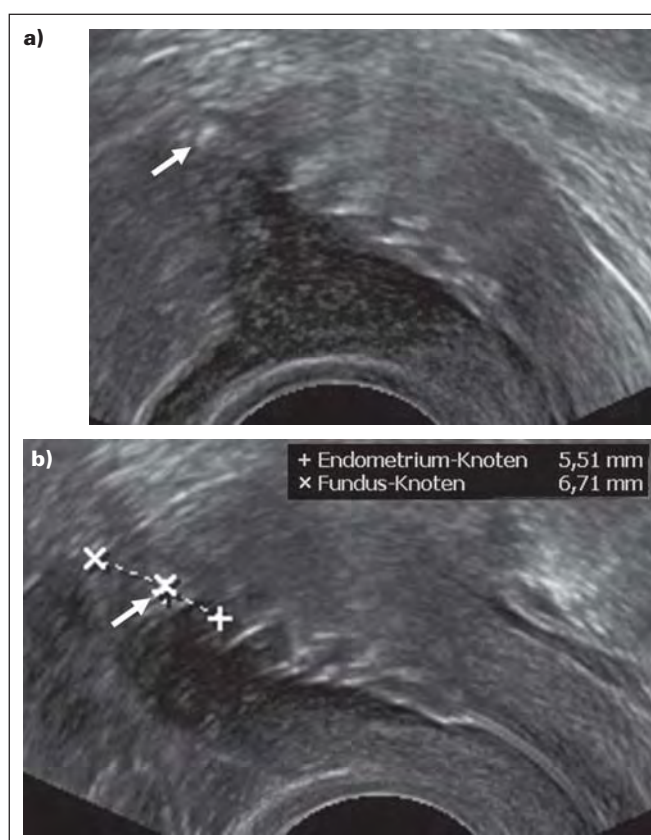


Abbildung 4: (a) Dieses Ultraschallbild zeigt den Verankerungsknoten dicht an der Serosa, welche dadurch leicht vorgewölbt wird. Falls Zweifel an der korrekten Lage des Knotens bestehen, kann das IUD sofort entfernt werden und eine Wiedereinlage zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Dies ist in diesem 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.

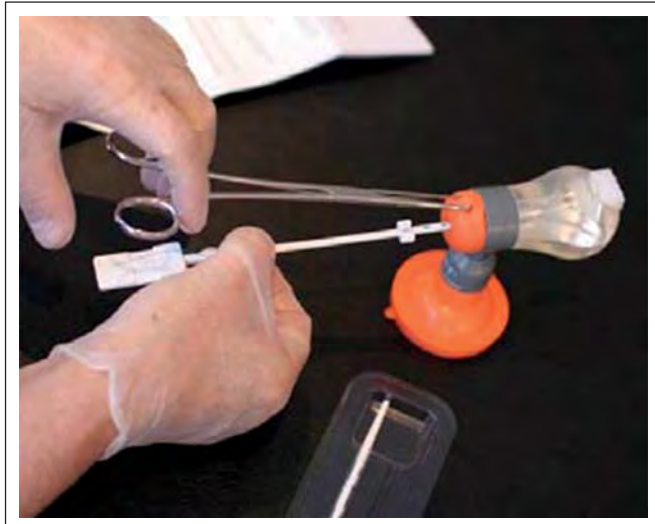


Abbildung 5: HUT® (Home Uterine Trainer): Uterus-Modell für das eigenständige Einlage-Training des rahmenlosen GyneFix-IUD.

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

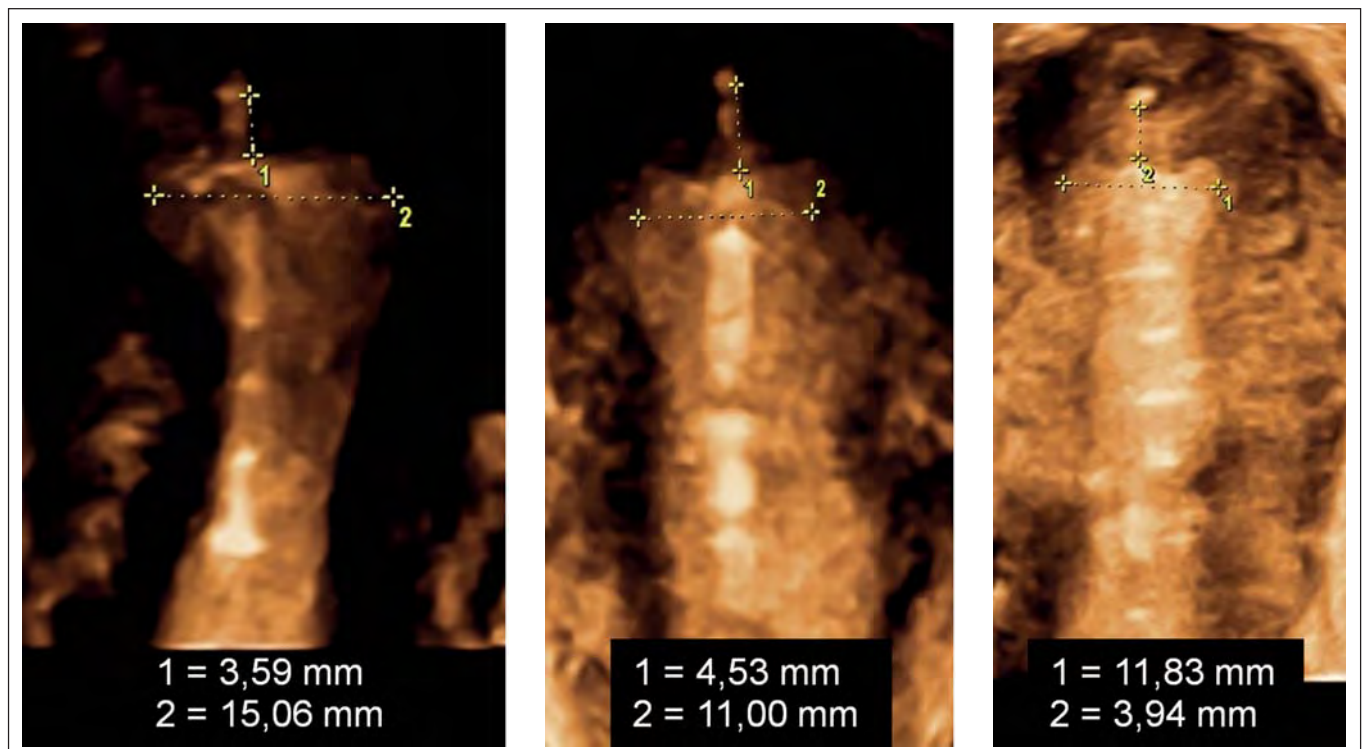


Abbildung 6: Uterushöhlen sind oft sehr schmal, relativ häufig weniger als 2 cm im Fundusbereich. Der Abstand zwischen Knoten und Endometrium (Penetrationstiefe) ist dargestellt.

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, Thierry 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, Thierry 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 contraception. *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



Mitteilung der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Bei dem Women's Health Kongress 2013 im UniversitätsSpital Zürich möchte die SMG Ihnen zwei Themenbereiche präsentieren: Einflüsse der Menopause und Gender Studies.

Menopause impliziert häufig Unwohlsein, Verlust der Jugendlichkeit, Beginn des Alters. Wie die Pubertät ist sie in unserer Kultur kein ersehnter Lebensabschnitt. Wird mit der Menopause wirklich alles schlechter? Und sind es wirklich die fehlenden Hormone, die Beschwerden und Erkrankungen verursachen? Drei Spezialisten werden dies zu den Bereichen PCO, Herz und Gelenke genauer beleuchten.

Das Geschlecht ist nicht nur für den medizinischen Bereich von Bedeutung, sondern Kernthematik der interdisziplinären „Gender Studies“. Was genau verbirgt sich hinter diesem Begriff und wo haben wir Verknüpfungspunkte? Die Schweizerische Menopausengesellschaft begibt sich mit Ihnen auf die Reise in ein theoretisches Forschungsgebiet und dessen Erkenntnisse zu Medizin, Sexualität und dem weiblichen Genitale.

Herzlich eingeladen sind Sie auch, an der Generalversammlung der SMG am Donnerstag, den 17. Januar 2013, um 13.00 Uhr im Grossen Hörsaal teilzunehmen. Mitgliedschaften können bei dieser Gelegenheit ganz spontan beschlossen werden, wir würden uns freuen!

Mit kollegialen Grüßen,

Katharina Schiessl

Präsidentin Schweizerische Menopausengesellschaft

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

DONNERSTAG, 17. JANUAR 2013 JEUDI 17 JANVIER 2013		women ^{health} s
07.30-08.30	Empfang der Teilnehmer / Accueil des participants Foyer NORD1 Etage C	
08.30-10.00	1. Hauptthema / 1^{er} thème principal Grosser Hörsaal / auditoire NORD1 Menopause: Wird jetzt alles schlechter? Vorsitz: Prof. Dr. med. Bruno Imthurn, Zürich; Frau PD Dr. med. Dorothea Wunder, Lausanne	
08.30-09.00	PCOS around Menopause Prof. Bart Fauser, MD/PhD, Utrecht (NL)	
09.00-09.30	Frau und Herz Prof. Dr. med. Hugo Saner, Bern	
09.30-10.00	Gelenkveränderungen Prof. Dr. med. Beat Michel, Zürich	
DONNERSTAG, 17. JANUAR 2013 JEUDI 17 JANVIER 2013		women ^{health} s
13.00-14.00	Generalversammlung der SMG / Assemblée générale de la SSM Grosser Hörsaal / auditoire NORD1	
14.00-15.30	3. Hauptthema / 3^e thème principal Grosser Hörsaal / auditoire NORD1 Gender Studies: Geschlecht interdisziplinär reflektieren und neu verstehen Vorsitz: Prof. Dr. med. Johannes Bitzer, Basel; Frau Dr. med. Katharina Schiessl, Zürich	
14.00-14.30	Warum Gender in der Medizin? Die Geschichte eines erfolgreichen Konzepts Frau Dr. Sandra Eder, PhD, Zürich	
14.30-15.00	Die Vulva - Kulturgeschichte, psychische Aspekte und das aktuelle Schönheitsideal Frau Dr. phil. Monika Gsell, Zürich	
15.00-15.30	Kommen Männer wirklich vom Mars und Frauen von der Venus? Eine gender-spezifische Analyse von Lust und Liebe Frau PD Dr. med. Brigitte Leeners, Zürich	

Bieten Sie **NUVARING®** einer grösseren Anzahl Ihrer Patientinnen an,
damit auch sie zu den vielen zufriedenen Anwenderinnen gehören können.*



Referenz: * Merki Feld G., Hund M. Clinical experience with the combined contraceptive vaginal ring in Switzerland, including a subgroup analysis of previous hormonal contraceptive use. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, Dec 2010;15:413-422.

Gekürzte Fachinformation NuvaRing: Ring aus Kunststoff zur vaginalen Anwendung; Freisetzung von 120 µg Etonogestrel und 15 µg Ethinylestradiol pro Tag. **Dosierung:** Ring für 3 Wochen in Vagina belassen, danach 1-wöchige Anwendungspause. **Indikation:** Hormonale Kontrazeption zur vaginalen Anwendung. **Kontraindikationen:** Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen/Bestandteilen, Thrombosen mit oder ohne Lungenembolie, Prädisposition für Thrombosen, Risikofaktoren für Thrombosen, Migräne mit neurologischen Symptomen, Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen, schwere Lebererkrankung (abnorme Leberfunktionsparameter), Lebertumor, maligne oder prä-maligne sexualhormon-abhängige Erkrankungen des Genitales oder der Mammae, nicht abgeklärte Genitalblutungen. Interaktionen: Enzyminduktoren, gewisse Antibiotika. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** sofortiges Absetzen bei ungewohnt starken Kopfschmerzen, Seh-, Hör-, Sprach-, oder sonstigen Wahrnehmungsstörungen, thromboembolischen Erscheinungen, signifikantem Blutdruckanstieg, Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, starken Oberbauchschmerzen, Lebervergrösserung, Schwangerschaft, 4 Wochen vor einer Operation, während Immobilisation. **Unerwünschte Wirkungen:** häufig: Kopfschmerzen, Migräne, Gewichtszunahme, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Depression, verringerte Libido, Akne, gynäkologische Abdominalschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Dysmenorrhoe, Fluor vaginalis, genitaler Juckreiz bei der Frau, vaginale Moniliasis, vulvovaginale Pilzinfektionen, Ausstossung des Rings, Fremdkörpergefühl. **Packungen:** 1 x 1, 1 x 3 Ringe. **Verkaufskategorie:** Liste B. Ausführliche Informationen sind dem Schweizer Arzneimittel-Kompodium zu entnehmen. MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern. (September 2010) 09-177

Wichtige Sicherheitsinformationen

Bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, besteht ein leicht erhöhtes Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen, wie z.B. Myokardinfarkt, Apoplexie, tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie. Venöse Thromboembolien (VTE) können während der Anwendung aller hormonalen Kontrazeptiva auftreten. Die ungefähre VTE-Inzidenz liegt bei kombinierten oralen Kontrazeptiva (COCs) mit niedriger Östrogendosis (< 50 µg EE) bei bis zu 4 Fällen pro 10'000 Frauenjahre verglichen mit etwa 0,5–3 Fällen pro 10'000 Frauenjahre bei Nichtanwenderinnen. Die zur Zeit verfügbaren klinischen Daten zu NuvaRing® erlauben hinsichtlich VTE-Risiko noch keine abschliessende Beurteilung. Das Risiko venöser und/oder arterieller thromboembolischer Erkrankungen nimmt zu mit: steigendem Alter, Rauchen. Deshalb soll Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, eindringlich geraten werden, nicht zu rauchen, besonders wenn sie älter als 35 Jahre sind oder wenn andere arterielle Risikofaktoren bestehen. Bei Verdacht auf hereditäre Prädisposition soll vor Beginn der Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums der Ratschlag eines Spezialisten eingeholt werden. Bei Verdacht oder Auftreten einer Thrombose, muss das COC abgesetzt werden. Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von COCs hin. Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko (RR) der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die COCs einnehmen, geringfügig erhöht (RR = 1,24) ist.

NuvaRing® ist nicht geeignet für Frauen mit manchen Krebsarten und Frauen, die schwanger sind. NuvaRing® bietet keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Die Wirksamkeit von NuvaRing® kann durch die gleichzeitige Verwendung anderer Medikamente beeinträchtigt werden. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter NuvaRing® waren vaginale Infektionen, Gewichtszunahme, Depression, Akne, Kopfschmerzen und Brustschmerzen. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz, www.documed.ch.

Kopie der Studienpublikation kann bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden. Zulassungsinhaber: MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern.

* Eingetragene Markenzeichen MSD Merck Sharp & Dohme AG. Copyright © 2012 MSD Merck Sharp & Dohme AG.



MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werftstrasse 4, 6005 Luzern



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



Implanon NXT®

68 mg etonogestrel implant
Verhütung. 1 mal. 3 Jahre.



(keine massstabsgetreue Abbildung des Implantats)

Die innovative Weiterentwicklung

- ✓ Einfache und schnelle Anwendung mit Implanon NXT® Applikator¹
- ✓ Mehr Optionen bei der Lokalisation durch röntgendichtes Implantat^{1,2}

Kurzfachinformation: Implanon NXT®: Zusammensetzung: Etonogestrel, Hilfsstoffe: Bariumsulfat, Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Implantat (Länge: 4 cm, Durchmesser: 2 mm) mit 68 mg Etonogestrel für die subkutane Anwendung. **Indikation:** Hormonale Kontrazeption. **Dosierung/Anwendung:** Implanon NXT® ist ein Langzeit-Kontrazeptivum. Implanon NXT® ist ein biologisch nicht abbaubares, röntgendichtes, biegsames Implantat zur subkutanen Anwendung, das in der Nadel eines sterilen Applikators enthalten ist. Implanon NXT® soll spätestens nach 3 Jahren entfernt werden. **Kontraindikationen:** akute venöse oder arterielle thromboembolische Erkrankungen, erwiesene oder vermutete sexualhormon-sensitive Tumore, ungeklärte vaginale Blutungen, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen, benigne oder maligne Lebertumore, erwiesene oder vermutete Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegenüber einer der Komponenten von Implanon NXT®. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Sofortiges Absetzen bei Auftreten von Ikterus, Hepatitis oder generalisiertem Pruritus, erstmaligem Auftreten oder Exazerbation migräneartiger Kopfschmerzen, häufigerem Auftreten oder ungewöhnlich starkem Auftreten von Kopfschmerzen, Hinweise für thromboembolische Erkrankungen (einschliesslich Myokardinfarkt oder Schlaganfall), akuten Seh-, Hör- oder Sprachstörungen und sonstigen sensorischen Ausfällen sowie bei anderen Symptomen, welche auf eine zerebrale Ischämie hindeuten, stärkerem Blutdruckanstieg, länger dauernder Immobilität, Zunahme epileptischer Anfälle, nachgewiesenem therapieinduziertem Wachstum existierender Tumore, Überempfindlichkeitsreaktionen. **Interaktionen:** Die gleichzeitige Anwendung von Enzyminduktoren wie Phenytoin, Barbituraten, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamet, Griseofulvin und Hypericum (Johanniskraut)-Präparaten kann die Clearance von Sexualhormonen erhöhen. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufigste unerwünschte Wirkungen waren: Kopfschmerzen, Akne, Vaginitis, Gewichtszunahme, Brustspannen und Brustschmerzen und unregelmässige Blutungen. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen waren: Veränderungen des Appetits und Gewichtsabnahme, Stimmungsschwankungen, depressive Verstimmungen, Nervosität, Schwindel, Hitzewallungen, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Flatulenz, Alopecie, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe, Ovarialzysten und verminderte Libido. **Hinweise für die Handhabung:** Das Einsetzen und Entfernen bzw. Ersetzen von Implanon NXT® muss unter aseptischen Bedingungen und nur von einem mit der Technik vertrauten Arzt, unter Verwendung des mitgelieferten Applikators, der das Implantat in einer Nadel enthält, erfolgen. Das Vorhandensein des Implantats sollte mittels Palpation sofort nach dem Einsetzen überprüft werden. Falls das Implantat nicht palpirt werden kann oder wenn man nicht sicher ist, dass das Implantat eingesetzt wurde, sind andere Methoden für den Nachweis des Implantats anzuwenden. Damit Implanon NXT® wieder problemlos entfernt werden kann, ist es nötig, dass es korrekt, d.h. direkt unter die Haut, eingesetzt wird. Das Risiko des Auftretens von Komplikationen ist gering, wenn die Instruktionen genau befolgt werden. Ärzte, die noch kein Implanon eingesetzt haben, sollten zuerst eine durch die Vertriebsfirma organisierte Schulung besuchen. Weitere Informationen und detaillierte Instruktionen zum Einsetzen und Entfernen von Implanon NXT® können unentgeltlich bei der Zulassungsinhaberin angefordert werden (oder siehe unter www.Implanonlocalization.com). **Packungen:** Packung zu 1 Implantat, eingesetzt in die Kanüle eines Einweg-Applikators (B). **Zulassungsinhaber:** MSD MERCK SHARP & DOHME AG. Ausführlichere Informationen sind dem Schweizer Arzneimittelkompendium zu entnehmen. MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werfstrasse 4, 6005 Luzern, Schweiz.

Selected Safety Information: Implanon NXT®: Zusammensetzung: Etonogestrel, Implantat (Länge: 4 cm, Durchmesser: 2 mm) mit 68 mg Etonogestrel für die subkutane Anwendung. **Indikation:** Hormonale Kontrazeption. **Kontraindikationen:** akute venöse oder arterielle thromboembolische Erkrankungen, erwiesene oder vermutete sexualhormon-sensitive Tumore, ungeklärte vaginale Blutungen, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen, benigne oder maligne Lebertumore, erwiesene oder vermutete Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegenüber einer der Komponenten von Implanon NXT®. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Vor der Verwendung von Implanon NXT® ist eine Schwangerschaft auszuschliessen. Die Anwenderin ist darauf hinzuweisen, dass Implanon NXT® keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten bietet. 3 Monate nach dem Einsetzen von Implanon NXT® sollte eine erste Kontrolluntersuchung inkl. Blutdruckmessung durchgeführt sowie die Anwenderin über evtl. aufgetretene Nebenwirkungen oder Beschwerden befragt werden. Die Häufigkeit und Art der weiteren regelmässigen Kontrolluntersuchungen sollten unter Berücksichtigung individueller und medizinischer Gesichtspunkte erfolgen. **Sofortiges Absetzen bei Auftreten von Ikterus, Hepatitis oder generalisiertem Pruritus, erstmaligem Auftreten oder Exazerbation migräneartiger Kopfschmerzen, häufigerem Auftreten oder ungewöhnlich starkem Auftreten von Kopfschmerzen, Hinweise für thromboembolische Erkrankungen (einschliesslich Myokardinfarkt oder Schlaganfall), akuten Seh-, Hör- oder Sprachstörungen und sonstigen sensorischen Ausfällen sowie bei anderen Symptomen, welche auf eine zerebrale Ischämie hindeuten, stärkerem Blutdruckanstieg, länger dauernder Immobilität, Zunahme epileptischer Anfälle, nachgewiesenem therapieinduziertem Wachstum existierender Tumore, Überempfindlichkeitsreaktionen. **Vaskuläre Risikofaktoren und Komplikationen:** Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen (wie z.B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt oder Apoplexie) bei der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (COCs). Die klinische Relevanz dieser Studienergebnisse für Etonogestrel bei alleiniger Anwendung als Kontrazeptivum ohne Kombination mit einer östrogenen Komponente ist unbekannt. Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die das nicht röntgendichte Implanon verwendet haben, über schwere Fälle von arteriellen und venösen thromboembolischen Ereignissen berichtet, darunter Lungenembolien (einige tödlich), tiefe Venenthrombosen, Myokardinfarkte und Schlaganfälle. Bei Raucherinnen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien, Myokardinfarkte oder zerebrovaskuläre Insulte. Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum zu. Frauen, die 35 Jahre oder älter sind, sollten deshalb nicht rauchen, wenn sie hormonale Kontrazeptionsmethoden anwenden. Auch das Vorliegen einer Adipositas (BMI >30 kg/m²) sowie eine positive Familienanamnese erhöht das Risiko für thromboembolische Ereignisse. **Tumorrisikofaktoren:** Das Risiko für Mammakarzinome steigt mit dem Alter. Während der Anwendung von (kombinierten) oralen Kontrazeptiva (COCs) ist das Risiko der Diagnose eines Mammakarzinoms leicht erhöht. Nach Absetzen der COCs nimmt das erhöhte Risiko kontinuierlich innerhalb von 10 Jahren ab. **Andere Hinweise:** Das Risiko einer ektopischen Schwangerschaft ist unter herkömmlichen Gestagen-Mono-Präparaten höher als bei Anwendung von COCs, was mit den häufig auftretenden Ovipulationen und der verlängerten Tubenperistaltik unter der Anwendung von Gestagen-Präparaten in Verbindung gebracht wurde. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufigste unerwünschte Wirkungen waren: Kopfschmerzen, Akne, Vaginitis, Gewichtszunahme, Brustspannen und Brustschmerzen und unregelmässige Blutungen. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen waren: Veränderungen des Appetits und Gewichtsabnahme, Stimmungsschwankungen, depressive Verstimmungen, Nervosität, Schwindel, Hitzewallungen, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Flatulenz, Alopecie, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe, Ovarialzysten und verminderte Libido. **Zulassungsinhaber:** MSD MERCK SHARP & DOHME AG. Ausführlichere Informationen sind dem Schweizer Arzneimittelkompendium zu entnehmen. MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werfstrasse 4, 6005 Luzern, Schweiz.**

Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die ausführlichen Informationen der im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz publizierten Fachinformation.



MSD

© MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werfstrasse 4, 6005 Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten.

Referenzen/References: 1. Mansour D, Mommers E, Teede H, et al. Clinician satisfaction and insertion characteristics of a new applicator to insert radiopaque Implanon: an open-label, non-controlled, multicenter trial. *Contraception*. 2010 Sep;82(3):243-9. 2. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, publizierte Fachinformation von Implanon NXT®, www.documed.ch.

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

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



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 Kalzitinin 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 Kovariablen 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

Für Sie gelesen

■ Recommendations for Raloxifene Use in Daily Clinical Practice in the Swiss Setting

Lippuner K, Buchard PA, De Geyter C, Imthurn B, Lamy O, Litschgi M, Luzuy F, Schiessl K, Stute P, Birkhäuser M. *Eur Spine J* 2012 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00586-12-2404-y.

Schweizer Experten, bestehend aus Gynäkologen, Osteologen, Endokrinologen und Rheumatologen, trafen sich im März 2011, um individuelle Patienten-Schlüsselcharakteristika hinsichtlich einer Behandlung mit Raloxifen in der täglichen Praxis zu evaluieren. Diese Patientencharakteristika wurden mit der publizierten Evidenz verknüpft und ein Konsensus über die Einbindung dieser Erkenntnisse in die Entscheidungsfindung in der täglichen Praxis gefunden. Darüber hinaus wurde ein Algorithmus zur Verschreibung von Raloxifen in der täglichen Praxis erstellt.

Die Schlüsselcharakteristika umfassen das Alter, das Vorhandensein klimakterischer Symptome, das Frakturrisiko (T-Score, gemessen mit DXA, bzw. FRAX®-Score), das Brustkrebsrisiko und das kardiovaskuläre Risiko.

Seit der Markteinführung von Raloxifen wurden 4 grosse internationale klinische Endpunktstudien durchgeführt und publiziert: MORE [1], CORE [2], RUTH [3], STAR [4, 5]. Diese Studien umfassten mehr als 37.000 postmenopausale Frauen mit verschiedenen klinischen Risikoprofilen, mit Daten zum Langzeit-Follow-up bis zu 8 Jahren [6, 7].

Raloxifen in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Zur Wirksamkeit von Raloxifen auf Frakturinzidenz und BMD bei postmenopausalen Frauen liegen Daten über 3 Jahre vor: Die MORE-Studie [1] war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multinationale Osteoporose-Behandlungsstudie. Die Studienpopulation umfasste 7705 postmenopausale Frauen mit Osteoporose, definiert durch entweder einen T-Score von $\leq 2,5$ SD an der Lendenwirbelsäule oder der Hüfte ohne Wirbelbrüche oder das Vorhandensein von

einem oder mehreren Wirbelbrüchen zu Studienbeginn. Im Vergleich zu Placebo verbesserte die Behandlung mit Raloxifen den BMD an der Lendenwirbelsäule und der Hüfte signifikant zu allen Messzeitpunkten (12, 24 und 36 Monate). Nach 36 Monaten war das Risiko für neu auftretende Wirbelbrüche unter Raloxifen signifikant um 30–50 % geringer als unter Placebo; diese Effekte hielten auch über die weitere Beobachtungsdauer an. Auch in einer neuerlichen Analyse der Daten hinsichtlich der Effektivität von Raloxifen auf das Frakturrisiko mittels FRAX® [8] wurden diese Effekte bestätigt.

Die weiterlaufende Studie wurde als CORE-Studie publiziert [2, 6, 9], welche allerdings als primären Endpunkt die Risikoreduktion von Mamma-Ca untersucht hat und daher Aussagen zum Knochenstoffwechsel nur limitiert gemacht werden können. Die Studie enthält Auswertungen jener Patientinnen der MORE-Studie, die einer Weiterführung über 4 Jahre zustimmten. Die Erhöhung der BMD an Lendenwirbelsäule und Hüfte von Raloxifen hielt über 7 Jahre an, jedoch konnte hinsichtlich des Risikos nicht-vertebraler Frakturen nach 8 Jahren kein Effekt mehr festgestellt werden.

Auch in der RUTH-Studie [3], in der die Patientinnen aufgrund ihres erhöhten kardiovaskulären Risikos aufgenommen wurden, zeigte sich eine signifikante Reduktion des Risikos von Wirbelbrüchen (sekundärer Endpunkt) um 35 % unter Raloxifen 60 mg/d, verglichen mit Placebo über einen Zeitraum von 5,6 Jahren.

Raloxifen in der Prävention postmenopausaler Osteoporose

Die Wirksamkeit von Raloxifen auf die BMD postmenopausaler Frauen wurde in zwei Studien untersucht: eine europäische [10] und eine nordamerikanische Studie [11] mit ähnlichem Design (randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Osteoporose-Präventionsstudie über 2 Jahre) mit 604 bzw. 544 Studienteilnehmerinnen, wobei alle mit Kalzium (400–600 mg/d) supplementiert wurden. Das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen betrug 55 Jahre, wobei im Mittel 5 Jahre seit der Menopause vergangen waren. Die mittlere BMD lag bei Aufnahme in die Studie

bei $-1,01$ bis $-0,74$, gemessen an der Lendenwirbelsäule. Die Gabe von 60 mg/d Raloxifen verbesserte die BMD an Hüfte, Wirbelsäule und im gesamten Körper signifikant gegenüber der alleinigen Kalzium-Supplementierung bereits 12 Monate nach Beginn der Medikation. Dieser Effekt hielt auch bei längerer Anwendung über 24, 36 und 60 Monate an.

Raloxifen und invasiver Brustkrebs

Bereits in der MORE-Studie [1] fiel auf, dass Raloxifen eine wichtige Rolle in der Reduktion der Inzidenz von invasivem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen spielen könnte. Es traten 13 Fälle von Brustkrebs bei den 5129 Frauen, die Raloxifen erhielten, auf, gegenüber 27 bei 2576 Frauen unter Placebo, was einer relativen Risikoreduktion von 76 % entspricht. Raloxifen senkte das Risiko von Estrogenrezeptor-(ER-)positivem Brustkrebs um 90 %, hatte jedoch keine Auswirkung auf ER-negativen Brustkrebs, wobei der Effekt bei jenen Frauen grösser war, die einen Baseline-Serum-Estradiolspiegel von > 10 pg/ml aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden später in der CORE-Studie [2] bestätigt, die als primären Endpunkt den invasiven Brustkrebs hatte. Während der 4-jährigen Studienperiode traten 31 Fälle von Brustkrebs bei den 3510 Patientinnen unter Raloxifen auf, während es 30 Fälle in der 1703 Frauen umfassenden Placebogruppe waren. Die Gesamtinzidenz von Brustkrebs – ungeachtet der Invasivität – wurde um 50 % in der Raloxifen-Gruppe reduziert, verglichen mit der Placebogruppe ($p = 0,005$). Die Inzidenz von invasivem Brustkrebs wurde signifikant um 59 % reduziert ($p < 0,001$) und jene von ER-positivem Brustkrebs um 66 % ($p < 0,001$). Besonders wirkungsvoll war Raloxifen bei Frauen mit erhöhtem Estrogenspiegel bei Studienbeginn, die älter als 65 Jahre waren und in der Anamnese Brustkrebs bei Verwandten 1. Grades aufwiesen.

In einer weiteren grossen Studie („Study of Tamoxifene and Raloxifene“ [STAR]) [4, 5] mit prospektivem, randomisiertem, doppelblindem, aktiv kontrolliertem Design wurden 19.747 postmenopausale Frauen mit hohem Risiko für Brustkrebs, von denen 82 % zwischen 50 und 69 Jahren alt waren, untersucht. Die Teilnehmerinnen erhielten randomisiert entwe-

der 20 mg/d Tamoxifen oder 60 mg/d Raloxifen über 5 Jahre; der primäre Endpunkt war die Inzidenz von invasivem Brustkrebs. Nach im Mittel 3,2 Jahren Therapie lag die Inzidenz für invasiven Brustkrebs in der Tamoxifen-Gruppe bei 4,3 pro 1000 versus 4,4 pro 1000 für Raloxifen (RR = 1,02; 95%-CI: 0,82–1,28).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Raloxifen als Estrogen-Antagonist im Brustgewebe wirkt und das Risiko für invasiven ER-positiven Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose [2, 12] sowie bei Frauen mit erhöhtem Risiko für invasiven Brustkrebs [5] senkt.

Weitere gynäkologische Effekte von Raloxifen

Die Inzidenz von uterinen Blutungen, Endometriumhyperplasie und Uterus- sowie Ovarialkarzinomen war in den Studien MORE, CORE und RUTH mit der Placebogruppe vergleichbar. Im STAR-Trial war die Inzidenz von Endometriumhyperplasie unter Raloxifen signifikant geringer als unter Tamoxifen (RR = 0,16; 95%-CI: 0,09–0,29). Daraus kann geschlossen werden, dass Raloxifen keine nachteilige Wirkung auf das Endometrium hat bzw. gegenüber Tamoxifen Vorteile zeigt.

Sicherheitsprofil von Raloxifen

1. Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Bei den 4011 Teilnehmerinnen der MORE-/CORE-Trials war nach 8-jähriger Therapie mit entweder Raloxifen (n = 2725) oder Placebo (n = 1286) das Risiko für VTE in der Raloxifen-Gruppe 1,7-fach erhöht (absolute VTE-Raten von 2,2 bzw. 1,3 pro 1000 Patientenjahre, p = 0,094). Während tiefe Beinvenenthrombose und Retina-Venenthrombose unter Raloxifen nur numerisch häufiger auftrat, war die Pulmonalembolie signifikant häufiger unter Raloxifen zu beobachten (17 vs. 2 Events, p = 0,048). Auch im RUTH-Trial wurde über ähnliche Ergebnisse berichtet. Diese Beobachtungen aus der MORE-Studie konnten indessen in anderen Studien nicht bestätigt werden [7, 13]. Im STAR-Trial war die Inzidenz von VTE unter Raloxifen signifikant geringer als unter Tamoxifen (2,61 vs. 3,71 Events pro 1000 Patientenjahre [RR = 0,70; 95%-CI: 0,54–0,91]).

Hohes Alter, Immobilisierung, Operationen, Unfälle und Krebs zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren für VTE; da zwei Drittel der Patientinnen in MORE, die eine VTE erlitten, einen jener Gründe aufwies – am häufigsten Immobilisierung –, sollte Raloxifen nicht bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine VTE bzw. VTE in der Anamnese angewandt werden.

2. Akute koronare Ereignisse

In der MORE- und in der CORE-Studie waren koronare Ereignisse zwar nicht als primäre Endpunkte, jedoch als Sicherheitsendpunkte enthalten; Raloxifen zeigte in MORE und CORE keine erhöhte Inzidenz koronarer Ereignisse [3, 14]. Im RUTH-Trial, der postmenopausale Frauen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einschloss, konnte unter Raloxifen im Vergleich mit Placebo keine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden, jedoch auch kein Anstieg des Risikos.

3. Schlaganfall

Ein überraschendes Ergebnis der RUTH-Studie war die erhöhte Inzidenz für tödliche Schlaganfälle unter Raloxifen vs. Placebo (59 vs. 39 Ereignisse während 5,6 Jahren Studiendauer [Hazard Ratio 1,49; 95%-CI: 1,0–2,24; p = 0,05]). Solch ein Ergebnis konnte in keiner der anderen Studien gefunden werden, sodass man daraus schloss, dass dies an den heterogenen Patientengruppen lag, die im RUTH-Trial eine höhere Prävalenz für Hypertonie und Diabetes aufwiesen als in den anderen Studien. Eine Post-hoc-Analyse der RUTH-Daten zeigte, dass Frauen mit einem Framingham Stroke Risk Score (FSRS) < 13 keine erhöhte Inzidenz an Schlaganfällen aufwiesen [15].

Bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte Raloxifen nur nach einer vorsichtigen Risiko-Nutzen-Abwägung verschrieben werden; die Risikogruppe umfasst insbesondere Patientinnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen (Schlaganfall, TIA) in der Anamnese, mit Vorhofflimmern, Hypertonie sowie Raucherinnen.

4. Gesamtmortalität

In einer gepoolten Analyse der Mortalitätsdaten aus grossen klinischen Raloxifen-Studien ergaben sich in der MORE-CORE-Auswertung 45 mit Raloxifen assoziierte Todesfälle gegenüber 65 un-

ter Placebo [16]. Die Gesamtmortalität war bei jenen Patientinnen, die 60 mg/d Raloxifen erhielten, um 32 % niedriger als in der Placebogruppe (1,8 vs. 2,5 %, p = 0,04), mit einer geringeren Krebstodesrate (0,5 vs. 1,0 %, p = 0,04) und einem nicht-signifikanten Unterschied bei den Todesfällen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen (0,6 vs. 0,8 %). Im RUTH-Trial gab es für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität zwischen den Behandlungsgruppen einen numerischen Vorteil für Raloxifen; die zerebrovaskuläre Mortalität war jedoch in der Raloxifen-Gruppe grösser und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität signifikant niedriger (3,7 vs. 4,6 %, p = 0,03). Die Gesamtmortalität in der gepoolten Analyse war unter Raloxifen um 10 % geringer.

Weitere Patientencharakteristika für eine Raloxifen-Behandlung

1. Klimakterische Symptome

In der MORE-Studie traten Hitzewallungen signifikant häufiger unter Raloxifen als unter Placebo auf (Raloxifen 60 mg/d 9,7 %, Raloxifen 120 mg/d 11,6 %; Placebo 6,4 %, p < 0,001); diese Ergebnisse konnten in den CORE- und RUTH-Studien bestätigt werden. Eine randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte Raloxifen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hitzewallungen [17]: 487 postmenopausale Frauen wurden randomisiert entweder der Behandlungsgruppe (Raloxifen über 8 Monate) oder der Placebogruppe zugeteilt. Zu Studienbeginn hatten 40,4 % der Frauen Hitzewallungen, wobei eine kurze Zeit seit der Menopause, chirurgische Menopause oder die vorangehende Behandlung mit Estrogen-Präparaten signifikante Prädiktoren für Hitzewallungen darstellten. Die langsame Dosisescalation – d. h. jeden 2. Tag 60 mg Raloxifen über 2 Monate, dann erst auf die Zieldosis von 60 mg/d gehen – kann das Auftreten von Hitzewallungen reduzieren [18].

2. Alter

Die klinischen Studien umfassten Teilnehmerinnen im Alter von 31–92 Jahren, jedoch stellt die Mehrzahl der in den Studien untersuchten Frauen postmenopausale Patientinnen zwischen 50 und 70 Jahren dar. Daher ist die typische Raloxifen-Patientin eine postmenopausale Frau zwischen 50 und 70 Jahren ohne Hitzewallungen in der Anamnese.



Abbildung 1: Algorithmus zur Verschreibung von Raloxifen in der täglichen Praxis. Mit Genehmigung von Springer aus: [Lippuner K, et al. Recommendations for raloxifene use in daily clinical praxis in the Swiss setting. Eur Spine J 2012, DOI: 10.1007/s00586-012-2404-y, Online First™].

Empfehlungen zur Raloxifen-Anwendung in der täglichen Praxis für die Schweiz

Basierend auf den vorangegangenen Überlegungen fassten die Experten die folgenden Empfehlungen zusammen (siehe auch Abbildung 1).

1. Schritt: Patientinnen-Evaluierung: Alle postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 70 Jahren ohne klimakterische Symptome.

2. Schritt: Bewertung der Kontraindikationen (unter Berücksichtigung der Fachinformation Schweiz): Patientinnen mit venöser Thromboembolie in der Anamnese oder aktuell (inklusive tiefer Beinvenenthrombose, Retina-Venenthrombose, Pulmonalembolie) oder mit typischen Risikofaktoren dafür; Patientinnen mit vasomotorischen Symptomen. Bei Frauen mit erhöhtem Risiko für Koronarerkrankungen sollte Raloxifen nur vorsichtig angewendet werden. Des Weiteren ist Raloxifen kontraindiziert [19]: bei Schwangeren; bei Überempfindlichkeit gegen Raloxifen oder einen der Hilfsstoffe; bei Leberinsuffizienz (inkl. Cholestase) oder Niereninsuffizienz; bei Uterusblutungen unklarer Genese; bei klinischen Zeichen oder Symptomen eines Endometriumkarzinoms.

3. Schritt: Patientinnenauswahl: Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie

sollte auf der Klassifizierung der Patientinnen hinsichtlich Osteoporose oder Osteopenie (WHO) basieren; das individuelle Brustkrebs-Risiko sollte mittels modifiziertem Gail-Modell, das auch in der STAR-Studie verwendet wurde, evaluiert werden (Abb. 1). Die weitere Entscheidung kann durch die Bestimmung der biochemischen Knochenstoffwechselparameter unterstützt werden; auch der FRAX®-Score kann zur Orientierung dienen. Bei Frauen mit Osteopenie und hohem Risiko für Brustkrebs kann Raloxifen für die meisten Frauen ohne Kontraindikationen empfohlen werden; ähnliche Überlegungen gelten für Patientinnen mit Osteoporose und hohem Brustkrebsrisiko.

Der empfohlene Algorithmus zur Verschreibung von Raloxifen in der täglichen Praxis ist Abbildung 1 zu entnehmen.

Die Redaktion

Literatur:

1. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282: 637–45.
2. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al.; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista:

breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1751–61.

3. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al.; Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125–37.

4. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al.; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295: 2727–41.

5. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295: 2742–51.

6. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al.; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. J Bone Miner Res 2005; 20: 1514–24.

7. Martino S, Disch D, Dowsett SA, et al. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1441–52.

8. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. Bone 2010; 47: 729–35.

9. Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. Clin Cancer Res 2006; 12: 5242–7.

10. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997; 337: 1641–7.

11. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Int Med 2000; 160: 3444–50.

12. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999; 281: 2189–97.

13. Goldstein SR, Duvernoy CS, Calaf J, et al. Raloxifene use in clinical practice: efficacy and safety. Menopause 2009; 16: 413–21.

14. Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, et al. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Cardiol 2006; 97: 520–7.

15. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, et al. Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. Am J Med 2009; 122: 754–61.

16. Grady D, Cauley JA, Stock JL, et al. Effect of raloxifene on all-cause mortality. Am J Med 2010; 123: 469.e1–7.

17. Aldrich JM, Quail DC, Levy-Frebault J, et al. Predictors of hot-flashes in postmenopausal women who receive raloxifene therapy. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1979–88.

18. Palacios S, Farias ML, Luebbert H, et al. Raloxifene is not associated with biologically relevant changes in hot flashes in postmenopausal women for whom therapy is appropriate. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 121–31.

19. Patienteninformation Evista. Arzneimittelkompendium der Schweiz 2011. <http://www.kompendium.ch> (zuletzt gesehen: 19.08.2011).



Sayana® – Sanfte 3-Monatsspritze¹

- Östrogenfrei², gestagenreduziert¹
- Hohe kontrazeptive Zuverlässigkeit²
- Schneller Verhütungsbeginn²
- Subkutane Anwendung²



¹ 104 mg Medroxyprogesteronacetat (Sayana®) versus 150 mg Medroxyprogesteronacetat (Depo-Provera®) ²Aktuelles Arzneimittelkompendium der Schweiz, www.kompendium.ch

Sayana® (Medroxyprogesteronacetat). **Indikationen:** Kontrazeption bei Frauen. Sayana soll langfristig (d.h. länger als zwei Jahre) nur zur Empfängnisverhütung eingesetzt werden, wenn die Verwendung anderer Kontrazeptiva nicht möglich ist. **Dosierung:** 104 mg bzw. 0.65 ml alle 12-13 Wochen subkutan. **Kontraindikationen:** Thrombophlebitis, thromboembolische Störungen, Schwangerschaft, Neoplasien der Brust oder Geschlechtsorgane (gestagenabhängige Tumore), ungeklärte vaginale Blutungen, Leberfunktionsstörungen, Knochenkrankungen aufgrund von Stoffwechselstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Vorsichtmassnahmen:** Regelmässige allgemeine und gynäkologische Untersuchungen, Kontrolle der Knochenmineraldichte, venöse/arterielle thromboembolische Ereignisse, Hypertonie, Blutungsanomalien, Risiko für Mammakarzinom, Erkrankungen des Auges, Depression, Diabetes, Hyperlipidämie, Flüssigkeitsretention, übermässiger Alkohol- und Nikotinkonsum und weitere. **Interaktionen:** Enzyminduktoren wie Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate, Ritonavir, Griseofulvin und Johanniskraut-Präparate, Warfarin, NSAR, Vasodilatoren. **Unerwünschte Wirkungen:** Vaginalinfektion, Harnwegsinfektion, Rhinitis, Gewichtsveränderung, affektive Störungen, Reizbarkeit, Angstgefühle, Depressionen, reduzierte Libido, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Dyspnoe, Epistaxis, gastrointestinale Störungen, Akne, Rückenschmerzen, Beinschmerzen, unregelmässige Blutungen, Amenorrhoe, Durchbruchblutungen, erhöhte Empfindlichkeit/Spannungsgefühl der Brust, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle u.a. **Packungen:** Injektionssuspension, 1 Fertigspritze zu 104 mg/0.65 ml. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schönenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, (F) V005).



MSD Lunch-Symposium, SGGG Kongress 2012: Klarheit bezüglich Chancen und Risiken der Hormonersatztherapie

Am 29. Juni 2012 begrüßte MSD Merck Sharp & Dohme AG am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) in Interlaken über 100 Teilnehmer zu einem Lunch-Symposium. Das Thema „Chancen und Risiken der Hormonersatztherapie – Aktuelles zu Tibolon“ stiess auf grosses Interesse.

„Die Women's Health Initiative (WHI) [1] hat seit ihren ersten Publikationen vor gut 10 Jahren viele Ärzte und Patientinnen bezüglich Risiken der Hormonersatztherapie (HRT) verunsichert“, erklärte Moderator **Prof. Dr. med. Mario Litschgi** zu Beginn der Veranstaltung. „Das MSD Lunch-Symposium soll diese Unsicherheiten soweit wie möglich beseitigen und Klarheit schaffen.“

Den Anfang dazu machte **PD Dr. med. Petra Stute** mit Ausführungen zur Androgenersatztherapie, die insbesondere bei der Behandlung von sexuellen Störungen der Frau (FSD) Anwendung findet – ein in der Menopause häufig auftretendes Thema, wie die PRESIDE-Studie [2] 2008 gezeigt hatte: Die Prävalenz einer sexuellen Störung ist mit 14,8 % bei den Frauen im Alter zwischen 45 und 64 besonders ausgeprägt. Das häufigste Problem ist der Libidomangel. Dieser ist gemäss der PRESIDE-Studie meist mit einem grossen Leidensdruck verbunden.

„Best Case“ in der Schweiz nicht zugelassen

Studien der internationalen Gesellschaft für Endokrinologie zeigen, dass ausgerechnet das in der Schweiz nicht zugelassene transdermale Testosteron-Pflaster (300 mcg/Tag) die wirksamste hormonelle Behandlung gegen Libidomangel ist. Dr. Stute erläuterte: „Das Pflaster hat bei den postmenopausalen Frauen sowohl die Anzahl befriedigender sexueller Kontakte erhöht als auch zu einer signifikanten Zunahme der Libido, Erregbarkeit, Empfänglichkeit, Orgasmusfähigkeit und Zufriedenheit geführt“ [3].

Wie bei jeder Hormontherapie ist auch bei der Androgenersatztherapie zu beachten, dass gewisse Risiken bestehen: Studien, die bei gesunden Frauen mit einer maximal 2-jährigen Anwendung durchgeführt wurden, zeigen, dass es in Abhängigkeit von Dosis und Dauer zu Androgenisierungserscheinungen kommen kann und dass das Risiko für Akne und Haarausfall dadurch steigt [4]. Allerdings ist dieses Risiko beim Testosteronpflaster gegenüber Placebos nicht signifikant erhöht. „Zudem können noch keine abschliessenden Aussagen über das Mammakarzinomrisiko gemacht werden“, mahnte Dr. Stute weiter. Die BLISS-Studie [5] zum transdermalen Testosteron-Gel, deren Resultate in einigen Jahren erwartet werden, werde diesbezüglich wichtige Informationen liefern.*

* Androgenersatz ist in der Schweiz als Hormonersatztherapie nicht zugelassen.

Tibolon mit gutem Risikoprofil und erstaunlichem Effekt

Im zweiten Referat zeigte **Prof. Dr. med. Bruno Imthurn** einen kurzen Abriss aktueller Studien über die Wirkung von Tibolon. „Das Präparat weist im Vergleich zu einer kombinierten Hormonersatztherapie einen vergleichbaren Effekt auf Wallungen, ein vergleichbares Risikoprofil, eine bessere Zyklusstabilität sowie einen besseren Effekt auf die Libido auf“, fasste Dr. Imthurn zusammen. Bezüglich des Risikoprofils wurden insbesondere die Risiken eines Endometriumkarzinoms [6], einer Thromboembolie [6] sowie einer koronaren Herzkrankheit [7] verglichen, die sowohl bei einer Anwendung von Tibolon als auch bei einer kombinierten Hormonersatztherapie vergleichbar sind [8].

Erstaunliches präsentierte **Prof. Dr. med. Christian de Geyter** in seinem Referat über seine aktuelle Studie am Universitäts-spital Basel. Seit gut 10 Jahren wird zusammen mit der Universität Rotterdam an dieser unter anderem von MSD unterstützten prospektiven, randomisierten Studie geforscht. Ziel ist, die Auswirkung von Östrogen, einer Östrogen-Gestagen-Kombination sowie von Tibolon auf das Genexpressionsmuster der Brustdrüse gesunder postmenopausaler Frauen zu untersuchen. Erste Resultate sind bereits vorhanden: So konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Östradiol und NETA mit 16,2 % signifikant mehr ($p < 0,05$) mit Brustkrebs assoziierte Gene und MikroRNAs beeinflusst als Östradiol (10,1 %) und Tibolon (4,7 %) [9]. In den nächsten Monaten folgt nun der innovative Teil der Studie. Im aktuell laufenden Forschungsvorhaben wird untersucht, ob es bisher unbekannte Gene gibt, die für die Entstehung von Brustkrebs unter HRT verantwortlich sein könnten. Neue Signalketten konnten bereits eruiert werden. Die Ergebnisse werden gemäss Dr. de Geyter derzeit mit Zelllinien experimentell validiert.

Genexpressionsanalyse des gesamten Genoms mit Illumina® RNAseq

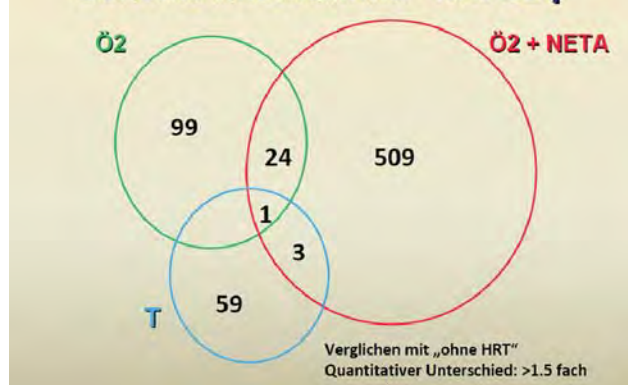


Abbildung 1: Die Ganzgenomanalyse ergab, dass Östradiol und NETA die Expression von 509 Genen signifikant (1,5-fach) veränderte, während die Expression von lediglich 99 Genen durch Östradiol sowie 59 Genen durch Tibolon modifiziert wurde. Wiedergabe adaptiert nach [9].

Am Schluss des Symposiums diskutierten und verarbeiteten die Teilnehmer das soeben Gehörte in ausführlichen Gesprächen beim Steh-Lunch. Zehn Jahre nach der Women's Health Initiative herrscht nun wieder etwas Klarheit über die Risiken und Chancen der Hormonersatztherapie. Unbestritten ist heute, dass die Risiken der einzelnen HRT-Präparate nicht vergleichbar sind, sondern individuell untersucht werden müssen. Es ist zu hoffen, dass die nächsten 10 Jahre weitere Erkenntnisse mit sich bringen.

Literatur:

1. Ettinger B, Grady D, Tosteson AN, et al. Effect of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1225–32.
2. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, et al. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 970–8.
3. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al.; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (Suppl 1): s1–s66.
4. Braunstein GD. Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007; 88: 1–17.
5. White WB, Grady D, Giudice LC, et al. A cardiovascular safety study of LibiGel (testosterone gel) in postmenopausal women with elevated cardiovascular risk and hypoactive sexual desire disorder. *Am Heart J* 2012; 163: 27–32.
6. Formoso G, Perrone, Maltoni S, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2): CD008536.
7. Dubey RK, Gillespie DG, Grögli M, et al. Tibolone and its metabolites induce anti-mitogenesis in human coronary artery smooth muscle cells: role of estrogen, progesterone, and androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 852–9.
8. Livial®, Fachinformation, Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (Stand April 2009).
9. De Geyter C, Sieuwerts A, Martens JWM, et al. Whole genome analysis of breast tissue of healthy postmenopausal women as induced by hormone replacement therapy. *Women's Health Congress, Lausanne, 2012.*

Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden.

© 2012 MSD Merck Sharp & Dohme Corp., eine Tochtergesellschaft von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Alle Rechte vorbehalten.

Weitere Informationen:
MSD Merck Sharp & Dohme AG
CH-6005 Luzern, Werftstrasse 4

WOMN-1047425-0006

Gekürzte Fachinformation Livial®: Zusammensetzung: Tibolon, Tabletten zu 2,5 mg. Indikation: Behandlung der Östrogenmangelsymptome infolge natürlicher oder künstlicher Menopause (mind. 1 Jahr zurückliegend). Vorbeugung oder Verzögerung einer durch Östrogenmangel induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko (wenn die Behandlung mit alternativen Arzneimitteln zur Osteoporoseprävention nicht in Frage kommt) oder bei Frauen mit gleichzeitigen behandlungsbedürftigen Symptomen des Östrogenmangels. **Dosierung:** 1 Tablette zu 2,5 mg/Tag. **Kontraindikationen:** Schwangerschaft, Stillzeit, bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht, bestehende oder Verdacht auf hormonabhängige Tumoren, bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, auch in Anamnese (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bestehende oder in Vorgeschichte aufgetretene arterielle thromboembolische Ereignisse, ungeklärte vaginale Blutungen, nicht behandelte Endometriumhyperplasie, vorausgegangene oder bestehende Lebererkrankung (solange Laborwerte erhöht), Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen von Livial, Porphyrie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Bei jeder Frau sollte vor der Verschreibung von Livial der Nutzen der Behandlung sorgfältig gegenüber den Risiken für Schlaganfall und Brustkrebs, sowie bei Frauen mit intaktem Uterus für Endometriumkrebs, abgewogen werden. Vor Beginn oder Wiederaufnahme einer Hormonersatztherapie gründliche gynäkol. Untersuchung einschl. vollständiger Kranken- und Familienanamnese. Mind. jährl. Kontrolluntersuchungen empfohlen. **Interaktionen:** verstärkte Wirkung von Antikoagulanzen. **Unerwünschte Wirkungen:** häufig: Unterleibsschmerzen, Hypertrichose, Leukorrhoe, vaginale Blutungen, Brustschmerzen, genitaler Pruritus, genitale Moniliasis, Vaginitiden, Endometriumhyperplasie bzw. sonographische Verdickung des Endometriums, Beckenschmerzen, zervikale Dysplasie, Vulvovaginitis, Gewichtszunahme, abnormaler Zervixabstrich. **Packungen:** 1x28 und 3x28 Tabletten zu 2,5 mg. **Verkaufskategorie:** Liste B. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Stand der Information: April 2009 09-272

Wichtige Sicherheitsinformationen

Bei jeder Frau sollte vor der Verschreibung von Livial der Nutzen der Behandlung sorgfältig gegenüber den Risiken für Schlaganfall und Brustkrebs, sowie bei Frauen mit intaktem Uterus für Endometriumkrebs, abgewogen werden. Tibolon erhöht das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls, bereits ab dem ersten Jahr der Anwendung. Eine randomisierte, kontrollierte Studie an n = 4506 Frauen (Durchschnittsalter 68 Jahre) fand nach 2,9 Jahren bei Frauen, die mit Tibolon 1,25 mg behandelt wurden (27/2249), ein 2,2-fach erhöhtes Schlaganfall-Risiko gegenüber Frauen unter Placebo (13/2257). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (80 %) handelte es sich dabei um ischämische Ereignisse. Die Dosis von 2,5 mg Livial wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die Women's Health Initiative (WHI) Studie, eine grosse, prospektive, placebokontrollierte, randomisierte Studie, zeigte bei mehr als 8000 älteren Frauen (Alter bei Studienabschluss 50–79 Jahre, mittleres Alter 63 Jahre), welche eine orale Hormonersatztherapie mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat während durchschnittlich 5,2 Jahren erhielten, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber Placebo, (relatives Risiko 1,24 [95%-CI 1,00–1,54], absolute Risikoerhöhung 6 Fälle pro 10.000 Frauenjahre). Ebenso war in der WHI-Studie das zerebrovaskuläre Risiko unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie erhöht (relatives Risiko 1,31 [95%-CI 1,02–1,68]). Östrogen oder kombinierte Östrogen-Gestagen-Substitutionstherapien sind mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse verbunden wie tiefe Venenthrombose (VTE) oder Lungenembolie. Zwei kontrollierte randomisierte Studien (WHI und HERS) und mehrere epidemiologische Studien ergaben ein 2–3-fach erhöhtes Risiko bei Frauen, die eine HRT anwandten, verglichen mit Frauen, die nie eine solche Behandlung erhalten haben. Sowohl randomisierte, kontrollierte als auch epidemiologische Studien ergaben bei Frauen, die eine Hormonersatztherapie über mehrere Jahre anwandten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Eine Metaanalyse von 51 epidemiologischen Studien zeigte, dass das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, mit der Dauer der HRT zunimmt und nach Absetzen der HRT abnimmt. Das relative Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, war 1,35 (95%-CI 1,21–1,49) für Frauen, die eine HRT während 5 Jahren oder länger anwandten. Ob diese Risikoerhöhungen auch für Tibolon zutrifft, ist bisher nicht eindeutig erwiesen. **Livial kann nicht als Kontrazeptivum verwendet werden.** Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter Livial® waren: vaginale Blutungen, Unterleibsschmerzen, Endometriumhyperplasie, Hypertrichose, Gewichtszunahme. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, www.documed.ch.

Eine neue Fortbildungsveranstaltung mit einem Fokus auf praxisrelevante Beiträge der Gynäkologischen Endokrinologie

M. von Wolff, P. Stute

Am 6. September 2012 fand zum ersten Mal eine Fortbildung statt, bei der die Kongress-Highlights der North American Menopause Society (NAMS) in Washington 2011 und der International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE) in Florenz 2012 sowie einige praxisrelevante Beiträge der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in Istanbul 2012 vorgetragen wurden. Referenten waren **PD Dr. Petra Stute** und **Prof. Dr. Michael von Wolff** aus Bern sowie Frau **Prof. Inka Wiegratz** aus Frankfurt. Veranstaltet wurde diese Fortbildung von der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitäts-Frauenklinik am Inselspital Bern.

Motivation war die dramatische Diskrepanz zwischen der Unterrepräsentanz der Gynäkologischen Endokrinologie bei der Ausbildung zum Gynäkologen und der Relevanz dieses Fachgebietes in der täglichen Praxis. Da in Bern ein wesentlicher Fokus auch auf der Gynäkologischen Endokrinologie liegt und somit eine grosse Expertise in diesem Bereich aufgebaut und gepflegt wird, wurde dort dieses Veranstaltungskonzept entwickelt.

Aufgrund der Resonanz der über 80 Teilnehmer sowie aufgrund der exzellenten Evaluationen wird diese Veranstaltung auch wieder im nächsten Jahr organisiert werden. Die Veranstaltung findet ab 2013 im Stadttheater Olten statt. **Der nächste Termin ist der 5. September 2013.** Das Stadttheater ist vom Bahnhof Olten in 2 Min. zu erreichen. Zur Vertiefung der Praxisrelevanz und zur Auflockerung des Programms werden ab 2013 Comedy-Elemente einfließen.

Im Folgenden werden einige der referierten Kongress-Highlights der NAMS und der ISGE zum Thema der Gynäkologischen Endokrinologie kurz dargestellt.

North American Menopause Society (NAMS)

Östrogene – Schutz vor einer KHK?

In einer Sitzung wurden die Effekte einer Östrogensubstitution auf die Prävention einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) vorgestellt. Ergebnisse aus dem Tiermodell, Beobachtungsstudien und weitere Analysen der WHI unterstützen die Hypothese („timing hypothesis“) eines sog. „window of opportunity“, d. h.

den Nutzen einer Östrogensubstitution zur KHK-Prävention, wenn die Substitution sofort nach der Menopause startet und nicht erst einige Jahre später. Als Grund für die Relevanz des Startalters wird Folgendes diskutiert: Östrogene verhindern bzw. verzögern die koronare Plaquebildung, wenn noch keine bzw. nur frühe arteriosklerotische Veränderungen vorhanden sind. Wenn jedoch bereits eine vorangeschrittene Arteriosklerose besteht, dann sind Östrogene nicht in der Lage, diesen Prozess umzukehren, bzw. haben sie möglicherweise einen negativen Einfluss. Frau Stute betonte allerdings, dass aufgrund der erheblichen klinischen Konsequenzen bis zur Erblindung der so genannten KEEPS-Studie gewartet werden sollte, deren Ergebnisse in diesem Jahr bei der NAMS-Jahrestagung erwartet werden.

Bioidentische Hormone – gut und sicher?

Pinkerton, USA, hinterfragte kritisch, ob bioidentische Hormone wirklich besser sind als synthetische Hormone – wie oft von der Werbung behauptet wird. Als bioidentische Hormone (BIH) werden Substanzen bezeichnet, die die gleiche chemische Struktur wie jene Hormone haben, die der Körper produziert. Zu diesen gehören u. a. Östron, Östriol, Östradiol, Testosteron und DHEA. BIH werden meist aus Soja und der Yamswurzel isoliert und chemisch weiterverarbeitet. BIH stehen sowohl in Form von der Swissmedic zugelassener Präparate als auch in Form von „compounded products“, d. h. als individuell rezeptierte Produkte, zur Verfügung. Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Letztgenannten fehlt jedoch. Eine Speichelhormondiagnostik ist nicht zur Beurteilung einer individuellen Hormondosierung in der Lage.

Vaginale Atrophie – Testosteron als neue Behandlungsoption?

Arias, USA, stellte Behandlungsoptionen bei postmenopausaler vaginaler Atrophie und Dyspareunie dar. Das Interesse lag u. a. auf topischen Androgenerapien. In 2 Studien (Panjari & Davis, 2011; Witherby et al., 2011) wurden sowohl die Applikation von DHEA-Vaginalcreme (0,25–1,0 %) als auch von Testosteron-Vaginalcreme (150–300 mg) untersucht. Beide Applikationen führten zur Verbesserung der sexuellen Funktionsstörungen bei Serum-Hormonkonzentrationen im postmenopausalen Bereich. Somit sind vaginale Androgenapplikationen gemäss dieser Studien eine effektive Alternative zur lokalen Östrogentherapie bei vulvovaginalen Atrophien.

Da Testosteron insbesondere bei einer systemischen Applikation systemische Effekte haben kann, diskutierte Arias auch die Risiken einer solchen Applikation. Wenngleich bei einer transkutanen Applikation von 300 µg Testosteron/Tag die Nebenwirkungen bei gesunden Frauen systematisch untersucht wurden, besteht weiter Unklarheit hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos, was bei einer systemischen Anwendung von Testosteron bedacht werden sollte.

International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE)

AMH-Bestimmungen – relevant und verlässlich?

Gleich mehrere Beiträge setzten sich mit der Verlässlichkeit von Anti-Müller-Hormon- (AMH-) Bestimmungen auseinander. Rustamov et al., UK, untersuchten die Reproduzierbarkeit von AMH-Messungen und verglichen die Konzentrationsangaben bei zwei – auch in der Schweiz verwendeten – ELISA- („Enzyme-Linked Immunosorbent Assay“-) Systemen. Gemessen wurde initial mit dem ELISA der Firma Diagnostic Systems (DSL-Assay). Inzwischen ist ein anderer ELISA der Firma Beckmann Coulter (Gen-II-Assay) auf dem Markt, bei dem auch in Handbestimmung gemessen wird. Die Untersuchungen zeigten:

- dass die Messwerte im Gen-II-Assay um 34 % geringer als beim DSL-Assay sind,
- dass beim Gen-II-Assay die Variabilität der Messwerte bei 2 konsekutiven Messungen der gleichen Patientinnen um 32 % variieren und
- dass beträchtliche Messveränderungen durch eine Verdünnung des Serums bei hohen Konzentrationen und durch eine Lagerung bei –20 °C resultieren.

Da die AMH-Messung aufgrund der analysebedingten Ungenauigkeiten mit einer sonographischen Messung des antralen Follikelcounts (AFC) bestätigt werden sollte, war der Beitrag von Stojanovic aus Kroatien von grossem Interesse. Der Vergleich von AMH-Werten und dem AFC zeigte eine gute Korrelation im Gesamtkollektiv aller untersuchten Patientinnen. Bei einzelnen Patientinnen divergierten der AMH-Wert und der AFC jedoch beträchtlich, sodass auch der AFC eine begrenzte Verlässlichkeit zu haben scheint.

Ob die Genauigkeit einer AFC-Messung durch eine sonographische 3-dimensionale Messung verbessert werden kann, untersuchten Grigore Mihaela et al. aus Rumänien. Sie zeigten jedoch, dass eine 2D- und eine 3D-Messung gleichwertig sind.

Diese 3 Beiträge wurden von den Referenten wie folgt zusammen gefasst: AMH-Laborwerte sollten grundsätzlich und insbesondere, wenn diese aus verschiedenen Laboren stammen, nur mit grosser Vorsicht interpretiert werden. Eine Bestätigung durch eine AFC-Messung ist sinnvoll, aber auch nicht absolut sicher. Auch dürfen keine Referenzwerte aus der Literatur vorbehaltlos für die eigene Praxis übernommen werden.

In der Summe ist der AMH-Wert in vielen Situationen, wie bei der Berechnung der idealen Gonadotropindosis vor einer *In-vitro*-Fertilisation, eine grosse Hilfe. Eine Interpretation sollte aber immer mit Vorsicht erfolgen.



Abbildung 1: Die Organisatoren PD Dr. Petra Stute und Prof. Michael von Wolff, die zusammen mit Frau Prof. Inka Wiegratz aus Frankfurt in Olten referierten.

PCO-Syndrom und Autoimmunthyreoiditis: Gibt es Parallelen?

Es wurde von mehreren Beiträgen berichtet, die die fragliche Assoziation von Autoimmunthyreoiditis und dem PCO-Syndrom untersuchten. So fanden Montanaro et al., Italien, eine hochsignifikante Assoziation von PCO-Syndromen und erhöhten Schilddrüsen-Autoimmunantikörper-Konzentrationen im Serum. 15,8 % der Frauen mit einem PCOS (ohne PCO: 4,0 %) wiesen auch erhöhte Schilddrüsen-Autoimmunantikörper auf. Wenngleich unklar ist, ob eine gemeinsame Pathogenese vorliegt, so sollte aufgrund des ähnlichen klinischen Erscheinungsbildes beider Erkrankungen (Amenorrhoe, ggf. Gewichtszunahme) bei einem PCOS grosszügig der TSH-Wert mitbestimmt werden.

Dienogest: Wie effektiv ist es bei einer Endometriose?

In einem Übersichtsvortrag wurden die klinischen Daten des Gestagens Dienogest (Visanne®) bei der Behandlung einer Endometriose diskutiert. Dienogest zeigte im Vergleich zu GnRH-Analoga zum einen eine Äquipotenz und zum anderen geringere Nebenwirkungen, aufgrund derer Dienogest problemlos langfristig eingenommen werden kann. Lediglich die Wahrscheinlichkeit von Blutungsstörungen ist bei Dienogest deutlich höher als bei GnRH-Analoga, nimmt aber nach einer 1-jährigen Einnahme ab.

Die Östradiol-haltigen Kontrazeptiva – eine Alternative zur bisherigen Pille?

Lete et al., Spanien, referierten über die neuen Östradiol-haltigen Kontrazeptiva Qlaira® und Zoely®. Durch die Verwendung von Östradiol statt Ethinylestradiol ist das metabolische Profil günstiger. Ob das Thromboserisiko bei diesen Präparaten auch geringer ist, ist allerdings noch offen. In der Gesamtbeurteilung sind diese Präparate eine sehr gute Alternative zu Ethinylestradiol-haltigen Präparaten. Lediglich wenn eine starke antiandrogene Wirkung gewünscht ist, sind herkömmliche kombinierte orale Kontrazeptiva mit einem antiandrogen wirksamen Gestagen wahrscheinlich effektiver, da Ethinylestradiol als solches durch die Erhöhung von SHBG zusätzlich antiandrogen wirkt.

Das hereditäre Angioödem – selten, aber endokrinologisch relevant

Mehrere Vorträge befassten sich mit dem hereditären Angioödem, die von Gompel, Frankreich, moderiert wurden. Wenngleich das hereditäre Angioödem mit einer Prävalenz von 1:10.000

bis 1:50.000 doch selten ist, muss es in die Differenzialdiagnose rezidivierender Abdominalbeschwerden einbezogen werden, insbesondere, wenn zusätzlich von transienten Ödemen berichtet wird. Für den Gynäkologen ist wichtig, dass es durch Östrogene getriggert und durch Gestagene gehemmt wird. Deswegen tritt es erst ab der Pubertät auf. Ca. 30 % der Attacken werden bei der Mens (Gestagenentzug) und 15 % periovulatorisch (hohes Östrogen) beschrieben. Östrogenhaltige Pillen sind obsolet. Stattdessen sind reine Gestagenpräparate zu empfehlen.

Profitieren junge Frauen mit einem Östrogenmangel doch noch von einer HRT bei einer Osteoporose?

Quadros et al., Brasilien, stellten eine interessante Untersuchung zur Entwicklung der Knochendichte bei 28 17–38-jährigen Frauen mit einer Osteopenie oder Osteoporose aufgrund einer ovariellen Dysgenese oder eines Turner-Syndroms vor. Die Frauen erhielten eine Hormonersatztherapie, gefolgt von einer nochmaligen Knochendichtemessung. Obwohl üblicherweise konstatiert wird, dass eine Hormonersatztherapie im Erwachsenenalter in der Regel nur einem weiteren Knochenmasseverlust entgegenwirkt, normalisierte sich die Knochenmasse bei 8/28 Frauen. Diese Daten betonen die Bedeutung einer Hormontherapie bei jeglichem Knochenmasseverlust.

Myo-Inositol – das neue Zaubermittel bei einer Insulinresistenz?

Eine ganze Session wurde für die Wirkungen von Myo-Inositol reserviert. Die Substanz ist im Internet erhältlich und soll u. a. die Insulinempfindlichkeit erhöhen. D'Anna Rosario et al., Italien, fanden bei Patientinnen, die 6–12 Monate 2× tgl. 2 g Myo-Inositol einnahmen, eine signifikante Reduktion des

HOMA-Index. Da eine andere Studie einen solchen Effekt nicht zeigte (Cheang et al., 2008), müssen bis zu einer abschliessenden Bewertung aber noch weitere Studien folgen.

Da Myo-Inositol die Insulinresistenz zu verringern scheint, wurde es ebenso bei Kinderwunsch-Patientinnen mit einer Insulinresistenz und einer FSH-Stimulation getestet. Festgestellt wurde unter einer Behandlung mit Myo-Inositol eine deutlich höhere, aber nicht signifikante Erhöhung der Schwangerschaftsrate.

Die Referenten fassten beide Studien dergestalt zusammen, dass dieses Präparat bei einer Insulinresistenz eine interessante Alternative zu Metformin zu sein scheint, dass aber die Datenlage für eine abschliessende Beurteilung noch zu dünn ist.

Die Veranstaltung wurde unterstützt von den Firmen MSD Merck Sharp Dome GmbH, NMS Biomedical SA und Vifor Pharma. Die Inhalte aller Beiträge wurden Pharma-unabhängig gestaltet.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Michael von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitäts-Frauenklinik

Inselspital Bern

CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

E-Mail: michael.vonwolff@insel.ch

Impressum

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

Herausgeber und Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und
Sterilitätsbehandlung,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20.
PD Dr. med. Petra Stute,
Universitäts-Frauenklinik, Inselspital,
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin,
CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

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: 4× im Jahr.

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

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

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

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

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

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

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

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

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:

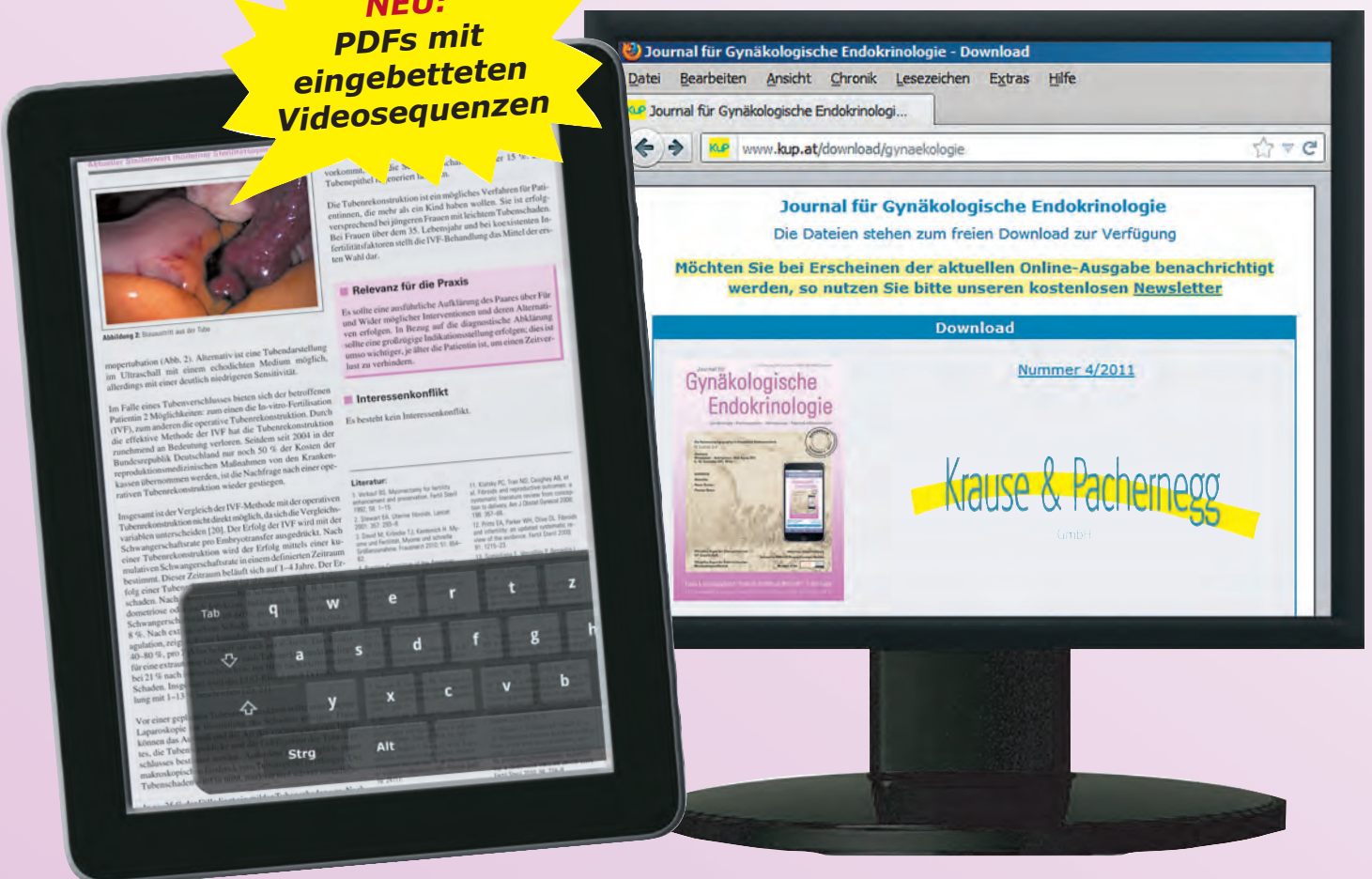
<http://www.kup.at/gratis-abo.html>

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 & Pacheberg

Therapie und Prävention der bakteriellen Vaginosis

In der Scheide vorhandene Laktobazillen bauen Glykogen aus abgeschilferten vaginalen Epithelzellen zu Milchsäure um. Dadurch entsteht ein saures Milieu (pH-Wert 4,0). Zusätzlich produzieren einige Laktobazillen antimikrobielle und antiseptische Substanzen. Gemeinsam schützen diese Faktoren effektiv vor einer Keimaszension.

Eine Dysbalance der Vaginalflora (Dysbiose) durch z. B. eine Reduktion der Laktobazillen, Anstieg des pH-Wertes und/oder veränderte Zusammensetzung der vaginalen Mikroorganismen ist meist asymptomatisch und zunächst ohne Krankheitswert. Allerdings ist die vaginale Abwehrfunktion reduziert und das Risiko einer Kolpitis bzw. aufsteigender Infektionen somit erhöht. Eine Dysbiose kann durch verschiedene Faktoren begünstigt werden. Hierzu zählen hormonelle Veränderungen wie der menopausebedingte Östrogenmangel, uterine Blutungsstörungen oder die Anwendung von Medikamenten (z. B. hormonale Kontrazeptiva, Antibiotika und Immunsuppressiva).

Die Dysbiose stellt einen prädisponierenden Faktor für die häufige Besiedlung der Scheide mit anaeroben Bakterien dar. Bei der bakteriellen Vaginose (BV) tritt eine

massive Vermehrung von Anaerobiern (v. a. *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae*) auf. Die BV ist die häufigste mikrobiologische Störung des Scheidenmilieus bei Frauen im reproduktiven Alter. Die Diagnose BV gilt als gesichert, wenn mindestens 3 der folgenden 4 Befunde im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung erhoben werden können [1]:

- Dünflüssiger, homogener Fluor
- pH-Wert in der Scheide > 4,5
- Amingeruch des Fluors (insbesondere nach Alkalisierung mit 10%iger Kalilauge)
- Nachweis von „clue cells“ im Nativpräparat

Für die Behandlung der BV werden die Antibiotika Metronidazol oder Clindamycin empfohlen. Bei einer BV haftet dem Vaginalepithel jedoch oftmals ein bakterieller Biofilm an. Dieser wird durch die Standardtherapie mit Metronidazol nicht beseitigt, was wahrscheinlich der Grund für die mässige Heilungsquote (60–70 % nach 3 Monaten) und die hohe Rezidivrate ist.

Als alternativer Therapieansatz und für die BV-Rezidivprävention stehen lokal ansäuernde Substanzen und Laktobazillen-Präparate zur Verfügung, auch wenn die Studienlage hier noch als unzureichend einzustufen ist. Zu den lokal ansäuernden Substanzen zählen Milchsäu-

repräparate wie Gynofit®, deren Ziel es ist, eine Grundlage für die Sanierung der Laktobazillenflora zu schaffen. Durch den sauren pH-Wert wird darüber hinaus die Proliferation vieler pathogener Keime gehemmt. Der Zusatz von Glykogen soll den körpereigenen Laktobazillen als Substrat dienen, mit dem Ziel, die körpereigene Milchsäureproduktion zu fördern. Die Kombination aus Milchsäure und Glykogen bei Gynofit® stellt insofern ein duales Wirkprinzip dar, indem exogen wie auch endogen die Herstellung und Aufrechterhaltung eines sauren vaginalen Milieus unterstützt wird. Gynofit® kann sowohl im Rahmen der BV-Therapie, d. h. täglich während der oder im Anschluss an die Antibiotikagabe, als auch im Sinne einer BV-Sekundär- bzw. -Tertiärprävention, d. h. intermittierend im weiteren Verlauf, eingesetzt werden.

Literatur:

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen. Stand August 2010. Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe AMWF 015/028 (S1).

Weitere Informationen:

Schaer Pharma
Tentan AG/Medicoss AG/Ars Vitae AG
Manuela Roth
CH-4452 Itingen, Dellenbodenweg 8
Tel.: +41 61 975 05 21
E-Mail: manuela.roth@schaer-pharma.ch
www.schaer-pharma.ch

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

Vereinfachte Mirena®-Einlage mit neuem EvoInsertertTM

Das Levonorgestrel-abgebende intrauterine System Mirena® zählt zu den seit vielen Jahren bewährten kontrazeptiven Methoden [1]. Ein neuer Insertert, der Mirena® EvoInsertertTM, soll dank seiner einfacheren Handhabung dazu beitragen, die Einlage so problemlos wie möglich zu gestalten.

Mit dem Levonorgestrel-abgebenden intrauterinen System (LNG-IUS) Mirena® ist seit 1996 ein Langzeitverhütungsmittel verfügbar, das nach der Einlage während 5 Jahren kontrazeptiv wirksam ist [1]. Dank einiger positiver Nebeneffekte eignet sich die Hormonspirale neben der Verhütung für verschiedene therapeutische Einsatzgebiete, wie z. B. zur Behandlung der idiopathischen Hypermenorrhoe oder zum Schutz des Endometriums bei peri- oder postmenopausaler Östrogenersatztherapie [1, 2]. Das LNG-IUS ist auch bei Frauen, die noch keine Kinder geboren haben, als zuverlässig und wirksam anzusehen [3, 4]. Wie eine Umfrage zeigte, ist die Zufriedenheit mit Mirena® auch in der Gruppe der Nulliparae hoch und vergleichbar mit derjenigen von Frauen, die bereits Kinder haben [5].

Gutes Beratungsgespräch und reibungslose Einlage sind entscheidend

Vor der Insertion eines LNG-IUS ist es wichtig, mit der Anwenderin ein ausführliches Beratungsgespräch zu führen, da dies einen entscheidenden Einfluss auf die Zufriedenheit der Frauen mit der gewählten Methode hat [6]. In den vergangenen Jahren wurde zudem intensiv nach Möglichkeiten gesucht, den Prozess der Einlage zu vereinfachen und dadurch möglichst problemlos zu gestalten. Das Resultat dieser Bemühungen liegt nun in

Form des Mirena® EvoInsertertsTM vor. Zu dessen Vorteilen gehört, dass das LNG-IUS durch einen einzigen Handgriff in den Insertert geladen werden kann. Die Fäden liegen dabei im Innern des Griffs, sodass nicht mehr mit ihnen hantiert werden muss und sie sich während der Einlage auch nicht unbeabsichtigt verfängen können. Das Einführungsrohr ist etwas schmäler geworden und trägt nun beidseitig eine Zentimeterskala. Ein wichtiger Unterschied zum bisherigen System ist, dass Mirena®, sobald sie einmal gelöst wurde, nicht mehr neu in den EvoInsertertTM geladen werden kann.

Wichtige Hinweise zur Mirena®-Einlage bzw. -Anwendung

Vor der Einlage sollte eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden. In den ersten Monaten kann es häufig zu Blutungsunregelmässigkeiten und Schmierblutungen kommen, deshalb sind vor der Einlage pathologische Zustände des Endometriums auszuschliessen. Einige epidemiologische Studien weisen auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien unter Gestagen-Mono-Kontrazeptiva hin. Mirena® wird im Allgemeinen gut vertragen. Im Normalfall treten keine hormonbedingten Verträglichkeitsprobleme auf. In einzelnen Fällen können dennoch, meist beschränkt auf die ersten 3 Monate nach dem Einlegen von Mirena®, Begleiterscheinungen wie Unterbauchschmerzen, Kopfschmerzen, Brustspannen, Ausfluss, Übelkeit, Akne oder andere Hautprobleme, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Wassereinlagerungen ins Gewebe und Gewichtszunahme auftreten. In seltenen Fäl-

len kann Mirena® die Gebärmutterwand durchdringen. Geschieht dies, ist die empfängnisverhütende Wirkung nicht mehr gewährleistet und Mirena® muss entfernt werden.



Abbildung 1: Der neue Mirena® EvoInsertertTM

Weitere Informationen finden sich in der Fachinformation, auf www.mirena.ch oder www.kompendium.ch.

Literatur:

1. Fachinformation Mirena®, Stand Januar 2010, Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, 2011.
2. Pakarinen P, Luukkainen T. Treatment of menorrhagia with an LNG-IUS. Contraception 2007; 75 (6 Suppl): S118–22.
3. Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, et al. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. Contraception 2004; 69: 407–12.
4. Prager S, Darney PD. The levonorgestrel intrauterine system in nulliparous women. Contraception 2007; 75 (6 Suppl): S12–5.
5. Römer T, Linsberger D. User satisfaction with a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS): data from an international study. Eur J Contracept Reprod Health Care 2009; 14: 391–8.
6. Backman T, Huhtala S, Luoto R, et al. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. Obstet Gynecol 2002; 99: 608–13.

Autorin:

Dr. Therese Schwender, Römerswil

Weitere Informationen:

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

L.CH.WHC.02.2012.0205-DE

Preis für Gesundheitskompetenz 2012 an drei Projekte verliehen – Gesundheitskompetenz von Migrantinnen durch Spracherwerb und Wissensvermittlung stärken

Lausanne, 30. August 2012. Die Allianz Gesundheitskompetenz hat zum ersten Mal den Preis für Gesundheitskompetenz verliehen. Der mit 19.000 Franken dotierte Förderpreis zeichnet innovative Projekte im Bereich Gesundheitskompetenz aus. Gewinnerin ist das Hilfswerk der Evangelischen Kirchen der Schweiz (HEKS) mit dem Projekt „HEKS Neue Gärten Aargau/Solothurn – Familiengärten für Flüchtlingsfrauen“, das die Gesundheitskompetenz von Migrantinnen durch Spracherwerb, soziale Kontakte sowie Wissensvermittlung zu Ernährung und Bewegung stärkt.

Die Allianz für Gesundheitskompetenz zeichnet erstmals drei innovative Projekte im Bereich Gesundheitskompetenz aus. Gesundheitskompetenz beschreibt die Fähigkeiten von Menschen, im Alltag Entscheidungen zu treffen, die sich positiv auf die Gesundheit auswirken. Dabei geht es um Wissen und Können des Einzelnen, sich gesundheitsfördernd zu verhalten.

Der erste Preis in Höhe von CHF 13.000 geht an das Projekt „Neue Gärten Aargau/Solothurn – Familiengärten für Flüchtlingsfrauen“ vom Hilfswerk der Evangelischen Kirchen der Schweiz (HEKS) in Aargau/Solothurn. Flüchtlingsfrauen leiden unter der Entwurzelung mit all ihren körperlichen und seelischen Folgen. Viele sind arbeitslos und leben mit oder ohne Familie isoliert in ihren Wohnungen. Die soziale Vernetzung fehlt oft. Bei vielen Flüchtlingsfrauen

gehörte vor der Flucht aus der Heimat Garten- und Feldarbeit zum Alltag. Sie haben jedoch in der Schweiz oftmals keinen Zugang zu Schrebergärten. Deshalb pachtet HEKS Gartenparzellen in öffentlichen Schrebergartenarealen an verschiedenen Standorten im Kanton und bewirtschaftet die „Pflanzplätze“ mit Flüchtlingsfrauen. Der Zugang zum Projekt ist auch für bildungsferne Frauen einfach und gibt ihnen die Möglichkeit, mit anderen Menschen in Kontakt zu treten, Deutsch zu sprechen, Informationen zu gesunder Ernährung und Bewegung zu erhalten, ihr Wissen einzubringen und Neues zu lernen.

Der zweite Preis wurde gleich zwei Projekten verliehen. Sie erhielten je ein Preisgeld in Höhe von CHF 3000. Das eine Projekt „Gesundheitscoaching: Patient und Arzt als Partner“ vom Kollegium für Hausarztmedizin (KHM) in Bern leistet einen direkten Beitrag zur Förderung von Gesundheitskompetenz sowie zu gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen in der Arztpraxis. Das Gesundheitscoaching unterstützt den Patienten dabei, seine Erfahrungen mit dem Wissen des Arztes zu kombinieren, um erfolgreich und nachhaltig sein Gesundheitsverhalten zu verbessern. Das Gesundheitscoaching verteilt somit die Rollen neu: Der Patient hat die Hauptrolle, der Arzt wird zum Coach des Patienten.

Das andere Projekt „Ethische Intervention als Beitrag zur Gesundheitsförderung in der Langzeitpflege“ vom Pflegezentrum Mattenhof-Irchelpark in Zürich beschreitet neue Wege zur Bearbeitung ethischer Fragen in der Langzeitpflege. Für das Personal, welches stark pflegebedürftige Menschen betreut, stellen sich zunehmend ethische Fragen. Solche Fragestellungen, bei denen es keine *per se* „richtigen“ oder „falschen“ Entscheidungen gibt, stellen das Personal häufig vor ein Dilemma. Es ist nachgewiesen, dass

Mitarbeitende, die unter diesem Distress leiden, häufig Frust, Ärger und Schuldgefühle empfinden. Dies kann das Stressempfinden und die allgemeine Arbeitszufriedenheit beeinflussen wie auch zu Burn-out-Symptomen führen. Das Projekt betrachtet das Thema „Ethik in der geriatrischen Langzeitpflege“ aus dem Blickwinkel der betrieblichen Gesundheitsförderung und implementiert eine Ethikorganisation auf gesamtbetrieblicher Ebene. In einem interdisziplinär besetzten „Ethikforum“ werden offene Fragen zu aktuellen ethischen Problemstellungen im Betrieb diskutiert und gegebenenfalls Richtlinien vorgeschlagen. Mit der Durchführung von „Ethik-Cafés“ werden dauerhafte Weiterbildungsmöglichkeiten angeboten. Ergänzend dazu kann eine beschlussfähige „Ethik-Interventionsgruppe“ bei dringenden Fragestellungen aufgeboden werden.

Die Waadtländer Nationalrätin Ada Marra, Mitglied der Jury, betonte in ihrer Ansprache, dass die Solidarität, die Gleichbehandlung und der Zugang zu den Leistungen ein konstantes Ziel der Gesundheitsakteure sein müssen. Diese Projekte seien hierfür ideale Beispiele.

Über die Allianz Gesundheitskompetenz

Seit September 2010 sind in der Allianz Gesundheitskompetenz fünf Partner vereinigt: Public Health Schweiz, Gesundheitsförderung Schweiz, Careum Stiftung, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte FMH und MSD Merck Sharp & Dohme AG.

Weitere Informationen:

Public Health Schweiz
CH-3001 Bern, Effingerstrasse 54
Tel.: 031 389 92 86 / 079 253 66 58
E-Mail:
info@allianz-gesundheitskompetenz.ch
www.allianz-gesundheitskompetenz.ch

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR GYNÄKOLOGISCHE ENDOKRINOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Assistierte Reproduktion, Kontrazeption und Menopause betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts oder Vortrags bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrags zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Schweppe KW. Grundlagen und Bedeutung der operativen Endometriosetherapie. J Gynäkol Endokrinol 2009; 19 (4): 16–9.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (Hrsg). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pacherneegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **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.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- Beispiele:
Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden.

den. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweisfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich ist eine Einreichung per E-Mail erforderlich. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

**Krause & Pacherneegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43(0)2231/61 258-0
Fax +43(0)2231/61 258-10**

**Homepage:
www.kup.at/gynaekologie**



NEU

EvoInserter™

Für eine vereinfachte
Mirena® Insertion



Bequem

- Nicht täglich an die Verhütung denken

Zuverlässig

- Bis zu 5 Jahre Schutz vor einer Schwangerschaft

Ohne Östrogen verhüten

- Minimale systemische Hormonbelastung

 **Mirena®**

Kurzfachinformation Mirena®: Gestagen abgebendes Intrauterinsystem. **I:** Intrauterine Kontrazeption/ Idiopathische Hypermenorrhoe/ Schutz vor Endometriumhyperplasie während einer Östrogensubstitutionstherapie. **D/A:** Levonorgestrel 20 mcg/24h. Mirena wird innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation eingesetzt. **KI:** Bestehende oder vermutete Schwangerschaft, angeborene oder erworbene Anomalien des Uterus oder der Zervix, akute oder wiederholt auftretende PID, Infektionen des unteren Genitaltraktes, Zervizitis, Nachweis oder Verdacht auf maligne Erkrankungen des Corpus oder der Zervix uteri, Progesteron-abhängige Tumore, nicht abgeklärte Vaginalblutungen, Post-partum-Endometritis, septischer Abort in den vergangenen 3 Monaten, akute Lebererkrankung und Lebertumore, immunsuppressive Therapie, erhöhte Infektanfälligkeit, Überempfindlichkeit gegen Levonorgestrel oder Bestandteile der Mirena. **VM:** siehe wichtige Sicherheitsinformationen. **IA:** Der Metabolismus von Gestagenen kann beschleunigt werden durch Induktoren des Zytochrom P450. Dazu gehören Arzneimittel wie z.B. Barbiturate, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamate, Ritonavir, Griseofulvin, Rifampicin, Rifabutin, Nevirapine, Efavirenz und Johanniskrautpräparate. Der Einfluss dieser Arzneimittel auf die Wirksamkeit von Mirena ist nicht bekannt, er wird jedoch aufgrund der hauptsächlich lokalen Wirkung von Mirena nicht als bedeutend eingeschätzt. **S/S:** Die Anwendung von Mirena ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert; Anwendung in der Stillzeit möglich. **UW:** Unerwünschte Wirkungen treten häufiger während der ersten Monate nach dem Einlegen auf und klingen bei längerer Anwendung in der Regel ab. Sehr häufig: Ovarialzysten (12%), menstruelle Probleme (30% in den ersten 3 Monaten), Amenorrhö (17% im ersten Jahr); Häufig: Vulvovaginitis, Gewichtszunahme, depressive Verstimmungen, Nervosität, verringerte Libido, Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Akne, Rückenschmerzen, Dysmenorrhoe, Scheidenausfluss, Brustspannung, Mastalgie, Ausstossung der Mirena, Unterbauschmerzen. Gelegentlich: Endometritis, Beckenentzündung, Stimmungsschwankungen, Migräne, Blähungen, Hirsutismus, Haarausfall, Pruritus, Ekzem, Transpiration, fettiges Haar, histologische Veränderungen der Zervix, Ödeme. Selten kommt eine Perforation oder Penetration des Uterus oder der Zervix durch Mirena vor, sie geschieht meist während der Einlage. Die Rate extrauteriner Schwangerschaften liegt bei etwa 0.1% / Jahr. Nach der Marktzulassung wurden Einzelfälle von Brustkrebs gemeldet. **Liste B.** Stand Januar 2010. Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation des Arzneimittelkompendiums. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinfo.ch; www.mirena.ch

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Mirena®:

VM: Vor der Einlage sollte eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden. Die korrekte Lage von Mirena ist wichtig. Mirena sollte daher nur von Ärzten oder Ärztinnen eingelegt werden, die Erfahrung in der Einlage von Mirena haben, und/oder ausreichend in der Einlagetechnik instruiert wurden. In den ersten Monaten kann es häufig zu Blutungsunregelmässigkeiten und Schmierblutungen kommen, deshalb sind vor der Einlage pathologische Zustände des Endometriums auszuschliessen. Die Patientin sollte drei Monate nach Insertion und anschliessend jährlich oder bei Problemen erneut untersucht werden. Die Aufklärung und Unterweisung der Patientin zur Kontrolle der Rückholfäden durch Selbstuntersuchung wird empfohlen. Mirena bietet keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Eine Überwachung ist geboten bei: Einlage und Entfernung der Mirena, Epilepsie, Herzklappenerkrankung, Diabetes mellitus, funktionellen Ovarialzysten, EUG in der Anamnese. **Sofortiges Entfernen der Mirena bei:** Erstmaliger/verstärkter Migräne, fokaler Migräne mit asymmetrischem Sehverlust oder anderen Symptomen, die auf eine vorübergehende zerebrale Ischämie hindeuten, aussergewöhnlich starken Kopfschmerzen, Gelbsucht, stärkerem Blutdruckanstieg, schwerer arterieller Erkrankung (z.B. Schlaganfall, Herzinfarkt), tiefer Venenthrombose oder pulmonaler Embolie, Lebertumoren, bestätigten/ vermuteten geschlechtshormon-abhängigen Neoplasien (inkl. Brustkrebs), rezidivierenden Endometritiden/ Unterleibsinfektionen/ akuter, schwer verlaufender Infektion. Für Frauen, die Gestagen-Mono-Kontrazeptiva anwenden, weisen einige neuere epidemiologische Studien auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien hin. Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen einer Thrombose sollten sofort geeignete diagnostische und therapeutische Massnahmen inkl. Entfernung der Mirena ergriffen werden. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe Fachinformation. L.CH.WHC.07.2011.0106-DE



Bayer HealthCare