

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Wandel des Familienbildes – die Rolle der Reproduktionsmedizin

C. Brezinka

Das Problem der Mehrlinge nach ART – Entwicklung in Österreich und ein Vergleich mit den Anrainerstaaten

G. Tews

Anlage einer Fertilitätsreserve bei nicht-medizinischen Indikationen („Social freezing“) – Techniken und kritische Bewertung

M. von Wolff

Frakturinzidenzen und deren Komplikationen bei hochbetagten Frauen und Männern

H.-C. Schober, K. Bäßgen, V. Rattey, et al.

Isoflavone und Soja haben keine Wirkung auf die Knochendichte

P. Burckhardt

RUBRIKEN

News-Screen

First to know

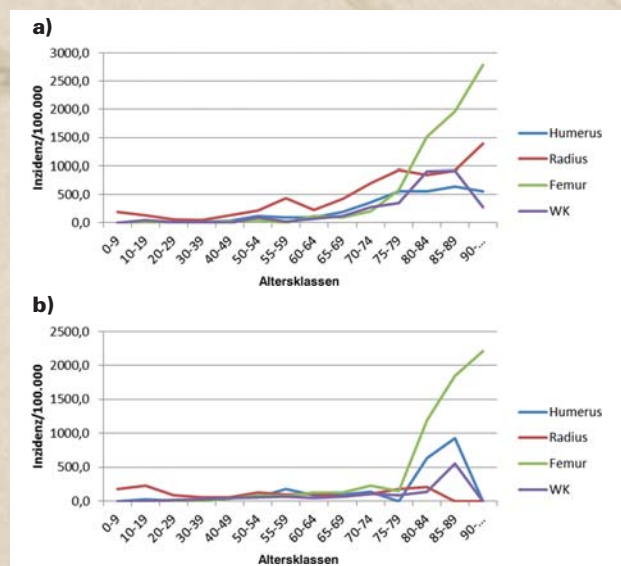
Kongressbericht

Für Sie gelesen

Medizintechnik-News, Pharma-News

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen Menopausegesellschaft



www.kup.at/gynaekologie

Indexed in EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the





esmya®

Die innovative Therapieoption bei Myomen



GELBE BOX
(RE1)

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



Inhalt

Editorial	5
H. Kölbl	
DIAGNOSTIK & THERAPIE	
Wandel des Familienbildes – die Rolle der Reproduktionsmedizin	7
C. Brezinka	
Das Problem der Mehrlinge nach ART – Entwicklung in Österreich und ein Vergleich mit den Anrainerstaaten	10
G. Tews	
Anlage einer Fertilitätsreserve bei nicht-medizinischen Indikationen („Social freezing“): Techniken und kritische Bewertung	14
M. von Wolff	
Frakturinzidenzen und deren Komplikationen bei hochbetagten Frauen und Männern	19
H.-C. Schober, K. Bäßgen, V. Rattey, S. Radmer, R. Andresen, T. Westphal, P. Haar, T. Mittlmeier	
Isoflavone und Soja haben keine Wirkung auf die Knochendichte	23
P. Burckhardt	
RUBRIKEN	
News-Screen Assistierte Reproduktion	26
K. Walch	
News-Screen Menopause	28
P. Frigo	
First to know	31
P. Stute	
Kongressbericht: Eine neue Fortbildungsveranstaltung mit einem Fokus auf praxisrelevante Beiträge der Gynäkologischen Endokrinologie	33
M. von Wolff, P. Stute	
Klinische Studien/Klinische Praxis	36
Für Sie gelesen	40
Medizintechnik-News	42
Pharma-News	45
Terminkalender	30
Impressum	48

Titelbild: Altersbezogene Frakturinzidenzen im Vergleich bei **(a)** Frauen und **(b)** Männern; Abb. 1 aus H.-C. Schober, K. Bäßgen, V. Rattey, et al.: Frakturinzidenzen und deren Komplikationen bei hochbetagten Frauen und Männern; S. 20.

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			

femibion[®]

Nr. 1
in Österreich*
und Europa**

mit dem
patentierten
Wirkstoff
Metafolin[®]

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

* IMS MAT 06/2012 ** IMS MAT 12/2011

Metafolin[®]
Ein Merck-
Patent

femibion[®]
Schwangerschaft 1



- + Metafolin – eine patentierte Kalziumverbindung von 5-MTHFolat
- + Folat trägt zum Wachstum des mütterlichen Gewebes während der Schwangerschaft und zu einer normalen Aminosäuresynthese bei

Ab Kinderwunsch bis zum Ende
der 12. Schwangerschaftswoche

femibion[®]
Schwangerschaft 2



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

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

Ab der 13. Schwangerschaftswoche
bis zum Ende der Stillzeit

Editorial

Nach einem 13-jährigen Aufenthalt in Deutschland kehre ich nun an meinen ursprünglichen Wirkungs-ort der Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie im AKH Wien zurück. Ich freue mich sehr, die guten, aber auch schlechten Erfahrungen, die ich in dieser Zeit gemacht habe, nach Österreich hereinzutragen. Es freut mich umso mehr, dass die Herausgeber des *Journals für Gynäkologische Endokrinologie* mir gerade für das erste Heft 2013 die Gelegenheit geben, meine Vorstellungen über die Zukunft der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin zur Darstellung zu bringen.

Das „European Board and College of Obstetrics and Gynecology“ (EBCOG) sieht für das Gesamtfach Geburtshilfe und Gynäkologie die Endokrinologie und Reproduktionsmedizin als integralen Bestandteil an. Die Anerkennung als Ausbildungszentrum für Geburtshilfe und Gynäkologie wird von unserer europäischen Dachorganisation nur unter der Voraussetzung ermöglicht, wenn die Ausbildung in der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin gewährleistet ist.

Die Tatsache, dass in der Bundesrepublik Deutschland immer mehr Abteilungen für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin geschlossen werden, hat einen sehr einfachen Hintergrund. In einer Gesundheitsversorgung, die nur mehr auf ökonomische Aspekte ausgerichtet ist, hat man dort aus simplen betriebswirtschaftlichen Überlegungen diese Abteilungen geschlossen, da sie finanziell unattraktiv sind, sich nicht rechnen, da überwiegend ambulante Leistungen durchgeführt werden. Dies hatte zur Folge, dass die Reproduktionsmedizin in Form von Stand-alone-Zentren in den niedergelassenen Bereich abgerückt ist. Nunmehr wird Deutschland hierfür die Rechnung präsentiert. Nicht nur die Tatsache, dass die Anerkennung als europäische Basiszentren für Universitätskliniken vielerorts nicht mehr möglich ist, kommt es immer mehr zur Problematik der Nachwuchsentwicklung in der Reproduktionsmedizin. Ganz abgesehen davon ist die wissenschaftliche Weiterentwicklung durch die Tatsache, dass die reproduktionsmedizinischen Einrichtungen in den Universitätskliniken nicht mehr vorgehalten werden, drastisch zurückgegangen.

Die Zukunft der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin im Gesamtfach Geburtshilfe und Gynäkologie ist demnach stark gefährdet. Eine ähnliche Entwicklung könnte auch in Österreich auftreten, wenn reproduktionsmedizinische und endokrinologische Abteilungen geschlossen bzw. nicht mehr akademisch ausgerichtet weiterentwickelt werden. Dabei sind hier, wie auch dieses Heft beweist, gerade in der Reproduktionsmedizin und gynäkologischen Endokrinologie hochinteressante wissenschaftliche Fragestellungen zu beantworten. Es stellt sich somit die Frage, wenn diese Entwicklung auch in Österreich kommt, wer den Nachwuchs in dieser Subdisziplin entwickeln soll. Wer wird in den nächsten 10–20 Jahren gynäkologische Endokrinologie und Reproduktion betreiben können? Wer versorgt Frauen mit endokrinologischen Problemen und/oder Kinderwunsch in Österreich?

Wie auch die medizinische Geschichte in der Gynäkologie gezeigt hat, waren es Frauenärzte, die aus dem Blickfeld der Endokrinologie bahnbrechende Erkenntnisse auch für andere medizinische Disziplinen entwickelt haben.

Das Credo der starken Frauenklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, inklusive einer adäquat aufgestellten akademischen Einrichtung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, stellt meines Erachtens, weil so immer wieder erlebt, das Erfolgskonzept für eine starke Gynäkologie auch in Österreich dar. Nicht nur die Tatsache, dass das europäische Modell auch diese Konzeption verfolgt, liegen die Argumente für eine akademisch aufgestellte Endokrinologie und Reproduktionsmedizin im universitären Setting aus den bereits erwähnten Gründen auf der Hand.

Unterstützen Sie, so Sie an dieses Konzept des Gesamtfaches glauben, die Initiativen derer, die aus guten Gründen das Ziel des Erhaltes der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin im Gesamtfach Geburtshilfe und Gynäkologie verfolgen, mit allen Kräften! Auch die Ausgabe dieses Journals ist der Beweis dafür, dass Endokrinologie und Reproduktionsmedizin aus dem Gesamtfach nicht wegzudenken sind.

Mit freundlichen Grüßen,
Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Heinz Kölbl



DELIA®

DIE MODERNE PILLE

PAUL IM KOPF,
DELIA® IN DER
TASCHE!



IHR ÖSTERREICHISCHER PARTNER
IN DER GYNÄKOLOGIE

Fachkurzinformation siehe Seite 48-51

Kwizda
Pharma

Wandel des Familienbildes – die Rolle der Reproduktionsmedizin

C. Brezinka

Kurzfassung: In allen alten schriftlichen Quellen, in sumerischer Keilschrift, in Hieroglyphen und in den Texten des Alten Testaments findet sich die Hebamme als Fachkraft, die das Gebiet der heutigen Reproduktions- und Perinatalmedizin abdeckte. Europas Geschichte ist voll mit drastischen Grenzveränderungen und Erbfolgekriegen, wenn ein regierendes Fürstenhaus „erlosch“ und keine Nachkommen mehr hatte. Alles, was möglich und aus damaliger Sicht irgendwie plausibel war, wurde getan, um den ersehnten Nachwuchs zu sichern. Dies wird am Beispiel von Paola Gonzaga und Leonhard von Görz-Tirol illustriert. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts begann in Europa eine demographische Entwicklung, die durch hohe Fertilität und – vor allem durch das Abnehmen der Kindersterblichkeit – eine wesentlich längere Lebenserwartung charakterisiert war. Alle Länder, die so eine Entwicklung durchmachten, erlebten eine Bevölkerungsexplosion mit entsprechendem Konfliktpotenzial. Mit dem „Pillenknick“ in der demographischen Entwicklung Ende der 1960er-Jahre kam es zu einem drastischen Rückgang der Geburtenzahlen. In dieser Zeit wurde auch die Reproduktionsmedizin

demographisch wirksam – tausenden Paaren, die früher unfruchtbar gewesen wären, konnte nun zu einem Kind verholfen werden. Die derzeit niedrigen Geburtenraten und niedrigen Sterberaten sowie ein Nachwuchs, der großteils aus Wunschkindern besteht, versprechen eine Phase der Stabilität.

Schlüsselwörter: Demographie, Pillenknick, Bevölkerungsentwicklung, Geschichte

Abstract: The Image of the Family Is Changing – The Role of Reproductive Medicine.

In ancient texts and manuscripts, from hieroglyphs to cuneiform, there are always references to a professional – usually the midwife – who cares for women in pregnancy and during birth and also helps them conceive. European history is full of wars of succession ravaging the continent when a royal house could not produce an heir. Everything remotely plausible from herbs to baths was tried in order to increase fertility as illustrated by the fate of Paola Gonzaga of Mantova, the unhappy spouse of Leonhard of

Gorizia-Tirol. In the second half of the 19th century European demographics were marked by an increase in fertility and a concomitant rise in life expectancy, caused mostly by a decrease in infant mortality. These “population explosions” caused and still cause major upheavals and conflicts in the countries going through such a phase. A decrease in birth rates caused by the widespread use of easily available contraceptives (“demographic pill-gap”, “baby-bust”) began in the late 1960ies and is still characteristic of most European countries. At the same time reproductive medicine was beginning to make an impact on demography with thousands of couples who would have remained infertile now able to achieve pregnancy. If the present low birth rate combined with the low mortality rate can continue, a phase of continued stability can be expected from the present cohort of newborns, largely composed of individuals whose birth was greatly desired. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (1): 7–9.**

Key words: demographics, fertility decrease, population development, history

■ Einleitung

Die Präsenz von sachkundigen „Profis“ in Sachen Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Geburt (also die Gebiete, die heute von Reproduktionsmedizin, Prä- und Perinatalmedizin abgedeckt werden) ist bis in die Frühzeit der zivilisierten Menschheit dokumentiert. Das Berufsbild der Hebamme ist in den ältesten Büchern des alten Testaments mit großer Selbstverständlichkeit erwähnt, auf sumerischen Keilschrifttafeln finden sich Rechnungen für geburtshilfliche Leistungen. Von den altägyptischen Toeris/Tawaret-Amuletten, von denen jede Schwangere eines bei sich trug, bis zur Venus von Willendorf hat die spirituelle Dimension der Fruchtbarkeit, der Wunsch, die dafür zuständigen Mächte im Jenseits günstig zu stimmen, umfangreiche Spuren in den archäologischen Funden hinterlassen. Alle „neuen“ Gewürze/Kräuter/Heilmittel wurden sehr bald zur Förderung von Fruchtbarkeit und Hilfe bei der Geburt ausprobiert und, wenn sie auch nur irgendeine Wirkung zeigten, eifrig tradiert und weitergegeben: Das Mutterkorn (*claviceps purpurea*), das mit dem Aufkommen des Roggens gegen Ende der Völkerwanderung rasch Eingang in die Heilkräuter-

sammlung von Hebammen und Badern fand, ebenso der Koriander (*coriandrum sativum*), der ab dem 11. Jahrhundert in Europa Verbreitung fand. Auf pragmatischer Alltagsebene war es bis in das 18./19. Jahrhundert die Hebamme, die als Professionistin für Fruchtbarkeit und Geburt herangezogen wurde. Sie wurde auch als Gerichtssachverständige herangezogen – in erster Linie für Jungfräulichkeit (bereits bei dem Kirchenvater Cyprian im Jahr 258 so bestimmt), Fruchtbarkeit, Sexualfunktion (auch beim Mann) und bei Kindestd [1].

■ Fertilitätsprobleme in Fürstenhäusern

Viele markante Ereignisse und Verschiebungen der europäischen Geschichte lassen sich durch fehlende Fertilität in königlichen Häusern erklären [2]. Sehen wir uns ein Beispiel an aus einer Zeit, in der in den Alpenländern das Mittelalter finster war und an den italienischen Fürstenhäusern schon die Renaissance Einzug gehalten hatte.

Eines der wesentlichen Kunstwerke der Renaissance ist Andrea Mantegnas Fresko in der „Camera degli Sposi“ im Castello San Giorgio in Mantua (Abb. 1). Hier sind 3 Generationen der fürstlichen Gonzaga-Familie dargestellt, darunter ein etwa 10-jähriges Mädchen, Paola Gonzaga, die auf dem Bild ihrer Mutter eine Frucht reicht (Abb. 2). Sie war die jüngste Tochter des Fürsten Ludovico III. Gonzaga und seiner Frau Barbara von Brandenburg und wurde 1463 in Mantua geboren. Eine „vererbte Missbildung einer Schulter“ war vermutlich eine geburtsmechanisch bedingte Erbsche Lähmung. Das Mädchen

Eingelangt am 3. September 2012; angenommen am 5. September 2012

Aus der Universitätsklinik für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Brezinka, Universitätsklinik für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: christoph.brezinka@i-med.ac.at



Abbildung 1: „Camera degli Sposi“, Castello di San Giorgio Mantova. Von Andrea Mantegna von 1465 bis 1474 gemalt. Quelle: <http://commons.wikimedia.org>.

war von Anfang an kränklich und untergewichtig, sie wurde liebevoll und fürsorglich erzogen und von dem ersten großen Pädagogen der Renaissance, Vittorino da Feltre, unterrichtet.

Als Paola 10 Jahre alt war, wurde ihre Verheiratung mit dem Grafen Leonhard von Görz-Tirol geplant, der in Lienz, im heutigen Osttirol, residierte. Kurz nach dem Tod ihres Vaters Ludovico fand 1478 die prächtig ausgerichtete Fürstenhochzeit in Bozen statt – die Braut war 14 Jahre alt, der Bräutigam 34. Die beiden galten als *dispar coniugum*, als ungleiches Paar. Paola bekam von ihrer Mutter einen Hofstaat von 16 Personen nach Lienz mit und stand von Anfang an unter Druck, ihrem um 20 Jahre älteren Gemahl einen Nachfolger zu gebären. Die Mutter kümmerte sich aus der Ferne weiterhin um das Wohlergehen ihrer Tochter, viele der ca. 500 erhaltenen Briefe, die von Mutter und Tochter zwischen Lienz und Mantua geschrieben wurden, enthalten Beschreibungen medizinischer Art und medizinische Ratschläge [3]. Es blieb nicht nur bei medizinischen Ratschlägen; die Mutter – die nach dem Tod ihres Mannes die Regentschaft über Mantua führte – schickte Paola immer wieder italienische Ärzte zur Behandlung ihrer Krankheiten. Paola verbrachte viel Zeit auf Badekuren, Hauptziel war die Schwangerschaft. Die Symptomatik aus der Korrespondenz spricht am ehesten für eine massive Endometriose, möglicherweise auch ein PCO-Syndrom. Nach 18 Jahren unfruchtbarer Ehe starb Paola 32-jährig während eines Kuraufenthaltes in Abbano. Leonhard von Görz-Tirol heiratete nicht wieder, er blieb kinderlos. Für die heutigen Landkarten Österreichs und Italiens entscheidend war, dass er sich gegen ein Angebot Venedigs und für die Habsburger entschloss – die Grafschaft Görz, die das heutige Osttirol und einen Großteil des heutigen Kärntens umfasste, wurde habsburgisch.

In der heute weitverbreiteten diffusen Wahrnehmung der Vergangenheit hatten die Menschen früher sehr viele Kinder und gar nicht Zeit, sich um die Dinge zu sorgen, die wir heute als Probleme betrachten. Ungewollte Kinderlosigkeit ist in Fürsten- und Königshäusern ausführlich dokumentiert – wie würde



Abbildung 2: Detail: Paola Gonzaga, im Alter von ungefähr 10 Jahren. Quelle: <http://commons.wikimedia.org>.

die Landkarte des Alpenraums heute aussehen, wäre das Geschlecht der Grafen von Zährigen nicht im Jahr 1218 „erloschen“ und hätte die Grafen von Andechs nicht 1248 dasselbe Schicksal ereilt? Die Zugehörigkeit von Tirol und Kärnten zum aufstrebenden Habsburgerreich war in erster Linie die Konsequenz von Fertilitätsstörungen – weder die Tiroler Gräfin Margarethe in den Tiroler Stammlanden (heutiges Nord- und Südtirol) noch der gerade beschriebene Graf Leonhard (heutiges Osttirol und Kärnten) hatte legitime Nachfolger.

Die ungewollte Kinderlosigkeit der Masse der Bevölkerung ist nicht dokumentiert, unzählige Kuren, heilkundliche Rezepte, Wallfahrten und Gebete zeigen, dass sie damals vielleicht noch einen größeren Leidensdruck verursachte als heute. Wenn eine ersehnte Schwangerschaft erreicht war, war es alles andere als sicher, dass Mutter und Kind die Geburt überlebten. Tod während der Geburt und im Wochenbett waren Schicksalsschläge, die jede Schwangere ereilen konnten. Wenn die Mutter starb, waren die Chancen, dass das Neugeborene überlebte, äußerst gering.

■ Hohe Fertilität – geringe Kindersterblichkeit – sozialer Sprengstoff

Zwischen Mitte und Ende des 20. Jahrhunderts waren die Fortschritte der Medizin, der Hygiene und der Ernährung derart, dass die Mütter- und die Kindersterblichkeit im Promillebereich lagen und jede Frau erwarten konnte, den Geburtsvorgang gesund zu überleben und mit einem gesunden Kind heimzukommen, im Vertrauen, dass sie und ihr Kind mindestens 80 Jahre alt werden (Abb. 3).

Mit der Einführung der „Pille“ Anfang der 1960er-Jahre begann ein bis heute andauernder Prozess demographischer Ver-

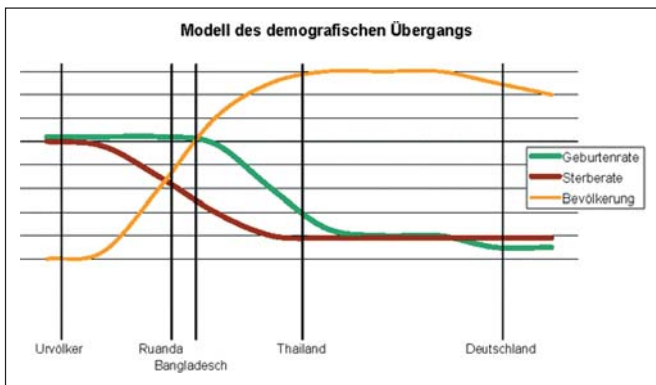


Abbildung 3: Von einem stabilen Zustand mit hohen Geburten- und Sterberaten, wie er in Mitteleuropa bis ins 18. Jahrhundert herrschte, gab es ab dem 19. Jahrhundert eine Zwischenphase des Bevölkerungswachstums, in der die Lebenserwartung anstieg und die Kinderzahlen hoch blieben. Seit dem „Pillenknick“ in den 1960er-Jahren beobachten wir eine Phase der neuen Stabilität mit niedrigen Geburten- und Sterberaten. Ruanda und Bangladesch sind derzeit in der Zwischenphase, Thailand hat das Ende der Zwischenphase erreicht und geht in die neue Stabilität über. Quelle: Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung [4].

änderungen: Frauen in den westlichen Ländern bekommen immer weniger Kinder, immer später, oft am Rande der fruchtbaren Lebenszeit. Die Generation der Mütter überlappt mehrere Jahre mit der Generation der Großmütter. Die Entwicklungen der Reproduktionsmedizin liefen synchron mit einem liberal-egalitären gesellschaftlichen Konzept ab und förderten dieses auch: mehr Autonomie für die Frau, mehr Auswahl- und Entscheidungsmöglichkeiten in Fragen der Partnerschaft, des Berufsweges und des Kinderkriegens.

Im Jahr 1982 wurden in Deutschland und Österreich die ersten „Retortenbabys“ geboren. Was anfangs eine Sensation war, ist 30 Jahre später ein mittlerweile schon in Prozenten messbarer Beitrag zu der ansonsten jährlich ständig sinkenden Zahl der Neugeborenen. Die Techniken der Reproduktionsmedizin führten auch zu einem merklichen Anstieg der Zwillings- und Mehrlingsschwangerschaften [5]. Im Jahr 2010 kamen in Österreich 2820 Mehrlingskinder zur Welt: 1361 Zwillingsgeburten (1,8 % aller Geburten), 30 Drillingsgeburten und 2 Vierlingsgeburten.

■ Hellinsche Regel einst und heute – Wie viele Zwillinge sind natürlich?

Rechnet man auf Basis der Mehrlingsinzidenz im Jahr 1971 und der Hellinschen Regel nach, so stellt man fest, dass 53 % unserer Zwillinge „natürlich“ sind, die übrigen 633 Zwillinge, 27 Drillinge und die 2 Vierlinge sind allesamt mit medizinischer Unterstützung entstanden. In Belgien sind Ovulationsauslösungen außerhalb von IVF-Programmen verantwortlich für rund 33 % der Mehrlingsgeburten [6]. Ein ähnliches Zahlenverhältnis kann man auch für Österreich annehmen.

Das heute vielfach als Idyll empfundene Familienbild der Generation unserer Großeltern und Urgroßeltern, mit den wie Orgelpfeifen um Mutter und Vater aufgereihten Kinder auf alten Schwarz-Weiß-Fotos, war das Ende eines dynamischen demographischen Übergangsprozesses mit steigenden Lebenserwartungen und (noch) hoher Kinderzahl [4]. Länder mit sol-

chen auf Fotos zwar idyllischen, aber in der Konsequenz äußert konfliktträchtigen demographischen Verteilungen neigen zu ausgesprochen kriegerischen Verhaltensweisen, wie die Geschichte Europas in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts und die des mittleren Ostens heute überdeutlich zeigt.

Sehen wir den Wandel des Familienbildes, den die Reproduktionsmedizin mit herbeigeführt hat, als etwas Positives: viele umsorgte Wunsch Kinder mit einer langen Lebenserwartung, von denen niemand will, dass sie irgendwann bewaffnet und mit einem Lied auf den Lippen in den Vernichtungskrieg schickt. Genießen wir die Phase, die die Demographen die „neue Stabilität“ nennen, die Phase mit niedriger Geburtenrate und niedriger Sterberate.

■ Relevanz für die Praxis

Der derzeitige Geburtenrückgang bei gleichzeitig immer älter werdender Bevölkerung muss nicht als Bedrohung der gesellschaftlichen Stabilität wahrgenommen werden. Phasen mit niedriger Geburtenrate und niedriger Sterberate sind historisch ausgesprochen stabile und friedliche Perioden, ganz im Gegensatz zu Phasen, die durch hohe Fertilität bei niedriger Sterberate gekennzeichnet sind. Diese führen rasch zu kriegerischen Entwicklungen und damit einem drastischen Anstieg der Sterberate.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Pancino C. Il Bambino e l'Acqua Sporca – Storia dell'assistenza al parto dalle mammane alle ostetriche (secoli XVI–XIX). Franco Angeli/Storia, Milano, 1984.
2. Emson HE. For the want of an heir: the obstetrical history of Queen Anne. *BMJ* 1992; 304: 1365–6.
3. Antenhofer C. Briefe zwischen Süd und Nord – die Hochzeit und Ehe von Paola de Gonzaga und Leonhard von Görz im Spiegel der fürstlichen Kommunikation (1473–1500). Wagner, Innsbruck, 2007.
4. Münz R, Ulrich R. Demografischer Übergang – Theorie und Praxis. In: Online Handbuch Demografie. Berlin-Institut, 2011. http://www.berlin-institut.org/fileadmin/user_upload/handbuch_texte/pdf_Muenz_Ulrich_Demografischer_UEbergang.pdf.
5. Schieve LA, Devine O, Boyle CA, et al. Estimation of the contribution of non-assisted reproductive technology ovulation stimulation fertility treatments to US singleton and multiple births. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1396–407.
6. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, et al. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction – the Belgian project. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 3–14.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Brezinka

Medizinstudium und Facharztausbildung in Innsbruck, Facharzt 1990. Mehrjährige Tätigkeit an der Frauenklinik der Erasmus-Universität Rotterdam. 1994 niederländisches klinisches PhD, 1996 Habilitation zur Doppler-Ultraschalldiagnostik. Seit 1999 Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Medizin und Recht der OEGGG, Vorstandsmitglied der internationalen Ultraschallgesellschaft ISUOG, Fellow des American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM). Seit 2010 Reproduktionsmediziner an der Univ.-Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin in Innsbruck.



Das Problem der Mehrlinge nach ART – Entwicklung in Österreich und ein Vergleich mit den Anrainerstaaten

G. Tews

Kurzfassung: Die Inanspruchnahme der assistierten Reproduktion nimmt nach wie vor stark zu. Gleichzeitig steigt auch die Implantationsrate als Zeichen zunehmend besser werdender Technik, insbesondere im Labor. Durch die unzureichende Reduktion der transferierten Embryonen stiegen daher in ganz Europa sowohl die Gemini als auch manchmal die höhergradigen Mehrlinge rasch an. Teilweise betrug der Anteil der ART-Kinder in neonatologischen Einheiten über längere Zeiträume 33 % und darüber und überforderte sowohl ärztliche als auch pflegerische Ressourcen. Interessanterweise betraf dieses Problem keineswegs nur Österreich, vielmehr erfolgten weltweit Diskussionen zwischen Neonatologen und Geburtshelfern einerseits und Reproduktionsmedizinern andererseits. Im internationalen Vergleich schafften es bisher lediglich

Schweden und Belgien, durch die radikale Forcierung des Single-Embryo-Transfers die Mehrlingsquote bis unter 8 % zu drücken und damit die nachfolgende Problematik praktisch auszuschalten.

Schlüsselwörter: ART, Mehrlinge, perinatales Outcome

Abstract: The Problem of Multiple Pregnancies Following ART – Evolutionary Steps and a Comparison with Bordering States.

Assisted reproduction is a growing field in medicine. Improvements in IVF techniques, particularly in the laboratory, led to a significant increase in implantation rates. Unfortunately, the number of embryos being transferred does not

accompany this trend, thus, throughout Europe twin and even higher-order multiple pregnancies are a common phenomenon. It is a fact that more than one third of all newborns in neonatal care units is the result of IVF treatment. This unsatisfactory condition expects too much of medical as well as caring resources. This is not a scenario typical of Austria, rather a worldwide discussion has begun between neonatologists/obstetricians and clinicians working in the field of assisted reproduction. Currently, Sweden and Belgium, which mostly perform single embryo transfers, are the only countries with multiple pregnancy rates below 8 %, thus, neutralizing downstream problems. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (1): 10–2.**

Key words: ART, multiples, perinatal outcome

■ Einleitung

Schon Zwillinge neigen zu einer deutlich erhöhten Frühgeburtslichkeit. Drillinge oder gar Vierlinge erreichen praktisch nie das volle Gestationsalter, sondern kommen als so genannte frühe Frühgeburten, nicht selten schon in der 24. und 25. SSW zur Welt [1]. Dies ist nachfolgend trotz aufopfernder Medizin und Pflege sehr oft mit lebenslangen Behinderungen verbunden, die wiederum für die Eltern mit schweren Belastungen und für die Gesellschaft mit hohen Nachfolgekosten verbunden sind [2]. Seriöse Schätzungen gehen beispielsweise davon aus, dass in Österreich die Ausgaben für ART-bedingte Frühgeburten etwa den gleichen Betrag ausmachen, der für die Unterstützung des IVF-Fonds ausgegeben wird (etwa € 14.000.000 jährlich). Insbesondere die häufige Überlastung der Neonatologien mit der nachfolgenden Problematik der Abweisung von haus-eigenen Patienten ergab Diskussionen, die durchaus immer wieder auch von Emotionen geprägt waren. In Schweden führte das bereits sehr früh zur weitgehenden Umsetzung des Single-Embryo-Transfers, in Österreich gab es seit 2007 zunehmend Empfehlungen, die Anzahl der zu transferierenden Embryonen zu senken. Seit 2011 ist diese neue Leitlinie auch unter <http://oegrm.at/AKTUELLES/aspx#transferierenderEmbryonen> abrufbar. Die nachfolgenden Ausführungen werden belegen, dass auch eine intensive interdisziplinäre Diskussion wie in Österreich zu Lösungen geführt hat, die immerhin die durchschnittliche Anzahl der transferierten Embryonen in den vergangenen Jahren von 2,2 auf 1,7 absenkten. Die nun erstellte Leitlinie ist in der Auswirkung durchaus einer gesetzlichen Regelung gleichzusetzen, da ärztliche Handlungen gegen diese

Empfehlungen den Charakter eines Behandlungsfehlers aufweisen würden. Wenn nun leitlinienwidrige Handlungen beispielsweise zu Vierlingen mit lebenslanger Behinderung führen, könnte ein schadensersatzfähiger Anspruch von bis zu € 8.000.000 gegenüber den geborenen und gleichzeitig schwer behinderten Kindern entstehen.

■ Die Problematik der Mehrlinge in Österreich

Schon Shebl et al. [3] haben gezeigt, dass der „vanishing twin“ nach seinem Absterben den zweiten Zwilling gefährdet und unter anderem dazu führt, dass ein vermindertes Geburtsgewicht zu beobachten ist. Dass Zwillinge bereits zur erhöhten Frühgeburtsrate neigen, ist hinlänglich bekannt und auch im Deutschen IVF-Register (DIR) sehr schön dargelegt. Insgesamt belegt jedes Zwillingereignis die Neonatologie mit insgesamt 8,8 Tagen (Daten LFKK Linz, Neonatologie Linz), wobei hier hochgerechnet in Österreich mit insgesamt 3081,6 Tagen Liegedauer zu rechnen ist, die auf Zwillinge aus ART zurückzuführen sind. Mit Spätfolgen ist hier aber wohl nur in Ausnahmefällen zu rechnen. Von 2002–2010 kam es trotz rückläufiger Gesamtgeburten zu einem deutlichen Anstieg der Zwillingereignisse (um 205 auf 1340). Dieser Anstieg ist, ausgehend von den bekanntgegebenen doppelten Herzaktionen, in ca. 152 Fällen den Zwillingssgeburten nach ART zuzuschreiben. Umso erfreulicher und wichtiger ist die unten stehende Entwicklung des Double-Embryo-Transfers von 2010 auf 2011 (starker Abfall der doppelten Herzaktionen) [4].

Drillingereignisse sind in der Zahl gegenüber den Zwillingssgeburten deutlich niedriger (insgesamt 29 im Jahr 2010) [4]. Davon sind jedoch über 50 % der IVF zuzuschreiben (ausgehend von den 3-fach positiven HA kann man von 16 Ereignissen nach ART ausgehen). Die Problematik liegt einerseits in

Eingelangt am 16. August 2012; angenommen am 21. August 2012

Aus der Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Gernot Tews, Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz, A-4020 Linz, Krankenhausstraße 26–30; E-Mail: tews.ivf@aon.at

der extremen Gefahr früher Frühgeburten (durchschnittlicher GT: 31+4 Wochen). Die Liegedauer an der LFKK Linz betrug pro Kind aus einem Drillingereignis 50,4 Tage. Ausgehend von diesen Werten ergibt sich trotz eines insgesamt seltenen Ereignisses ein Gesamtbelag in Österreich von 2419,2 Tagen. Damit ist die Belastung durch ein Drillingereignis für eine Neonatologie ungefähr um den Faktor 20 höher als durch ein Zwillingsereignis. Zum Vergleich: Die Geburten der Einlingskinder nach ART, obwohl naturgemäß in der Mehrzahl gegenüber den anderen Ereignissen, ergeben als Liegedauer für die Kinder auf den Neonatologien nur 1,05 Tage im Schnitt und damit eine Gesamtbelastung von insgesamt 1418 Tagen. Damit hat die ART in Österreich im Jahr 2011 einen zusätzlichen Bedarf an neonatologischer Versorgung von insgesamt 23,5 Betten hervorgerufen. Dies wiederum erforderte einen errechneten Aufwand von € 8,073.000 (ausgehend von den Daten der LFKK Linz).

Die Situation der Mehrlinge in den Anrainerstaaten

Deutschland führt traditionell (DIR), ebenso wie die Schweiz (FIVNAT), einen sehr genauen jährlichen Bericht. Trotzdem lassen sich die Daten nur sehr bedingt vergleichen (in Österreich wurden IVF-Daten bis 2011 nur im Rahmen des IVF-Fonds genau ausgewertet, der Beginn der Schwangerschaft ist anders definiert etc.). Dennoch lassen sich bei einer genauen Analyse interessante Schlussfolgerungen ableiten. Insbesondere, wenn man die neuesten Daten aus dem DIR 2011, herausgegeben im Dezember 2012, heranzieht [5].

Auch Deutschland hatte in den vergangenen Jahren mit den Problemen der Zwillinge sowie der höhergradigen Mehrlinge zu kämpfen, im Vergleich zu Österreich sogar in verschärfter Form. Dies dürfte auf die rechtliche Situation zurückzuführen sein, die im internationalen Vergleich die wahrscheinlich schlechteste ist (maximale Befruchtung von 3 Eizellen, keine

Selektion). Die Analyse zeigt, dass im Vergleich zu Österreich deutlich höhere Zwillingsquoten resultierten. Auch die Anzahl der wesentlich problematischeren Drillingkinder am Gesamtkinderkollektiv (5,14 % im Jahr 2000 und 2,40 % im Jahr 2011 [5]) zeigt, wohin eine verfehlte Gesetzgebung führen kann.

Wichtig sind die sorgfältig erhobenen Daten, die sich mit den geborenen Kindern beschäftigen. So wiegt in Deutschland das durchschnittliche Einlingskind nach ART, geboren in der 39. SSW, 3380 g, das Zwillingskind, geboren in der 37. SSW, 2470 g und das Drillingkind, geboren in der 32. SSW, nur mehr 1675 g. Die Möglichkeit, dass es bei einer Drillingsschwangerschaft zu einer sehr frühen Geburt bis zur 27. SSW kam, betrug in Deutschland immerhin 10,28 %.

Überaus interessant ist die Analyse der Zwillings- und Drillingsschwangerschaften in Abhängigkeit von den transferierten Embryonen. Während man im Alter von 25–29 Jahren bei 3 transferierten Embryonen mit einer Drillingsquote von 5,54 % zu rechnen hat, sinkt die Wahrscheinlichkeit mit 35–39 Jahren auf 2,18 % und schließlich ab einem mütterlichen Alter von 40 Jahren auf 0,41 %. Dies wäre ein Hinweis auf österreichische Empfehlungen, in Zukunft auch hier den Transfer von 3 Embryonen nur mehr für das letzte Klientel zuzulassen.

Die Schweiz hat Strukturen, die sich im Wesentlichen mit österreichischen Verhältnissen vergleichen lassen. Allerdings gibt es einwohnerbezogen deutlich mehr Versuche. Wahrscheinlich ist dies durch den Umstand bedingt, dass südliche Kantone durch italienische Patientinnen in Anspruch genommen wurden. Die eingehende Analyse des FIVNAT-CH zeigt, dass in der Schweiz über Jahre hinweg ein sehr hoher Anteil an Kryozyklen (> 40 % aller Zyklen) zum Einsatz kommt, der von verschiedener Seite her immer wieder als Einstieg in den Single-Embryo-Transfer genannt wird. In der Schweiz ist dies allerdings noch nicht der Fall. Im Gesamtvergleich fällt auf, dass nur 21,6 % der Versuche mit einem Single-Embryo-Transfer einhergehen, 2 Embryonen werden in 62,5 % transferiert

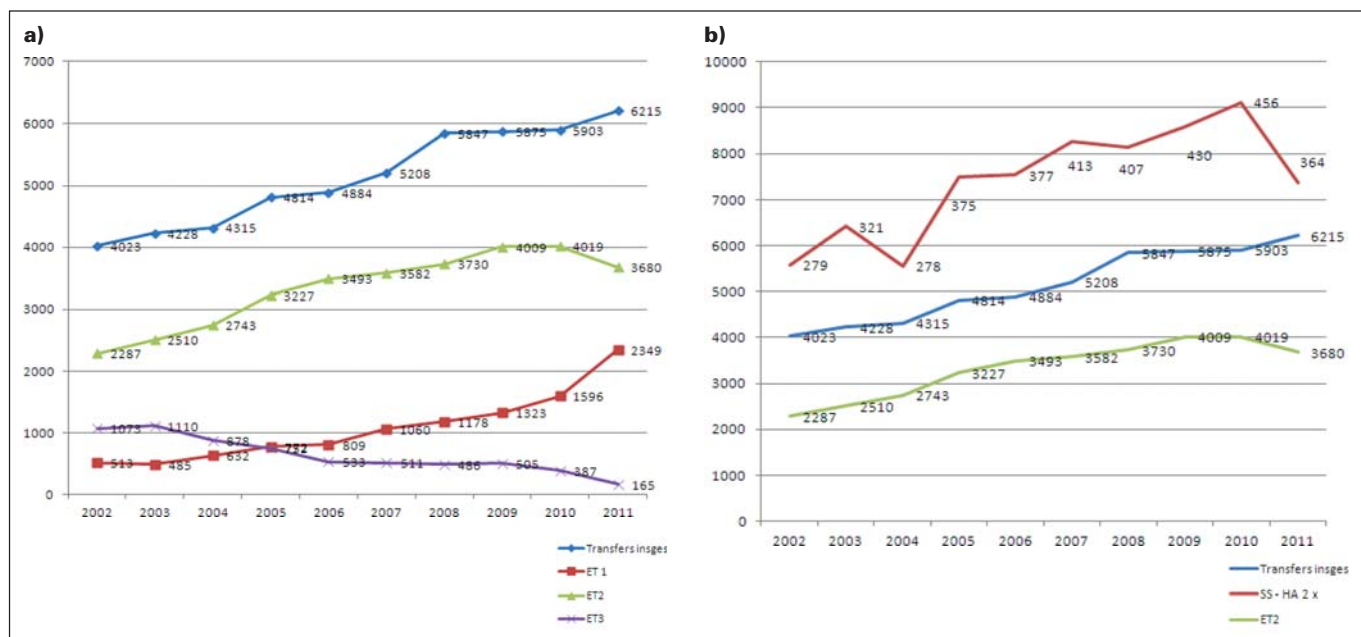


Abbildung 1: (a) Entwicklung der Transfers in Österreich 2002–2011; (b) Entwicklung der Double-Embryo-Transfers in Österreich 2002–2011, Entwicklung der Zwillingsanlagen. Daten: Österreichischer IVF-Fonds.

und der Transfer von 3 Embryonen erfolgt in erschreckenden 15,9 %. Die Mehrlingsquoten sind allerdings mit 17,7 % bei geborenen Zwillingen und 0,3 % bei geborenen Drillingsen mit den Ergebnissen aus Österreich im Jahr 2011 vergleichbar.

Hinsichtlich des Single-Embryo-Transfers hat Schweden vor etwa 10 Jahren, auch durch gesetzliche Eingriffe, die Vorreiterrolle übernommen. Ausgehend von den üblichen Mehrlingsquoten, die bei etwa 25 % lagen, kam es zu einer Trendwende Richtung Single-Embryo-Transfer mit eventuell nachfolgendem TET („thawed embryo transfer“). Die Mehrlingsquote liegt derzeit aufgrund dieser Maßnahmen bei knapp 8 %, die Erfolgsquote ist mit über 30 % pro Versuch nicht signifikant abgesunken und gehört mit zu den höchsten in Europa.

■ Die Entwicklung des Embryo-Transfers in Österreich

Gesetzlich wurde die Reproduktionsmedizin 1994 durch das Fortpflanzungsmedizingesetz geregelt. Das IVF-Fondsgesetz (2000) betraf dann nur mehr die Erstattungspflicht der Republik bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen (70 % der Kosten). Leider wurde es verabsäumt, diese Leistungen des Staates auch an Verpflichtungen der Institute zu knüpfen, die die Anzahl der zu transferierenden Embryonen regeln hätte können. Aus dem jährlichen Bericht des IVF-Fonds über die ÖBIG, der für jeden Bürger über Internet einsehbar ist, zeigte sich, dass sich der Double-Embryo-Transfer in der Zeit von 2002–2010 von 2282 auf 4019 fast verdoppelte (Abb. 1). Aufgrund der zunehmenden Probleme mit Mehrlingen sowie aufgrund der in Gang gekommenen Diskussionen und erstellten Leitlinien [6, 7] zeigte sich im Jahr 2011 eine Entwicklung, die durchaus als Durchbruch gelten kann. Die Anzahl der Single-Embryo-Transfers nahm von 1596 (2010) auf 2349 (2011) zu (Zunahme von ca. 50 %, insgesamt 38 % aller Transfers), die Double-Embryo-Transfers reduzierten sich erstmals trotz Zunahme der Gesamttransfers von 4019 auf 3680, die Triple-Embryo-Transfers nahmen von 387 auf 165 um über 50 % ab. Damit hat der Single-Embryo-Transfer stark zugenommen (37,9 %), Double-Embryo-Transfers (59,4 %) sowie Triple-Embryo-Transfers (2,66 %) nehmen stark ab. Der Transfer von 4 Embryonen spielt statistisch keinerlei Rolle mehr. Es ist davon auszugehen, dass sich dieser starke Trend in den nächsten Jahren weiter fortsetzen und sich schließlich, wie auch von der ESHRE empfohlen, der Single-Embryo-Transfer als Golden Standard durchsetzen wird.

■ Zusammenfassung

Diskussionen und Leitlinien in ganz Europa zeigen, dass sich, über kürzere oder längere Zeit, aufgrund der möglichen Komplikationen im Mehrlingsbereich der Single-Embryo-Transfer, gefolgt durch Kryozyklen, durchsetzen wird. Der in Österreich begonnene Weg über Leitlinien und Empfehlungen brachte nun im Jahr 2011 erste, sehr ermutigende Ergebnisse. Trotzdem gibt es, insbesondere im Bereich der Erstattungspolitik, noch viel

zu tun. Der Blastozystentransfer müsste finanziell aufgewertet werden, der Kryozyklus ebenfalls. Gleichzeitig könnte man über ein Bonus-Malus-System nachdenken, das für den Staat zunächst aufwandsneutral wäre und in Folge durch die gesunkenen Mehrlingsraten das Gesundheitssystem um relevante Beträge entlasten könnte [8]. Zusätzlich könnten spezielle Ausbildungslehrgänge mit entsprechenden Zulassungen bewirken, dass auch die Mehrlingsquoten im Bereich der ovariellen Stimulation in den Standardordinationen sinken.

■ Relevanz für die Praxis

Im Sinne der Patientinnen ist es für den Zuweiser wichtig, neben bestehenden Erfolgsfaktoren (Schwangerschaftsquote/Versuch) auch die näheren Umstände genau zu durchleuchten. Dazu gehört als Qualitätsfaktor Nummer eins eine niedrige Zwillings- und Drillingsquote, herbeigeführt durch die konsequente Durchführung des Single-Embryo-Transfers mit eventuell nachfolgendem Kryozyklus [9]. Im eigenen Bereich sollten ovarielle Stimulationen nur bei entsprechender Qualifikation durchgeführt werden. Bei einer Überzahl an heranwachsenden Follikeln soll daran gedacht werden, dass über ein nahe gelegenes IVF-Institut immer eine Rescue-IVF-Behandlung durchgeführt werden kann.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Maier B, Reitsamer-Tontsch S, Weisser C, et al. A retrospective analysis with special regard to multiple pregnancies at the Department of Obstetrics and Gynecology, Paracelsus Medical University Salzburg (2000–2009) with an extrapolation for Austria. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011; 215: 187–93.
2. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproduction technology. *J Obstet Gynecol Can* 2006; 28: 220–50.
3. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, et al. Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: a case-control study. *Fertil Steril* 2008; 90: 310–4.
4. Bundesministerium für Gesundheit. IVF-Jahresbericht 2011; 1–26.
5. DIR-Jahrbuch 2011. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2012; 9 (Suppl 1).
6. Tews G, Feichtinger W, Spitzer D, et al. Empfehlungen für die maximale Anzahl zu transferierender Embryonen – Empfehlungen der ÖGRM. *Speculum* 2007; 25 (2): 17–9.
7. Spitzer D, Freude G, Urdl W. Überarbeitete Empfehlung zur maximalen Anzahl zu transferierender Embryonen. *Speculum* 2011; 29 (2): 8–10.
8. Tews G, Shebl O, Sommergruber M, et al. [Does the IVF regulation modify our medical management?] *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 184–7.
9. Pandian Z, Templeton A, Serour G, et al. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2681–7.

Univ.-Prof. Dr. Gernot Tews

Studium in Graz, Turnus und Fachausbildung in Linz und Graz. Habilitation in Graz 2003, Univ.-Prof. in Graz 2009. Leiter der Gynäkologie und Geburtshilfe an der LFKK Linz sowie Leiter des IVF-Institutes an der LFKK Linz seit 1995.



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

Jetzt noch
einfacher!

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

¹ MERIT: Menotrophin vs. recombinant FSH in vitro fertilisation trial), Nyboe Andersen et al;
Human Reproduction 2005; CO5-0868
Fachkurzinformation siehe Seite 45

 **Menopur**®
menotropin
A balanced choice

FERRING

ARZNEIMITTEL

MEDICINE ON THE BODY'S OWN TERMS

Anlage einer Fertilitätsreserve bei nicht-medizinischen Indikationen („Social freezing“): Techniken und kritische Bewertung

M. von Wolff

Kurzfassung: Die Fortschritte der Reproduktionsbiologie und -medizin eröffnen inzwischen die Möglichkeit der Anlage einer Fertilitätsreserve. Da diese Maßnahme bereits bei Frauen vor zytotoxischen Therapien, d. h. bei einer medizinischen Indikation, in vielen Fällen empfohlen und durchgeführt wird, rückt diese Möglichkeit auch bei nicht-medizinischen Indikationen („Social freezing“) zunehmend in den Fokus. Technisch möglich ist inzwischen die Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten. Ebenso ist die Kryokonservierung von Ovargewebe eine Option. Die Chancen, mit diesen Maßnahmen später eine Schwangerschaft zu erzielen, sind schwer abschätzbar, dürften aber zwischen 30 und 60 % liegen, wenn diese mit ≤ 35 Jahren bei einer guten Ovarreserve durchgeführt werden. Social freezing ist technisch relativ einfach, die ethische Dimension dieser Maßnahmen ist jedoch komplex. Ethiker betonen das Recht der Frau auf Autonomie, Geburtshelfer warnen vor Schwanger-

schaften im höheren Alter mit Risiken für Mutter und Kind. Ob durch diese Maßnahmen die ethisch ebenfalls problematische (oft anonyme) Oozytenspende z. T. verhindert oder – im Gegensatz – sogar gefördert wird, ist offen. Das Netzwerk *FertiPROTEKT* (www.fertiprotekt.com) versucht, mit Empfehlungen, einer Selbstverpflichtung der 85 Mitgliedszentren und der Anlage eines Registers die Anwendung dieser Maßnahmen zu steuern.

Schlüsselwörter: Social freezing, Kryokonservierung, Ovargewebe, Oozyten, *In-vitro*-Fertilisation

Abstract: Social Freezing: Techniques and Critical Evaluation. Progress in reproductive biology and medicine has opened the option of cryopreserving unfertilized and fertilized oocytes as well as ovarian tissue before cytotoxic thera-

pies. These techniques are increasingly offered to women for non-medical reasons, too, also called social freezing. The chances to achieve a pregnancy following social freezing are difficult to calculate, estimated between 30 and 60 %. Social freezing is technically straightforward, ethically it is complex. Ethicists stress the autonomy of women to be a fundamental right, obstetricians are concerned about the risk for older women to become pregnant. Whether social freezing will reduce the ethically also controversial (often anonymous) oocyte donation, is not yet known. The network *FertiPROTEKT* (www.fertiprotekt.com) tries to regulate the use of these techniques by self-obligations of the 85 network member centres and by the collection of data in a registry. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (x): 14–8.**

Key words: social freezing, cryopreservation, ovarian tissue, oocytes, *in vitro* fertilization

■ Einleitung

Der Wunsch nach einer Konservierung jeglicher Form ist so alt wie die Menschheit selbst. Menschen streben schon seit Urzeiten an, ihre Errungenschaften, die Erinnerungen an ihre Person, aber auch materielle Güter und Nahrungsmittel zu konservieren. Die Konservierung der Fertilität reiht sich in diese Aufzählung ein, wenngleich natürlich jeder Philosoph, Ethiker und Moralist die Fertilität und somit das Potenzial, weitere Menschen generieren zu können, als etwas gänzlich anderes ansehen wird. Letztlich ist aber auch die Konservierung der Fertilität der verzweifelte Versuch, unserer Vergänglichkeit etwas entgegenzustellen und uns die Chance auf Lebensfreuden, das heißt eine Familie neben unserer beruflichen Karriere etc., zu erhalten.

Und nun ist es soweit: Die Reproduktionsmedizin bietet uns die technischen Voraussetzungen [1], auch im Bereich der Fortpflanzung konservierend tätig zu werden und unseren archaischen Sammlertrieb zu befriedigen. Natürlich führt dies in unserer modernen, reflektierten und religiös geprägten Gesellschaft zu ethischen und moralischen Konflikten. Wer möchte denn schon seine Oozyte auf die gleiche Ebene stellen wie eine

eingelegte Gurke? Entsprechend wird die Möglichkeit der Konservierung einer Fertilitätsreserve zwingend von einer breit geführten ethischen Diskussion begleitet werden müssen, die aber – und das ist jetzt schon offensichtlich – in verschiedenen Ländern und Kulturkreisen unterschiedlich geführt werden wird.

Im Folgenden werden die reproduktionsbiologischen und medizinischen Grundlagen und potenziellen Maßnahmen in strukturierter Form vermittelt, die für die Bewertung der nicht-medizinisch motivierten Anlage einer Fertilitätsreserve, oft auch „Social freezing“ genannt, erforderlich sind. Auch werden die Risiken und einige ethische Aspekte diskutiert. Schließlich werden die Bemühungen des Netzwerks *FertiPROTEKT*, die Anwendung dieser Maßnahmen zu kontrollieren und transparent zu gestalten, dargestellt.

■ Vergleich natürliche Fertilität und Fertilität nach konservierenden Maßnahmen

Es ist jeder Fachperson bekannt, dass die Fertilität aufgrund der altersbedingten Funktionsstörungen der Oozyten – insbesondere des Spindelapparates – mit 35 Jahren langsam und mit ca. 40 Jahren sehr schnell abnimmt. Nicht bekannt ist aber, dass kein noch so gut ausgestattetes reproduktionsbiologisches Labor so gut ist wie die Natur. Eine aus dem Ovar entnommene, *in vitro* fertilisierte Oozyte wird nie das gleiche Entwicklungspotenzial haben wie eine *in vivo* entwickelte Oozyte. Dies wird am besten dadurch deutlich, dass Schwangerschaften und Geburten bei einem gesunden Paar ohne Infertilitätsanamnese mit Mitte

Eingelangt und angenommen am 31. Oktober 2012

Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern, Schweiz

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

40 Jahren noch möglich sind, eine *In-vitro*-Fertilisationsbehandlung (IVF) jedoch praktisch nicht mehr zu einer Geburt führt [2].

Diese Feststellungen sind von einer erheblichen Tragweite. So bedeutet dies zum einen, dass eine fertilitätskonservierende Maßnahme vor der biologisch determinierten Abnahme der Oozytenqualität erfolgen sollte, das heißt spätestens mit ca. 35 Jahren. Zum anderen ist zu bedenken, dass eine gesunde Frau, die keine prämatüre Ovarialinsuffizienz erleidet, auf ihre Fertilitätsreserve erst mit frühestens Anfang 40 Jahren zurückgreifen sollte. Vorher sollte sie ihre physiologischen Schwangerschaftschancen maximal ausgeschöpft haben, d. h. mindestens über ein Jahr unter optimalen Bedingungen versucht haben, auf natürliche Weise schwanger zu werden.

Dadurch ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine angelegte Fertilitätsreserve überhaupt in Anspruch genommen wird. Sollte trotz Nutzung der Fertilitätsreserve dann keine Schwangerschaft eintreten, so ist der Weg zu einer ethisch umstrittenen (oft anonymen) Oozytenspende nur noch sehr kurz.

■ Kryokonservierung von Ovargewebe

Die Kryokonservierung von Ovargewebe wird zunehmend häufiger als medizinisch indizierte Maßnahme zur Anlage einer Fertilitätsreserve vor der Durchführung zytotoxischer Therapien, wie Chemotherapien und Bestrahlungen, durchgeführt [3].

Durchführung

Erforderlich ist eine ambulant durchführbare Laparoskopie, bei welcher 50–100 % eines Ovars entnommen und kryokonserviert werden. Wenngleich die Entnahme eines ganzen Ovars noch immer von manchen Zentren vor zytotoxischen Therapien durchgeführt wird, setzt sich zunehmend die Entnahme von nur 50 % eines Ovars durch (Abb. 1). Zum einen haben mehrere Geburten nach der Transplantation von Ovargewebe bewiesen, dass die dabei gewonnene Gewebemenge ausreicht, und zum anderen sollte möglichst viel und beidseitig Ovargewebe für

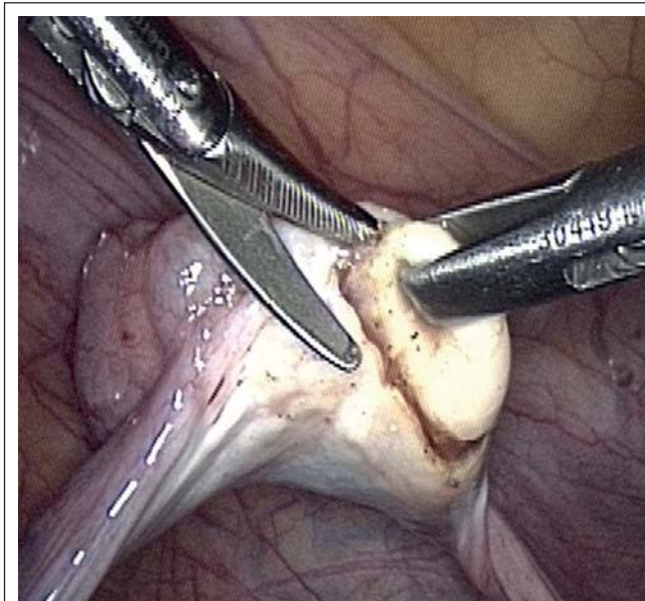


Abbildung 1: Entnahme von 50 % eines Ovars für die Kryokonservierung und ggf. spätere Transplantation in die Ovarien

eine Spontankonzeption erhalten bleiben. Das Gewebe wird von Zentren kryokonserviert, die sich auf diese Technik bei zytotoxischen Therapien spezialisiert haben und somit den Nachweis erbringen können, dass ihre Einfriertechnik effizient ist. Die Lagerung des Gewebes erfolgt in Stickstoff oder deren Gasphase (Abb. 2).

Sollte das Gewebe verwendet werden, so wird dieses laparoskopisch in Form kleiner Gewebestücke in die Ovarien transplantiert. Dieses Vorgehen erlaubt auch eine Spontankonzeption.

Kosten (angegeben sind die Kosten der Universitäts-Frauenklinik Bern)

Die Kosten für die Operation zur Entnahme des Gewebes liegen bei ca. CHF 1500,-. Die Kryokonservierung kostet einmalig CHF 280,-, die Lagerung jährlich CHF 350,- und die Re-Transplantation geschätzte CHF 2000,-.

Risiken

Die Risiken entsprechen denen einer diagnostischen Laparoskopie. Nachblutungen nach der Entnahme von 50 % eines Ovars wurden im Netzwerk *FertiPROTEKT* nach der Durchführung von > 500 Laparoskopien nicht berichtet [4].

Effektivität

Nach Transplantationen aufgrund medizinischer Indikationen wurde bisher von 18 Geburten berichtet. Das Gewebe bleibt einige Monate bis über 7 Jahre aktiv. In den großen Zentren und Netzwerken (Kopenhagen, Brüssel, Israel und *FertiPROTEKT*) beträgt gemäß jüngster, noch nicht publizierter Erhebungen der ESHRE Task Force „Fertility preservation“ die Geburtenrate 15 % pro Transplantation. Bedenkt man, dass das Gewebe mehrere Jahre aktiv sein kann und pro Kryokonservierung mehr als eine Transplantation möglich ist, ist von hö-



Abbildung 2: Anlage zur langfristigen Lagerung von Ovargewebe und Oozyten in der Gasphase flüssigen Stickstoffs (Universitäts-Frauenklinik Bern)

heren Geburtenraten pro Kryokonservierung auszugehen. Ob diese 30 % oder gar 50 % erreichen werden, ist jedoch nicht abzusehen.

Hinsichtlich der Lagerungsdauer gibt es bisher keine Einschränkungen. Die längste Lagerungsdauer, nach der eine Transplantation zu einer Geburt führte, liegt bei ca. 10 Jahren.

Bewertung

Für nicht-medizinische Indikationen wird die Kryokonservierung von Ovargewebe bisher nicht empfohlen. Bewertet man oben genannte potenzielle Erfolgszahlen, die für eine Geburt erforderlichen, relativ geringeren Kosten als bei der Kryokonservierung von Oozyten sowie die Möglichkeit einer Spontankeimung, so ist jedoch auch diese Technik durchaus als realistische Option beim „Social freezing“ anzusehen.

■ Kryokonservierung von unfertilisierten und fertilisierten Oozyten

Die Kryokonservierung von fertilisierten Oozyten ist eine Routinetechnik, die seit Jahren erfolgreich durchgeführt wird. Seit wenigen Jahren ist es auch möglich, unfertilisierte Oozyten mit einer vermutlich gleichen Effektivität wie jene von fertilisierten Oozyten zu konservieren. Dies wird nachweislich erfolgreich, jedoch bisher nur von wenigen Zentren in der Schweiz durchgeführt.

Durchführung

Für die Entnahme ist eine ovarielle Stimulation mit Gonadotropinen wie bei einer klassischen IVF-Behandlung erforderlich. Neue Stimulationsprotokolle erlauben eine risikoarme Stimulation mit täglichen Injektionen über knapp 2 Wochen. Die Oozytenentnahme erfolgt wie bei einer klassischen IVF-Behandlung. Sollen mehrere Behandlungszyklen durchlaufen werden, so ist eine Pause zwischen den Zyklen von 1–2 Monaten zu empfehlen. Somit ist für die erforderlichen 2–3 Behandlungszyklen ein Zeitraum von 3–6 Monaten nötig.

Die Oozyten werden meist unfertilisiert kryokonserviert. Die Einführung der so genannten Vitrifikation, ein ultraschnelles Einfrierverfahren, erlaubt inzwischen auch die erfolgreiche Kryokonservierung der sehr empfindlichen unfertilisierten Oozyten [5]. Die Lagerung der Oozyten erfolgt in Stickstoff oder deren Gasphase.

Kosten (angegeben sind beispielhaft die Kosten der Universitäts-Frauenklinik Bern)

Die Kosten belaufen sich auf CHF 7100,– pro Stimulationszyklus inklusive der Medikamente, der Entnahme, der Kryokonservierung per Vitrifikation und der Lagerung. Sollte in anderen Zentren die Lagerung nicht in dem Pauschalpreis eingeschlossen sein, so sind die Kosten für die Entnahme ggf. niedriger. In Summe dürften sich aber die Kosten in allen Zentren in einem ähnlichen Bereich bewegen. Die Kosten für einen Auftauzyklus betragen CHF 1700,–.

Risiken

Die Risiken der Stimulation sind inzwischen sehr gering. Angewendet werden die gleichen Protokolle, wie sie auch vor

Chemotherapien angewendet werden. Stimuliert wird mit dem Antagonistenprotokoll mit einer Ovulationsinduktion mit GnRH-Agonisten. Klinisch relevante Überstimulationen treten bei dieser Vorgehensweise praktisch nicht auf. Das Risiko der Oozytenentnahme ist ebenso sehr niedrig.

Studien haben die Risiken von Fehlbildungen nach der Durchführung der Vitrifikation, die für die Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten erforderlich ist, untersucht. Eine erhöhte Fehlbildungsrate konnte nicht festgestellt werden [6]. Bei der IVF-Behandlung wegen Sterilität wird von einer Erhöhung des Fehlbildungsrisikos im Vergleich zu einer Spontankeimung von ca. 4 % auf ca. 6 % ausgegangen [7]. Ob das Risiko bei „Social freezing“ niedriger liegt, da die Behandlung nicht der Überwindung einer möglicherweise genetisch determinierten Sterilität dient, ist aber ungewiss.

Effektivität

Für die Geburtenrate nach einer Kryokonservierung von fertilisierten Oozyten existieren inzwischen dank nationaler Register gute Daten. Da die Schwangerschaftsrate pro Transfer jedoch für eine praktische Abschätzung der Gesamt-Erfolgsrate wenig hilfreich ist, ist in Abbildung 3 die Geburtenrate in Relation zur Anzahl transferierter Embryonen dargestellt. Für die Ermittlung der Schwangerschaftschancen und der erforderlichen Anzahl von Stimulationszyklen ist davon auszugehen, dass die durchschnittliche Anzahl kryokonservierter reifer Oozyten bei Frauen bis zum Alter von 35 Jahren bei durchschnittlich ca. 10 Oozyten pro Stimulationszyklus liegen dürfte. Kalkuliert man eine realistische Überlebensrate nach dem Auftauprozess von 80–90 %, eine Fertilisationsrate von 60–70 % und eine Degenerationsrate bei der mehrtägigen Embryokultur mit ein, so dürften pro Stimulationszyklus letztendlich ca. 3 Embryonen (Blastozysten) entstehen. Mit dieser Schätzung lässt sich die Geburtenrate in Relation zur Anzahl der Stimulationszyklen (Abb. 3) grob abschätzen.

Hinsichtlich der Lagerungsdauer gibt es bei Oozyten vermutlich kein relevantes zeitliches Limit, zumal nicht davon auszugehen ist, dass die Oozyten länger als 10 Jahre gelagert werden.

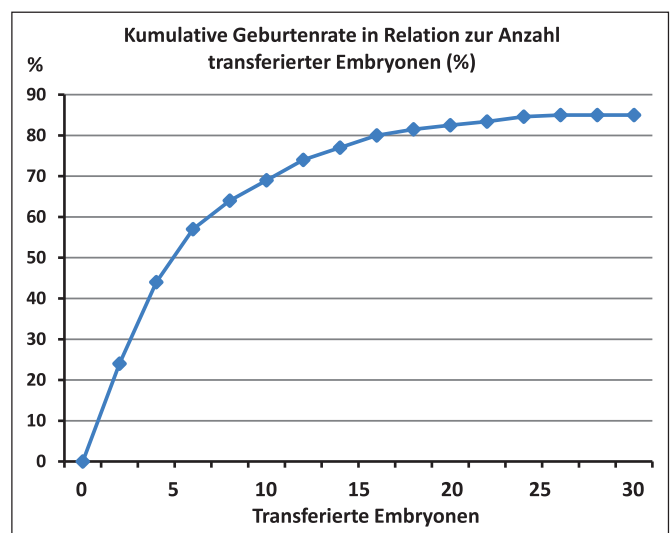


Abbildung 3: Kumulative Geburtenrate nach dem Transfer nicht-kryokonservierter Embryonen. Mod. nach [8]. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

■ Rechtliche Überlegungen

In der Schweiz ist die nicht-medizinisch motivierte Anlage einer Fertilitätsreserve rechtlich durch das Fortpflanzungsmedizin-gesetz (FMedG) nicht klar geregelt. Geregelt ist aber, dass Ovargewebe und Oozyten nur befristet konserviert werden dürfen. Gemäß dem Fortpflanzungsmedizin-gesetz liegt diese Frist bei 5 Jahren. Allerdings hat jede Frau das Recht, ihr Ge-webe und ihre Oozyten in ein anderes Land zu transportieren, da es sich um ihr Eigentum handelt. Ob dieses rechtliche Schlupf-loch bei einem „Social-freezing“-Programm beworben und genutzt werden darf, ist jedoch fraglich.

In Deutschland dürfen Ovargewebe und Oozyten auch bei einer nicht-medizinischen Indikationen unbefristet gelagert werden, in Österreich ist das „Social freezing“ verboten.

■ Ethische Überlegungen

Die ethische Dimension von „Social freezing“ ist zweifelsohne komplex und mehrschichtig. Ethiker sehen die Autonomie der Frau als ein wesentliches Gut an, aufgrund dessen sie selbst entscheiden kann, ob sie Oozyten konservieren möchte oder nicht [9]. Dieses Argument wurde auch schon bei der Einfüh-rung der Pille und der künstlichen Befruchtung von Befürwor-tern genutzt. Letztlich ist die Anlage einer Fertilitätsreserve nur eine weitere Maßnahme zur Kontrolle der Fortpflanzung. Da die Pille und die IVF inzwischen aus ethischer Sicht weitgehend akzeptiert sind, wäre es ein Widerspruch, das „Social freezing“ pauschal als ethisch nicht zulässig zu verurteilen.

Vermutlich wäre die Diskussion einfacher zu führen, wenn die Fertilitätsreserve im Zeitfenster der natürlichen Fertilität, d. h. im Alter von maximal 45 Jahren genutzt würde. Wenn dadurch sogar eine anonyme Oozytenspende verhindert werden könnte, die ebenso eine ethisch schwierige Situation darstellt, so wäre viel gewonnen.

Heikel sind aber sicherlich die Extremformen, die sich aus einem „Social freezing“ ergeben können, da Schwangerschaften auch in einem Alter jenseits der biologischen Grenze mög-lich werden. Schwangerschaften in einem hohen Alter gefährden nicht nur die Mutter, sondern auch das ungeborene (ungefragte) Kind.

■ Alter und späterer Transfer

Ein wesentliches Problem der Anlage einer Fertilitätsreserve ist die Möglichkeit der Generierung einer Schwangerschaft im höheren Alter. Mit dieser Problematik sind die Geburtshelfer bereits durch die zunehmende Anzahl von Oozytenspenden konfrontiert. Viele Zentren, insbesondere in Spanien, limitieren das mütterliche Alter für eine Oozytenspende auf 50 Jahre. In anderen Ländern wird aber selbst diese schon hohe Altersgrenze noch überschritten. In der unten dargestellten Selbstverpflich-tung von 85 Kinderwunschzentren wird als oberste Grenze 49 Jahre angegeben. Letztlich ist aber nicht auszuschließen, dass eine Patientin trotz der Unterzeichnung eines Vertrages, wel-cher einen Transfer bis maximal 49 Jahre beinhaltet, die He-

rausgabe ihrer Oozyten rechtlich erzwingt, um diese später in einem höheren Alter in einem anderen Land zu verwenden.

Vor dem Hintergrund, dass bei einer Schwangerschaft mit 50 Jahren das Risiko für Gestationsdiabetes 6× und für Präeklamp-sie 4× höher als mit 20–30 Jahren ist [10], ist diese Möglic-keit nicht unproblematisch, wird aber wahrscheinlich rechtlich nicht definitiv kontrolliert werden können.

■ FertiPROTEKT-Empfehlungen

Da es keinerlei Richtlinien zum „Social freezing“ gibt, hat sich das Netzwerk *FertiPROTEKT* (www.fertiprotekt.com), wel-ches ca. 85 Zentren in Deutschland, Österreich und z. T. der Schweiz erfasst und sich mit der Koordination und Optimie-rung fertilitätskonservierender Maßnahmen im deutschsprachi-gen Raum befasst, auch diesem Thema angenommen. Ziel war eine Selbstverpflichtung der *FertiPROTEKT*-Zentren und der Aufbau eines Registers, um die gegenwärtige Diskussion nicht auf hypothetischen Annahmen, sondern auf der Ebene von re-alen Registerdaten führen zu können.

Im Folgenden werden Auszüge aus der Stellungnahme zur Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen bei nicht-medizi-nischen Indikationen dargestellt, die im März 2012 beim Jah-restreffen von *FertiPROTEKT* von allen 85 Zentren mit einer Gegenstimme angenommen wurden:

1. Die zum Zeitpunkt der Kryokonservierung volljährige Pa-tientin muss individuell beraten und über die höheren Er-folgsaussichten im Alter < 35 Jahre informiert werden.
2. Die individuellen Voraussetzungen der Patientin (z. B. auf-grund des Anti-Müller-Hormon- [AMH-] Wertes) sollten in einem oder mehreren Stimulations-/Punktionszyklen die Möglichkeit der Gewinnung von insgesamt mindestens 10 (besser > 15) Eizellen erwarten lassen.
3. Zur Stimulation sollte ein Protokoll mit geringem Überstimu-lationsrisiko angewendet werden (z. B. Antagonistenproto-koll mit einem GnRH-Agonisten zur Ovulationsinduktion).
4. Es muss ein etabliertes und speziell zur Kryokonservierung von Oozyten geeignetes Einfrierverfahren verwendet wer-den. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand führt die Vitrifi-kation zu besseren Erfolgsraten als das „Slow freezing“.
5. Voraussetzungen für die Durchführung der Vitrifikation sind eine ausreichende Erfahrung mit dieser Technik und das Wissen um die Besonderheiten bei der Vitrifikation von unbefruchteten Eizellen. Bei Anwendung der langsamen Kryokonservierung müssen entsprechend geeignete Ein-frierlösungen für Oozyten sowie adaptierte Einfrierproto-kolle verwendet werden.
6. Die Patientin muss über die mit dem Alter zunehmenden Schwangerschaftsrisiken aufgeklärt werden. Ein Transfer ab dem 50. Lebensjahr sollte vermieden werden. Die Schwangerschaftsbetreuung ist dem individuellen Risiko anzupassen.
7. Eine Kryokonservierung von Oozyten ohne medizinische Indikation muss auf speziellen Dokumentationsbögen in einem Register von *FertiPROTEKT* erfasst werden, um langfristig wichtige Daten zur Komplikations- und Erfolgs-rate zu rekrutieren. Die Namen der beteiligten Zentren werden auf der Homepage von *FertiPROTEKT* aufgeführt.

Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Die Fortschritte der Reproduktionsbiologie und -medizin eröffnen inzwischen die Möglichkeit der Anlage einer Fertilitätsreserve, auch aus nicht-medizinischer Indikation („Social freezing“). Technisch möglich ist die Kryokonservierung fertilisierter und unfertilisierter Oozyten. Auch die Kryokonservierung von Ovargewebe ist eine Option. Die Chancen, mit diesen Maßnahmen später eine Schwangerschaft zu erzielen, sind schwer abschätzbar, dürften aber zwischen 30 und 60 % liegen, wenn diese mit ≤ 35 Jahren bei einer guten Ovarreserve durchgeführt werden. Die ethische Dimension dieser Maßnahmen ist komplex. Ethiker betonen das Recht der Frau auf Autonomie, Geburtshelfer warnen vor Schwangerschaften im höheren Alter mit Risiken für Mutter und Kind. Das Netzwerk *FertiPROTEKT* (www.fertiprotekt.com) versucht, mit Empfehlungen, einer Selbstverpflichtung der 85 Mitgliedszentren und der Anlage eines Registers die Anwendung dieser Maßnahmen zu steuern.

Sollte die Möglichkeit der Anlage einer Fertilitätsreserve in Anspruch genommen werden wollen, so sollte dies nur durch ein Zentrum erfolgen, das die erforderlichen Techniken erfolgreich etabliert hat. Adressen durchführender Zentren können auf der Website von *FertiPROTEKT* abgerufen werden. Grundsätzlich ist aber eine Schwangerschaft in jüngeren Jahren weiterhin die ethisch und medizinisch beste Wahl. Die Anlage einer Fertilitätsreserve sollte nur mit Zurückhaltung empfohlen und auf keinem Fall aktiv beworben werden.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 427–35.
2. Zhang J, Chang L, Sone Y, et al. Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. Reprod Biomed Online 2010; 21: 485–95.
3. Donnez J, Silber S, Anderesen CY, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. Ann Med 2011; 43: 437–50.
4. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka MS, et al. Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 651–6.
5. Rienzi L, Romano S, Albricci L, et al. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. Hum Reprod 2010; 25: 66–73.
6. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. Reprod Biomed Online 2009; 18: 769–76.
7. Bertelsmann H, de Carvalho Gomes H, Mund M, et al. The risk of malformation following assisted reproduction. Dtsch Arztebl Int 2008; 105: 11–7.
8. Garrido N, Bellver J, Remohí J, et al. Cumulative live-birth rates per total number of embryos needed to reach newborn in consecutive in vitro fertilization (IVF) cycles: a new approach to measuring the likelihood of IVF success. Fertil Steril 2011; 96: 40–6.
9. ESHRE Task Force on Ethics and Law, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. Hum Reprod 2012; 27: 1231–7.
10. Chibber R. Child-bearing beyond age 50: pregnancy outcome in 59 cases "a concern?". Arch Gynecol Obstet 2005; 271: 189–94.

Prof. Dr. Michael von Wolff

Leiter der Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitäts-Frauenklinik Bern. Studium und Ausbildung in Aachen, München, Heidelberg, London und New York. Initiator und Koordinator des deutsch-österreich-schweizerischen Netzwerks für fertilitäts-erhaltende Maßnahmen vor zytotoxischen Therapien FertiPROTEKT und der ESHRE Task Force „Fertility preservation“.



Frakturinzidenzen und deren Komplikationen bei hochbetagten Frauen und Männern

H.-C. Schober, K. Bäßgen, V. Rattey, S. Radmer, R. Andresen, T. Westphal, P. Haar, T. Mittlmeier

Kurzfassung: Ziel der Arbeit: Ermittlung der Inzidenzen osteoporosetypischer Frakturen und deren Komplikationen in einer definierten Population prospektiv und unmittelbar.

Patienten und Methoden: Über den Zeitraum eines Jahres wurden Radius-, Femur-, Humerus- und klinische Wirbelkörperfrakturen der Bevölkerung Rostocks (200.413 Einwohner) und deren Komplikationen erfasst.

Ergebnisse: 979 Frakturen wurden gefunden. Bereits im Alter von 50 Jahren steigt bei Frauen die Zahl der Radiusfrakturen (Gesamtzahl: 395, Inzidenz: 197,1/100.000) signifikant an. Die Inzidenzen der Femur- und Humerusfrakturen entwickeln sich jenseits des 75. Lebensjahres exponentiell und gehen mit einer hohen Komplikationsrate einher. Frauen erleiden deutlich mehr internistische Komplikationen. Im Vordergrund stehen transfusionspflichtige Anämien und Harnwegsinfektionen. Männer sterben häufiger bei höheren Raten an Pneumonien und hirnorganischem Psychosyndrom. Männer erleiden gleichfalls mehr chirurgische Komplikationen.

Konklusionen: Radiusfrakturen könnten Sentinelfrakturen der Osteoporose sein. Da internisti-

sche Komplikationen, besonders Anämie und Pneumonie, häufig und schwerwiegend sind, erscheint die Einbeziehung eines Internisten in die Betreuung dieser Komplikationen besonders bei Patienten > 75 Jahre angemessen.

Schlüsselwörter: Femurfrakturen, Humerusfrakturen, Radiusfrakturen, Frakturinzidenz, Osteoporose, Komplikationen

Abstract: Fracture Incidence and Fracture-Associated Complications in Elderly Men and Women. Purpose: The aim of the present study was to prospectively register 4 types of fractures in an urban population. Treatment procedures, duration of hospital stay, the type of discharge, and potential complications were recorded.

Methods: An urban population of 200,413 residents was investigated prospectively with regard to osteoporosis-associated fractures over a period of 12 months. All fractures were recorded and confirmed on radiographs.

Results: A total of 979 fractures occurred during the period of investigation. The most com-

mon type was distal radius fracture (395; 197.1 per 100,000). Significant increases in fracture rates of women were noted after the age of 50 years. There was a significant increase in the frequency of femoral and humerus fractures from the age of 75 years. The most common complications after treatment of proximal femoral fractures were anaemia requiring transfusion (women 47.6 %; men 26.6 %), urinary tract infection (9.7 % of women; 1.6 % of men), and pneumonia (4.1 % of women; 10.9 % of men). Men are more likely to suffer from surgical complications.

Conclusions: Radius fractures might act as sentinel fractures. The high frequency of fractures in the age group older than 75 with a growing number of complications is of paramount importance. This age group, which is prone to frailty, must be given special attention. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (1): 19–22.**

Key words: humerus fractures, femur fractures, radius fractures, fracture incidence, osteoporosis, complications

Einleitung

30 % der Frauen jenseits des 50. Lebensjahres erleiden Frakturen, die einer Osteoporose zugeordnet werden können [1]. Bei 32,68 Millionen Einwohnern jenseits des 50. Lebensjahres in Deutschland und davon 19,3 Millionen Frauen [2] würde dies 5,79 Millionen Frakturen bedeuten. Eine absolute und relative Zunahme der älteren Menschen in Deutschland von 3,834 Millionen der > 50-Jährigen von 1995–2008 zeigt die Größe des Problems. Wesentliche osteoporosetypische Frakturen sind Radius-, Wirbelkörper-, Femur- und Humerusfrakturen [3]. Sie treten meist in höherem Alter und damit in einer Population mit hoher Morbidität auf. Folgen derartiger Brüche sind häufig Immobilisation, dauerhafte Pflege und eine erhöhte Sterberate [4, 5]. Zu diesen Problemen tragen die Komplikationen nach einer Fraktur wesentlich bei [4–6].

Ziel unserer Studie war es, das Frakturverhalten bei Frauen und Männern zu vergleichen, zu untersuchen, ob frühzeitige „Warnfrakturen“ nachweisbar sind, und Differenzen bei den internistischen und chirurgischen Komplikationen nach der Versorgung solcher Frakturen zu ermitteln.

Eingelangt am 3. Juli 2012; angenommen am 29. August 2012

Aus der Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Südstadt Rostock, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. Hans-Christof Schober, Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Südstadt Rostock, D-18059 Rostock, Südring 81; E-Mail: hans-christof.schober@klinikumsued-rostock.de

Patienten und Methodik

Patientenpopulation

Rostock ist eine mittelgroße Stadt an der Ostsee mit 200.413 Einwohnern. Im Untersuchungszeitraum betrug die Zahl der > 50-jährigen Frauen 45.453. Die Alters- und Geschlechterverteilung wurde dem Einwohnermeldeamt entnommen (Tab. 1).

Auswahlverfahren

In der Stadt Rostock gibt es 2 unfallchirurgische Kliniken mit Notfallambulanzen und 16 chirurgische Praxen. Alle diese Einrichtungen waren an der Studie beteiligt.

Über den Zeitraum eines Jahres (Oktober 2008 bis Oktober 2009) wurden in der gesamten Bevölkerung der Hansestadt

Tabelle 1: Alters- und Geschlechterverteilung der Rostocker Bevölkerung

Altersgruppen	Männer	Frauen
0–20	14.594	14.029
20–30	18.248	17.294
30–40	12.688	10.580
40–45	8141	7215
45–50	8054	7429
50–55	7252	7210
55–60	6210	6491
60–70	12.021	14.269
70–80	9052	11.931
80–90	1970	4835
≥ 90	136	717

Tabelle 2: Zahlen der Frakturen nach der Alters- und Geschlechterverteilung der Stadt Rostock

Art der Fraktur	Gesamt	Männlich	Entspr. %	Weiblich	Entspr. %	Ratio M:F
Humerus	190	63	33 %	127	67 %	1:2,02
Radius	395	102	26 %	293	74 %	1:2,87
Femur	242	80	33 %	162	67 %	1:2,03
Wirbelkörper	152	43	28 %	109	72 %	1:2,53
Gesamt	979	288	29 %	691	71 %	1:2,4

Rostock die folgenden Frakturen erfasst: proximaler Humerus, distaler Radius, proximaler Femur und klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur (akuter Rückenschmerz, Vorstellung beim Arzt, röntgenologische Wirbelkörperfraktur).

Dabei wurden Patienten jeden Alters, Geschlechts und ethnischer Herkunft in die Zählung aufgenommen, solange sie eine der gesuchten Frakturen erlitten hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Wohnort nicht in Rostock lag, sowie Diagnosen, die bei der Auswertung der ärztlichen Unterlagen nicht den gesuchten Frakturen entsprachen.

Alle Frakturen wurden röntgenologisch gesichert. Die Ermittlung der Frakturen erfolgte unmittelbar, das heißt zeitgleich vor Ort. Registriert wurden die Art der Fraktur sowie Alter und Geschlecht der Patienten. Auch Behandlungsverfahren, Liegedauer, Entlassungsart und eventuelle Komplikationen wurden ermittelt. Jede Fraktur wurde anhand des Röntgenbildes, Operationsberichtes und Arztbriefes auf ihre Lokalisation geprüft. Durch Namensvergleiche wurden Mehrfachnennungen ausgeschlossen.

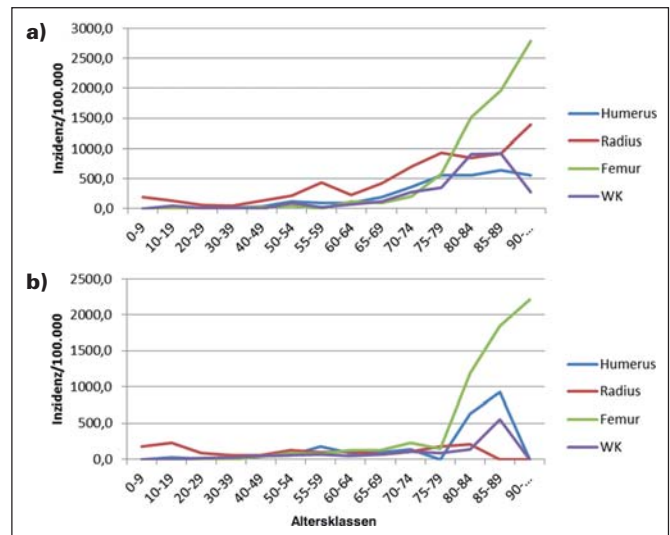
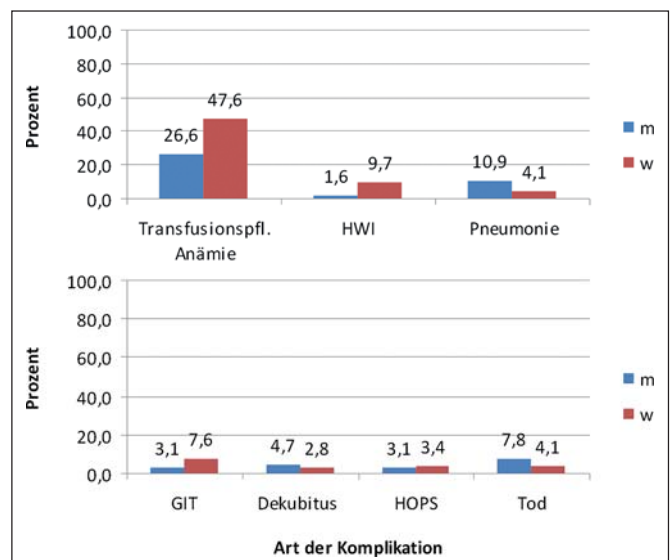
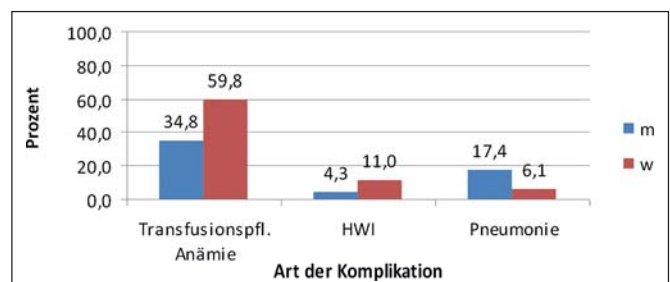
In den Kliniken und Praxen wurden die internistischen und chirurgischen Komplikationen bei und nach Versorgung der Knochenbrüche erfasst.

Ergebnisse

Im Verlauf eines Jahres wurden 979 Frakturen festgestellt. Am häufigsten vertreten waren Radiusfrakturen in 395 Fällen (197,1 per 100.000), gefolgt von 242 Schenkelhalsfrakturen (120,8 per 100.000) und 190 Humeruskopfbrüche (94,8 per 100.000). Klinische Wirbelkörperfrakturen fanden sich in 152 Fällen (75,8 per 100.000; Tab. 2).

71 % aller Frakturen traten bei Frauen auf. In der Population der > 45-Jährigen betrug das Verhältnis Frauen:Männer bei Radiusfrakturen 5,7:1. Der Anstieg dieser Frakturen ist zweigipfelig: ein signifikanter Anstieg nach dem 50. Lebensjahr ($p < 0,01$) und ein 2. Gipfel nach dem 70. Lebensjahr ($p < 0,01$). Die 70–79 Jahre alten Frauen haben eine 6,4-fach höhere Radiusfrakturinzidenz als die 40–49-jährigen. Bei Männern findet sich kein Anstieg der Frakturinzidenz bei Radiusfrakturen.

Abbildung 1 beschreibt die Inzidenzverläufe der Frakturen in Abhängigkeit vom Alter. Abbildung 1b zeigt, dass ein Anstieg der Schenkelhalsfrakturen bei Frauen erst jenseits des 65. Lebensjahres ($p < 0,01$) auftritt, bei Männern erst jenseits der 75 ($p < 0,01$). Die Inzidenz bei den Frauen steigt weiter an und liegt um das 90. Lebensjahr 28,5-fach höher als zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr.


Abbildung 1: Altersbezogene Frakturinzidenzen im Vergleich bei (a) Frauen und (b) Männern.

Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung von Komplikationen bei Femurfrakturen; m: männlich (in Blau), w: weiblich (in Rot), HWI: Harnwegsinfekt, HOPS: hirnorganisches Psychosyndrom.

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung von Komplikationen bei Femurfrakturen bei Patienten > 80 Jahre.

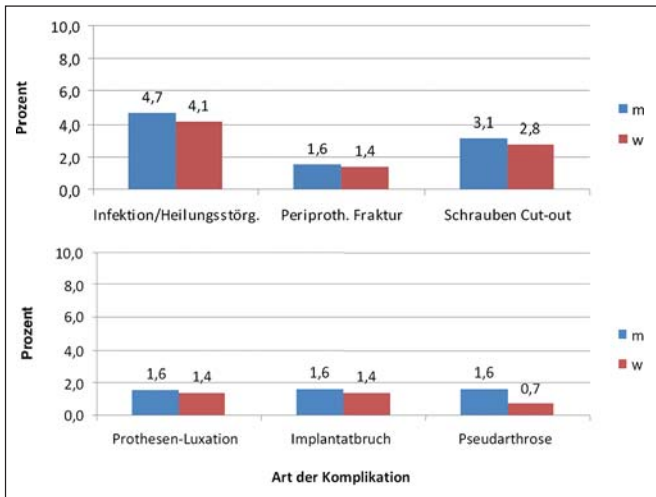


Abbildung 4: OP-spezifische Komplikationen bei der Versorgung proximaler Femurfrakturen; m: männlich (in Blau), w: weiblich (in Rot).

67 % der Oberarmfrakturen traten bei Frauen auf. Die Inzidenz stieg bis zum 80. Lebensjahr und blieb dann konstant. Bei Männern wurde ein signifikanter Anstieg der proximalen Oberarmfrakturen erst bei > 80-Jährigen gefunden ($p < 0,01$), dieser war dann sogar höher als bei den Frauen.

Abbildung 2 zeigt die häufigsten internistischen Komplikationen nach dem Ereignis einer Femurfraktur im Untersuchungszeitraum. Transfusionspflichtige Anämien und Harnwegsinfektionen waren hier bei Frauen ($p < 0,01$) und Pneumonien bei Männern ($p < 0,05$) signifikant häufiger. Besonders auffällig werden diese Befunde bei Hochbetagten.

Abbildung 3 verdeutlicht die Häufigkeit von Komplikationen bei hochbetagten Patienten. Die operationsbedingten Komplikationen waren nicht sehr häufig und entsprachen Angaben aus der Literatur. Wundheilungsstörungen und Infektionen werden am häufigsten beschrieben. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden hier nicht gefunden.

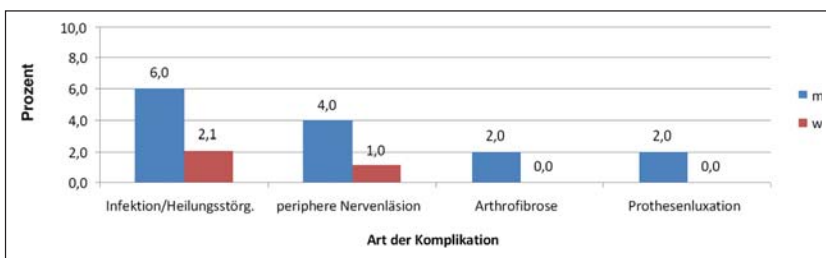


Abbildung 6: OP-spezifische Komplikationen bei der Versorgung proximaler Humerusfrakturen; m: männlich (in Blau), w: weiblich (in Rot).

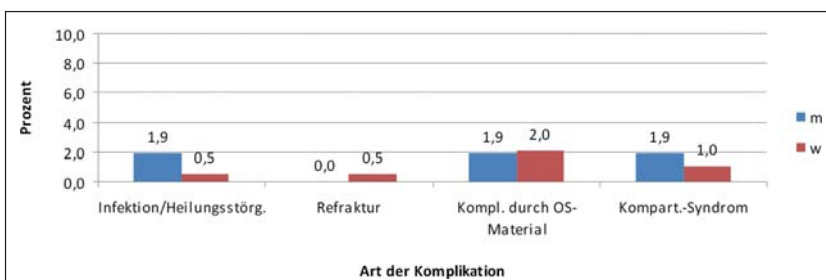


Abbildung 8: OP-spezifische Komplikationen bei der Versorgung distaler Radiusfrakturen; m: männlich (in Blau), w: weiblich (in Rot).

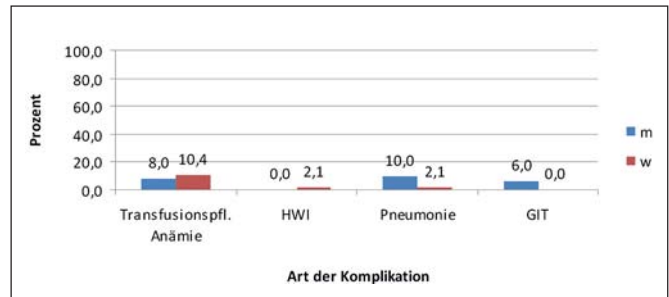


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Komplikationen bei Humerusfrakturen; m: männlich (in Blau), w: weiblich (in Rot).

Abbildung 4 zeigt die Häufigkeiten von chirurgischen Komplikationen bei Femurfrakturen.

Bei Humerusfrakturen fand sich nur noch etwa $\frac{1}{3}$ der Komplikationshäufigkeit internistischer Erkrankungen wie bei Femurfrakturen (vgl. Abb. 2 und 5). Dennoch erleiden ca. 10 % der Patienten schwerwiegende zusätzliche Erkrankungen. Abbildung 5 zeigt die Häufigkeit internistischer Komplikationen bei Humerusfrakturen.

Auch bei Humerusfrakturen dominierten bezüglich der peri/postoperativen Komplikationen Infektionen und Heilungsstörungen (Abb. 6). Die periphere Nervenläsion ist gefürchtet und trat bei der Versorgung der Humerusfrakturen bei 4 % der männlichen und 1 % der weiblichen Patienten auf. Abbildung 6 zeigt die operationsspezifischen Komplikationen bei der Versorgung der Humerusfrakturen.

Radiusfrakturen wurden in der Mehrzahl der Fälle operiert (70 % bei Männern, 76 % bei Frauen). Abbildung 7 zeigt die Versorgungsweise bei Radiusfrakturen bei Männern und Frauen.

Der Prozentsatz chirurgischer Komplikationen überstieg 2 % nicht. Abbildung 8 zeigt die operationsspezifischen Komplikationen bei der Operation von Radiusfrakturen.

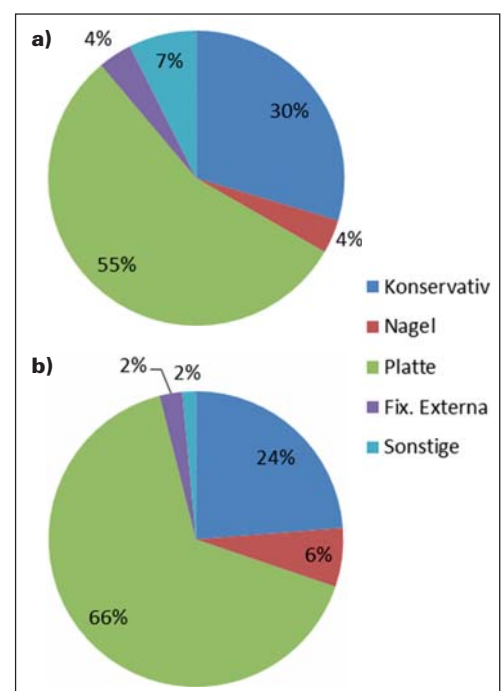


Abbildung 7: Art der Versorgung der distalen Radiusfraktur bei (a) Männern und (b) Frauen.

Die in der Literatur verfügbaren Sterberaten nach Femurfrakturen in Krankenhäusern sind in verschiedenen Ländern und erfassten Zeiträumen unterschiedlich und wohl nicht vergleichbar:

- 2,6 % in Deutschland
- 2,3 % bei Frauen in den USA
- 13,9 % (1980) bei Frauen in Norwegen (2011: 9,5 %)
- 6,27 % in Rostock

■ Limitationen

Die Komplikationen wurden zunächst nicht nach Eingriffen aufgeschlüsselt. Einzelne Patienten hatten mehrere Komplikationen. Die Diagnosestellung auch der internistischen Komplikationen erfolgte durch den Unfallchirurgen/Orthopäden. Bisher wurden die Komplikationen nicht mit der Sterberate assoziiert.

■ Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass Femur- und Humerusfrakturen, die die Lebensqualität und Lebenserwartung erheblich beeinträchtigen, bei Frauen in höherem Alter exponentiell ansteigen. Untersuchungs- und Behandlungsstrategien der Osteoporose müssen diesem Sachverhalt Rechnung tragen. Radiusfrakturen steigen bei Frauen > 45 Jahre signifikant an und können so als „Wächterfraktur“ für eine Osteoporose gelten. Zu untersuchen wäre, ob Frauen, die früh eine Radiusfraktur erleiden, später weitere Frakturen entwickeln. Frühere Frakturen sind Risikofaktoren für eine Femurfraktur [7]. Warum bereits bei Frauen im Alter von 50 Jahren signifikant mehr Radiusfrakturen auftreten, muss noch geklärt werden. Unterschiede in der Frakturhäufigkeit bei Frauen und Männern sind beschrieben. Die Differenzierung innerhalb der Frakturlokalisationen wird dargestellt. Die hohe Übereinstimmung mit den Femurfrakturzahlen anderer deutscher Studien [8–10] belegt die Validität der Studie. Neu sind die hohen Zahlen der Radius- und proximalen Humerusfrakturen, die somit besondere Aufmerksamkeit verlangen.

Für den Anstieg der Radius- und Humerusfrakturen könnte eine mögliche Erklärung ein unterschiedlicher Abbau von trabekulären und kortikalen Strukturen im Altersgang und bei Männern und Frauen sein [11]. Möglicherweise sind Radius und Humerus Strukturen mit relativ frühem Abbau beider Knochenkompartimente. Die hohen Inzidenzraten der anderen peripheren Frakturen im Vergleich zu den Wirbelkörperfrakturen legen eine solche Annahme nahe. Lokale und generalisierte muskuläre Abbauvorgänge und damit einhergehende koordinative Störungen sind als Risikofaktoren identifiziert [6].

Unmittelbare Komplikationen während und nach der Behandlung der Frakturen sind nur selten und in der Regel auf eine Komplikation beschränkt beschrieben.

In unserer Studie sterben Männer eher an den Folgen der Frakturen als Frauen [12–14]. Das höhere Alter bei Fraktüreintritt und die höhere Pneumonierate könnten eine Ursache sein [15]. Die Häufung der Harnwegsinfekte bei Frauen erklärt sich aus

der Anatomie, nicht jedoch die höhere Zahl der transfusionspflichtigen Anämien. Eine Anämie als Komplikation bei Femurfrakturen ist nicht selten und mit hoher Mortalität vergesellschaftet [12]. Ergebnis unserer Untersuchungen kann aber eine besondere Beachtung dieser Ergebnisse im klinischen Alltag sein.

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Besonders bei Patienten im höheren Alter ereignen sich häufiger Komplikationen, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Für hochbetagte Patienten mit schwerwiegenden Frakturen ist daher eine internistische Begleitung anzuraten.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Bauer E, Peters KM. Primäre Osteoporose. Dtsch Ärzteblatt 2008; 105: 573–82.
2. Statistisches Bundesamt. <http://www.destatis.de>
3. Melton LJ 3rd, Thamer M, Ray NF, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res 1997; 12: 16–23.
4. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, et al. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. Osteoporos Int 2009; 20: 1633–50.
5. Endres HG, Dasch B, Lungenhausen M, et al. Patients with femoral or distal forearm fracture in Germany: a prospective observational study on health care situation and outcome. BMC Public Health 2006; 6: 87.
6. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al.; for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62: 744–51.
7. Talsnes O, Hjeltnest F, Dahl OE, et al. Clinical and biochemical prediction of early fatal outcome following hip fracture in the elderly. Int Orthop 2011; 35: 903–7.
8. Häussler B, Gothe H, Göl D, et al. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany – the BoneEVA Study. Osteoporos Int 2007; 18: 77–84.
9. Icks A, Haastert B, Wildner M, et al. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995–2004: a population-based study. Osteoporos Int 2008; 19: 1139–45.
10. Lohmann R, Frerichmann U, Stöckle U, et al. Proximale Femurfrakturen im Alter. Unfallchirurg 2007; 110: 603–9.
11. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. Lancet 2010; 375: 1729–36.
12. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, et al. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. J Orthop Trauma 2004; 18: 369–74.
13. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H, et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. Arch Intern Med 2002; 162: 2053–7.
14. Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, et al. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older: a population-based study. BMC Musculoskelet Disord 2011; 12: 105.
15. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, et al. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comorbidities, comorbidity and survival. Age Ageing 2010; 39: 203–9.

PD Dr. Hans-Christof Schober

Studium in Greifswald. Ausbildung zum Internisten an der Universität Rostock. Subspezialisierungen: Endokrinologie, Diabetologie DDG und Ernährungsmedizin. Osteologische Tätigkeit und Forschung seit 1984. 1990 Arbeit am Henry Ford Hospital in Detroit (A. Michael Parfitt). Derzeit Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I am Klinikum Südstadt Rostock.



Isoflavone und Soja haben keine Wirkung auf die Knochendichte

P. Burckhardt

Kurzfassung: Isoflavone sind eine Untergruppe von östrogenähnlichen Pflanzensteroiden, welche sich vor allem in Sojaprodukten finden. Es wird ihnen eine östrogenähnliche, knochenschützende Wirkung zugeschrieben. Aber die genaue Analyse der wissenschaftlichen Literatur ergibt, dass abgesehen von den Tierversuchen nur wenige klinische Versuche mit diesen Substanzen als kontrollierte, randomisierte Studien durchgeführt worden sind. Dabei wurden positive Teilresultate hochgespielt. Wissenschaftliche Metaanalysen dieser Versuche kamen eindeutig zum Schluss, dass Soja und Isoflavone keine Wirkung auf die Knochendichte aufzeigen. Es hat sich aber ergeben, dass Equol, das von bestimmten Bakterien im Darm aus dem Isoflavon Daidzein gebildet wird, die Substanz ist, welche am meisten mit den Östrogen-Rezeptoren beta bindet, und dass nur ca. 30 % der Frauen zur Equol-Bildung befähigt sind, in Asien aber 50 %. Deswegen wurden auch mit Equol klinische Versuche durchgeführt, und zwar bei Frauen, die kein Equol bilden konnten. Aber wiederum blieben die Resultate negativ bezüglich einer Wirkung auf die Knochendichte. Es muss daher geschlossen werden, dass Isoflavone und Equol in der Prävention und Therapie der Osteoporose wirkungslos sind.

Schlüsselwörter: Isoflavone, Soja, Knochendichte

Abstract: Isoflavones and Soy Have No Effect on Bone Density. Isoflavones are part of phytoestrogens, which can be found in several food items, especially in soy beans. They have some estrogen-like effects, including some in-

hibitory action on bone resorption. But detailed analysis of the scientific literature reveals that beside animal experiments, there are a few randomized controlled clinical studies in which the few partially positive results were overinterpreted. The meta-analysis of these studies shows that soy and isoflavones have no effect on bone density. But it has been found that the substance with the strongest binding to estrogen receptors beta is equol, which is formed from daidzein, the major isoflavone, by intestinal bacilli, but only in about 30 % of the women, in Asia in 50 %. For this reason, equol has also been tested, especially in women unable to form equol. But again, the results concerning bone density remained negative. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (1): 23–5.**

Key words: isoflavones, soy, bone density

■ Einleitung

Phytoöstrogene sind Pflanzensteroiden mit schwacher Östrogenwirkung. Deswegen wird auch angenommen, dass sie eine günstige Wirkung auf den Knochen haben könnten. Praktisch alle Pflanzen weisen kleine Mengen von Phytoöstrogenen auf. Sie sollen beim Menschen verschiedene Wirkungen haben, wie z. B. die Verminderung von menopausalen Hitzewellen, von Mammakarzinom, von Prostatakarzinom und auch von Osteoporose, indem sie Knochenresorption vermindern sollen, so wie Östrogen. Diese Wirkung wurde besonders von den Isoflavonen erwartet, einer häufig auftretenden Unterklasse von Phytoöstrogenen. Isoflavone sollen auch positiv auf OPG, Kalzium-Absorption und Vitamin D sowie negativ auf die resorptionsstimulierenden Faktoren RANKL, TNF- α , IL-1 und IL-6 wirken, wobei diese Wirkungen vor allem im Tierversuch nachgewiesen worden sind [1]. Auch wenn diese Östrogenwirkung beim Menschen relativ schwach ist, so könnte doch bei jahrelanger Einnahme mit der Nahrung ein Effekt erhofft werden. In der Tat gehen Isoflavone mit Östrogen-Rezeptoren wegen der Verwandtschaft ihrer molekularen Steroidstruktur eine Bindung ein.

Es gibt unzählige Arten von Flavonoiden (der Überbegriff dieser Substanzen): die Flavonoide, die Flavone, die Anthocyanidine, die Nicoflavonoide und schließlich die Isoflavonoide (Phytoöstrogene, Isoflavone und Isoflavane). Davon finden sich viele in Nährstoffen. Die Einnahme mit der Nahrung von mehreren solcher Substanzen konnte in signifikanter Korrelation

mit der Knochendichte der Wirbelsäule und – etwas weniger häufig – mit derjenigen des Schenkelhalses gebracht werden [2]. Allerdings stellt in dieser schottischen Studie das im Tee enthaltene Flavonol den Hauptteil der Flavonoide dar, was für eine mitteleuropäische Ernährung nicht kennzeichnend ist. Flavonoide findet man aber auch in vielen anderen Pflanzen, hauptsächlich in Sojabohnen. Sojabohnen sind zudem ein wertvolles Nahrungsmittel; 100 g enthalten 446 Kilokalorien, 36,5 g Protein, 19,9 g Fett und 277 mg Kalzium. Dieser relativ hohe Gehalt an Protein und Kalzium weist Soja einen hohen Stellenwert in der knochenfreundlichen Ernährung zu, unabhängig von der Frage, ob ihr Gehalt an Phytoöstrogenen einen zusätzlichen Nutzen bringt. Der Gehalt von Isoflavonen in Sojaprodukten ist variabel: Pro 100 g Sojaprodukt finden sich 130–198 mg Isoflavon in Sojamehl, 128 mg in gerösteten Sojabohnen, 94 mg in gekochten Sojabohnen, 22–30 mg in Tofu und 20 mg in 2,5 dl Sojagetränken. Die große Verfügbarkeit von Isoflavonen hat in den vergangenen Jahren zu ansteigendem Interesse geführt; so ist auch die Anzahl von wissenschaftlichen Publikationen über diese Substanzen in den vergangenen Jahren auf ungefähr 2000 gestiegen (PubMed).

Was die Knochenwirkung von Isoflavonen angeht, wird hier vorerst von Tierexperimenten abgesehen, die den Bedingungen der menschlichen Ernährung und Einnahme von Supplementen ferne stehen. Danach muss unterschieden werden zwischen klinischen Studien, die sich darauf beschränken, eine Wirkung auf den Knochenstoffwechsel nachzuweisen, und dementsprechend von kurzer Dauer sein können, und denjenigen, welche eine Wirkung auf die Knochendichte nachweisen wollen und den Kliniker interessieren. Was eine Wirkung auf die Knochendichte betrifft, finden sich in der Literatur einige positive, viele fraglich positive und vor allem viele negative Studien. Die positiven und fraglich positiven Studien haben einen erheblichen Markt angekurbelt. Zum großen Angebot von

Eingelangt am 10. Juli 2012; angenommen am 12. Juli 2012

Aus der Klinik Hirslanden/Bois Cerf, Lausanne, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Peter Burckhardt, Klinik Hirslanden/Bois Cerf, CH-1009 Lausanne, Avenue d'Ouchy 31; E-Mail: p_burckhardt@bluewin.ch

Sojaprodukten gesellen sich Präparate mit Isoflavonen als „Nahrungsergänzungsmittel“. Aber der wissenschaftliche Nachweis einer nutzbaren Knochenwirkung fehlt, zumal alle Metaanalysen publizierter Studien zu negativen Schlüssen kommen.

■ So genannte positive Studien

Eine Studie über 3 Jahre, in der 80 oder 120 g Isoflavon zusammen mit Kalzium und Vitamin D an 224 postmenopausale Frauen verabreicht wurden, hat keine Wirkung in Bezug auf die Verminderung der Knochendichte an der Wirbelsäule, am Schenkelhals oder am Gesamtkörper gezeigt. Nur beim proximalen Femur konnte nach Korrektur knapp eine schwache Wirkung errechnet werden [3]. Ein chinesischer doppelblinder Versuch über ein Jahr zeigte keine Wirkung auf die Knochendichte der Wirbelsäule, des Schenkelhalses oder der Hüfte. Nur als eine Untergruppe von Frauen mit tiefem Mineralgehalt (BMC) getrennt berechnet wurde, ergab sich eine Wirkung auf den BMC. Alleine deswegen gestatteten sich die Autoren, im Titel ihrer Publikation eine „günstige Wirkung auf den Knochenverlust“ anzuzeigen [4].

Eine ebenso selektive Wirkung zeigte die doppelblinde Studie über 3 Jahre von Shedd-Wise et al. [5], wo 80 oder 120 mg Isoflavon oder Placebo an 170 postmenopausale Frauen verabreicht wurden. Es konnte keine Wirkung auf die Knochendichte nachgewiesen werden, außer auf den „midshaft femur strength strain index“ im mittleren Bereich des Femur-Schaftes, aber nur mit 80 mg, und auf die „midshaft femoral cortical thickness BMD“, diesmal nur mit 120 mg und nur in Bezug auf die Länge der postmenopausalen Periode – beides hochselektive Befunde ohne bewiesene klinische Bedeutung.

Ebenso von fraglicher Bedeutung ist die Studie von Wong et al. [6], in der 80 oder 120 mg Isoflavon zusammen mit Kalzium und Vitamin D mit Placebo verglichen wurden (über 2 Jahre, bei postmenopausalen Frauen). Es zeigte sich keine Wirkung auf die Knochendichte (BMD), weder an der Wirbelsäule noch am Schenkelhals oder an der Hüfte. Einzig das Absinken der Knochendichte der Wirbelsäule war fast unmerklich geringer als mit Placebo (um ca. 0,07 T-Scores), mit 120 g erst nach 2 Jahren.

Fraglich ist auch die Studie von Wu et al. [7], welche Isoflavon eine just signifikante Wirkung auf die Knochendichte der Hüfte zusprach, nicht aber für den Schenkelhals oder für die Wirbelsäule. Es handelt sich um einen Zufallsbefund, da die Resultate an der Wirbelsäule gegenläufig waren (mehr Verlust mit Isoflavon).

■ Negative Studien

Der Versuch, gewisse Nahrungsmittel mit Isoflavon anzureichern und mit Placebo zu vergleichen, blieb über ein Jahr ohne Einfluss auf die Knochendichte [8]. Eine 2-Jahres-Studie, die sogar vom NIH gesponsert wurde, zeigte schlicht und einfach, dass 200 mg Soja-Isoflavon in Form von Tabletten keinen Einfluss auf den Knochenverlust bei Menopause hatten [9]. Nur in einer Untergruppe (die in der Zusammenfassung nicht einmal

erwähnt wurde) von Frauen mit niedrigem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel (< 20 ng/ml bzw. < 50 nmol/l) führte die Isoflavon-Substitution zu einem um $0,01$ g/cm² verminderten Knochenverlust, ein nicht weiter diskutierter Minimalbefund.

Eine andere 2-Jahres-Studie bei menopausalen Frauen hatte ebenfalls keinen Erfolg mit 80/120 mg Isoflavon und schloss daraus, dass die Behandlung wenigstens nur ein „minimales Risiko“ in sich trug [10]. Ein positiver Knocheneffekt konnte nicht nachgewiesen werden.

Auch der Versuch, ein Derivat als Medikament mit dem Namen Ipriflavin auf den Markt zu bringen, schlug fehl, da eine 3-jährige Studie definitiv keine Wirkung auf die Knochendichte erbrachte [11].

■ Reviews und Metaanalysen

Ein Metaanalyse chinesischer Autoren von 2009 [12] konnte 10 kontrollierte Studien verwerten und analysieren, zeigte aber keine signifikante Wirkung auf die Knochendichte, weder an der Wirbelsäule, noch an der Hüfte, noch am Schenkelhals.

Taku et al. untersuchten 3740 Publikationen auf den Knocheneffekt von Soja-Isoflavonen. Nur wenige Studien waren wissenschaftlich glaubwürdig und statistisch verwertbar. Die meisten waren kurz – unter einem Jahr – und die mittlere Dosis gering mit 56 mg/Tag. Es konnte zwar eine um 18 % stärkere Supprimierung des Knochenresorptionsmarkers, verglichen mit Placebo, nachgewiesen werden, aber die Metaanalyse zeigte keine Wirkung auf die Knochendichte [13].

Eine Metaanalyse von 14 verwertbaren Studien zeigte ebenfalls keinen Knocheneffekt [14]. Die Autoren schlossen mit der Bemerkung, ihre Metaanalyse „suggeriere“, dass Isoflavone keine Wirkung auf den Knochenverlust bei peri- und postmenopausalen Frauen hätten – eine vorsichtiger Formulierung als diejenige von Castelo-Branco et al. aus demselben Jahr [15]. Diese Autoren analysierten auch Tierexperimente, fanden, dass von 737 Studien nur 36 verwertbar waren, und schlossen daraus, dass Isoflavone die Knochenbildung stimulieren und die Knochenresorption hemmen könnten. Aber sobald es um klinische Untersuchungen bei Frauen ging, beklagten die Autoren die „inconsistencies“ in den Studien, fanden jedoch einige Berichte mit positivem Knocheneffekt. Deswegen „suggerierten“ sie eine positive Beziehung zwischen der Einnahme von Isoflavonen und Knochengesundheit.

Die Durchsicht dieser Literatur vermittelt den Eindruck, dass ein Knocheneffekt von Sojabohnen bzw. von Isoflavon beim Menschen an den Haaren herbeigezogen ist.

■ Equol

Die zum Teil positiven Berichte aus Asien und auch die teilweise unerklärlichen individuellen Diskrepanzen führten zur Erkenntnis, dass Equol, ein metabolisches Produkt des hauptsächlichen Isoflavons Daidzein, im Darm von einem Laktobazillus gebildet, eine stärkere biologische Aktivität aufweist als Daidzein,

aber nur von 30 % der Frauen produziert werden kann [16], in Asien von 50 % [17]. In der Tat bindet Equol mehr als andere Isoflavone an Östrogen-Rezeptoren (β) und induziert damit mehr Transkription [18, 19]. Damit könnte erklärt werden, warum nicht alle Frauen gleich auf Isoflavon reagieren und warum aus Asien mehr positive Berichte vorliegen. Aus diesen Gründen wurde versucht, Frauen zu identifizieren, die kein Equol bilden können, um ihnen in einem kontrollierten Versuch Equol zu geben und sie auf die Knochenwirkung zu untersuchen. Das führte zwar zu einer Publikation mit der begeisterten Schlussfolgerung, dass Equol den Verlust an Knochendichte im ganzen Körper vermieden hat [20]. In Wahrheit sank aber nur der Resorptionsmarker ab und die Ganzkörper-Knochendichte verminderte sich nach einem Jahr um $0,78 \text{ g/m}^2$ weniger als in den Kontrollen. An der Knochendichte der Wirbelsäule, der Hüfte und des Schenkelhalses konnte jedoch kein Effekt nachgewiesen werden. Das entkräftete vorherige Berichte, wonach Equol-produzierende Frauen positiv auf Sojamilch reagierten, nicht aber Frauen, die kein Equol produzieren [21].

Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Die sorgfältige und kritische Analyse der Literatur ergibt den Schluss, dass Isoflavone keinen nachweisbaren Effekt auf die Knochendichte ausüben. So haben schon Experten geschrieben: „Obschon westliche Frauen wahrscheinlich weiterhin Soja-Nährstoffe und -Supplemente in ihre Nahrung einschließen werden, zumal diese Produkte immer mehr angeboten werden, so bleiben die publizierten Resultate doch unklar und zeigen keine protektive Wirkung von Soja gegen Knochenverlust“ [22].

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Atmaca A, Kleerekoper M, Bayraktar M, et al. Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2008; 15: 748–57.
- Hardcastle AC, Aucott L, Reid DM, et al. Associations between dietary flavonoid intakes and bone health in a Scottish population. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 941–7.
- Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ, et al. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-yr randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 218–30.
- Chen YM, Ho SC, Lam SS, et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4740–7.
- Shedd-Wise KM, Alekel DL, Hofmann H, et al. The soy isoflavones for reducing bone loss study: 3-yr effects on pQCT

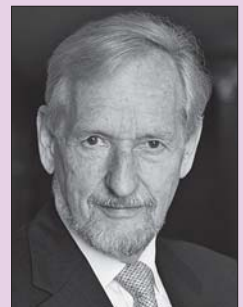
bone mineral density and strength measures in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2011; 14: 47–57.

- Wong WW, Lewis RD, Steinberg FM, et al. Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1433–9.
- Wu J, Oka J, Ezaki J, et al. Possible role of equol status in the effects of isoflavone on bone and fat mass in postmenopausal Japanese women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2007; 14: 866–74.
- Brink E, Coxam V, Robins S, et al.; PHYTOS Investigators. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 761–70.
- Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1363–9.
- Steinberg FM, Murray MJ, Lewis RD, et al. Clinical outcomes of a 2-y soy isoflavone supplementation in menopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 356–67.
- Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al.; Ipriflavone Multicenter European Fracture Study. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1482–8.
- Liu J, Ho SC, Su YX, et al. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009; 44: 948–53.
- Taku K, Melby MK, Kurzer MS, et al. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010; 47: 413–23.
- Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, et al. Soy isoflavones and bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal Western women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 1609–17.
- Castelo-Branco C, Cancelo Hidalgo MJ. Isoflavones: effects on bone health. *Climacteric* 2011; 14: 204–11.
- Lampe JW. Is equol the key to the efficacy of soy foods? *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1664S–1667S.
- Weaver CM, Leggett LL. Equol, via dietary sources or intestinal production, may ameliorate estrogen deficiency-induced bone loss. *J Nutr* 2010; 140: 1377S–1379S.
- Morito K, Hirose T, Kinjo J, et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 351–6.
- Setchell KD, Clerici C, Lephart ED, et al. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1072–9.
- Tousen Y, Ezaki J, Fujii Y, et al. Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2011; 18: 563–74.
- Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen JE, Setchell KD, et al. Soymilk or progesterone for prevention of bone loss – a 2 year randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2004; 43: 246–57.
- Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens and bone health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 546–53.

Prof. Dr. Peter Burckhardt

Geboren 1939 in Basel. Medizinstudium an der Universität Basel, Promotion 1965. Assistenzarzt für Interne Medizin in Niederbipp (1966), Aarau (1967). Danach Laufbahn an der Abteilung für Interne Medizin der Universitätsklinik Lausanne (unterbrochen durch Forschungsaufenthalte am Massachusetts General Hospital, Endocrine Unit 1971–1972 und 1977): ab 1968 als Assistenzarzt für Interne Medizin, ab 1972 als Oberarzt, ab 1978 als Leiter der Endokrinologie. Seit 1982 Professor für Innere Medizin und Departementsvorsteher, 1992–2004 Leiter der Medizinischen Abteilung A, Universitätsklinik Lausanne.

Gründer und eh. Präsident der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose, eh. Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin, Direktionsmitglied der International Osteoporosis Foundation. Mitglied zahlreicher weiterer nationaler und internationaler Gesellschaften. Chefredakteur der Zeitschrift „Osteologie/Osteology“.



News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ Birth Weight and Polycystic Ovary Syndrome in Adult Life: A Register-Based Study on 523,757 Danish Women Born 1973–1991

Mumm H, et al. *Fertil Steril* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To study the association between birth weight and polycystic ovary syndrome (PCOS) in adult life in Danish women born 1973–1991. **Design:** Register study. **Setting:** Data were extracted from the Danish Medical Birth Register and the Danish National Patient Register (NPR). **Patient(s):** All female children born of Danish mothers in Denmark between 1973 and 1991 were included ($n = 523,757$) and followed for a total of 4,739,547 person-years at risk. **Intervention(s):** None. **Main outcome measure(s):** Information on birth weight was extracted from the Danish Medical Birth Register. The cohort was followed up in the NPR for PCOS diagnoses from age 15 years until the end of 2006. Furthermore, information on maternal diabetes diagnoses was extracted from the NPR. **Result(s):** The risk of PCOS was significantly increased in women with birth weight $\geq 4,500$ g (incidence rate ratio, 1.57; 95 % confidence interval 1.21–2.03) compared to women with birth weight 3,000–3,499 g. All women with birth weight $\geq 4,500$ g were born large for gestational age and a birth weight of 4,500 g represented the 98.5th percentile of the birth weights. Women born of mothers diagnosed with diabetes were at increased risk of PCOS. In these women the risk of PCOS increased with decreasing birth weight. **Conclusion(s):** The risk of PCOS was increased in women born with birth weight $\geq 4,500$ g. In women of diabetic mothers we found an increased risk of PCOS, which was inversely related to birth weight.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Diese große dänische registerbasierte Beobachtungsstudie untersucht systematisch über 4,5 Millionen „person-years at risk“. Alle weiblichen Einlingsgeburten der Jahre 1973–1991 in Dänemark wurden inkludiert und das Vorliegen eines PCO-Syndroms sowie der mögliche Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus der Mutter in der Schwangerschaft evaluiert. Dabei zeigte sich, dass in der Gruppe mit einem Geburtsgewicht von > 4500 Gramm (entsprechend der 98,5. Perzentile) das Risiko für die Entwicklung eines PCO-Syndroms (PCOS) im späteren Leben signifikant erhöht war. Ein mütterlicher Diabetes (wobei im Register nicht zwischen Gestationsdiabetes und präexistenter Glukosestoffwechselstörung unterschieden wurde) war ebenfalls mit einem erhöhten PCOS-Risiko assoziiert. Interessanterweise zeigte sich in dieser Gruppe jedoch eine inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Auftreten des Syndroms, mit höherem Risiko für die „small for gestational age“- (SGA-) Gruppe.

Ich finde diese Studie insofern von Interesse, da die Ätiologie und Pathogenese des PCO-Syndroms – trotz des häufigen Auftretens desselben – bis dato noch immer nicht gänzlich geklärt ist, wobei von dem komplexen Zusammenspiel zwischen genetischen, epigenetischen und Umweltfaktoren (insbesondere im frühen Leben des Individuums) ausgegangen wird. Dass dem Geburtsgewicht dabei möglicherweise eine Rolle zukommt, wurde bereits mehrfach postuliert, allerdings insbesondere auch was SGA-Kinder und rasches „catch-up“-Wachstum mit hohen Insulinspiegeln betrifft. Es scheint in der „Früherkennung“ des PCOS zunehmend von Bedeutung, neben der allgemeinen Eigen- und Familienanamnese auch das Geburtsgewicht sowie Glukosestoffwechselstörungen der Mutter zu erheben und „SGA“- sowie „LGA-Frauen“ großzügig der weiteren Abklärung (inkl. oGTT) zuzuführen.

■ The Effect of Body Mass Index on the Outcome of Pregnancy in Women with Recurrent Miscarriage

Lo W, et al. *J Family Community Med* 2012; 19: 167–71.

Abstract

Background: Maternal obesity is associated with menstrual disorders, infertility and sporadic miscarriages. Recurrent miscarriage (RM) affects at least 1 % of couples trying to conceive. In over 50 % of cases, the cause of the loss of pregnancy remains unexplained. The aim of this study was to determine the relationship between maternal Body Mass Index (BMI) and future outcomes of pregnancy in couples with “unexplained” RM. **Methods and results:** All couples referred to the specialist recurrent miscarriage clinic at St. Mary’s Hospital, London, were investigated for an underlying cause. Those with unexplained RM were eligible. Demographic and clinical data were retrieved from a computerised database and medical records. The World Health Organisation (WHO) classification of BMI was used. Univariate analysis demonstrated that BMI, maternal age, number of previous miscarriages and ethnicity were significantly associated with pregnancy outcome. Logistic regression demonstrated that maternal obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) significantly increased the risk of miscarriage in couples with unexplained RM (OR 1.73; 95 % CI 1.06–2.83). Asian women with a BMI similar to Caucasian women had a higher risk of a further miscarriage (OR 2.87, 95 % CI, 1.52–5.39). **Conclusions:** Maternal obesity is an independent factor associated with an increased risk of miscarriage in couples with RM. All women with RM should have their BMI recorded at their first clinic visit. The potential effect of weight loss on the outcome of subsequent pregnancies should be assessed in future studies. The increased risk of miscarriage in Asian women needs to be explored further.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser in einem Londoner Krankenhaus durchgeführten Studie wurden knapp 700 Frauen mit wiederholten Fehlgeburten unklarer Genese (idiopathischer wiederholter Abort) auf mögliche Risikofaktoren für eine neuerliche Fehlgeburt hin untersucht. Dabei zeigte sich neben bekannten Risikofaktoren wie dem mütterlichen Alter (> 35 Jahre) und der Anzahl der bereits stattgefundenen Aborte (anamnestisch > 5 Aborte war prognostisch besonders ungünstig) auch der BMI und die Herkunft bzw. die ethnische Zugehörigkeit als wichtige Einflussgrößen für den Ausgang einer nachfolgenden Schwangerschaft. Adipositas und asiatische Herkunft waren signifikant mit neuerlichem Abortgeschehen in dieser Risikogruppe assoziiert.

Interessanterweise hatte eine anamnestische Lebendgeburt keine positive Auswirkung.

Wenn auch nicht „top publiziert“, so erachte ich diese Studie dennoch für erwähnenswert, da die Notwendigkeit der Gewichtsreduktion in dieser Patientengruppe mit sehr starkem Leidensdruck im Rahmen der empathischen Aufklärung erwähnt und die Patientin auf den negativen Einfluss der Adipositas eindringlich hingewiesen werden 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



Verhütung mit Verantwortung hormonfrei mit 6 IUP

Flexi~T



- Kupfer-IUP für Nulliparae & Multiparae
- in 3 Varianten erhältlich
- moderne IUP-Technologie
- einfache Einlagetechnik
- gut verträglich und effektiv



- das rahmenlose IUP

Gyneplus®

- Kupfer-IUP mit Goldkern
- in 2 Größen verfügbar



News-Screen Menopause

Schlaflosigkeit in der Menopause

P. Frigo

■ Assessment of Insomnia and Related Risk Factors in Postmenopausal Women Screened for the Metabolic Syndrome

Chedraui P, et al. *Maturitas* 2013; 74: 154–9.

Abstract

Sleep disturbances are common during female mid-life. Nevertheless, there is limited available information linking sleep characteristics to the menopause and the metabolic syndrome (METS). **Objective:** To assess insomnia prevalence and related risk factors in postmenopausal women screened for the METS. **Methods:** In this cross sectional study 204 natural postmenopausal women participating in a METS screening program filled out the Athens insomnia scale (AIS), the hospital anxiety and depression scale (HADS) and a general socio-demographic questionnaire. Criteria of the Adult Treatment Panel III (ATP-III) were used to define the METS. **Results:** Median age of the whole sample was 56 years. A 50.5 % of women had the METS, 57.4 % hot flushes, 58.3 % were abdominally obese, 51.5 % hypertension, 25.0 % hyperglycemia, 15.7 % depressed mood and 29.9 % anxiety. A 33.8 % presented insomnia according to the AIS (scores 6 or more). The AIS displayed a high internal consistency as computed Cronbach's alpha was determined to be 0.86. Multiple linear regression analysis determined that male premature ejaculation, female psychotropic drug use, hot flush intensity, mood morbidity (higher total HADS scores) and higher parity positively and significantly correlated to higher AIS scores (more insomnia). **Conclusion:** In this postmenopausal sample insomnia was not related to the METS or its components yet to other psycho-somatic female and partner issues.

Für die Praxis

In diesem Kollektiv trat bei 33,8 % der Frauen Schlaflosigkeit auf und kann als klimakterisches Symptom gewertet werden. Interessanterweise ließ sich ein Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom nicht nachweisen.

■ Prevalence of Insomnia and Related Factors in a Large Mid-Aged Female Colombian Sample

Monterrosa-Castro A, et al. *Maturitas* 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To assess the prevalence of insomnia and related factors in a large cohort of mid-aged Colombian women of

different ethnical background. **Methods:** This cross-sectional study involved 1325 women aged 40–59 of 3 ethnical groups: Mestizo (70.0 %), Black (11.5 %) and Zenú indigenous (18.5 %), who completed the items of the Athens Insomnia Scale (AIS), the Menopause Rating Scale (MRS) and a general questionnaire containing personal socio-demographic data. **Results:** Median [interquartile range] age of the whole sample was 48.0 [10.0] years. A 43.4 % were postmenopausal, 51.7 % had increased body mass index values, 18.2 % had hypertension and 5.1 % used hormone therapy. A 27.5 % displayed insomnia (AIS total score ≥ 6). Significant Spearman rho correlations were found between total AIS and MRS scores (total and subscales). Multiple linear regression analysis found that higher total AIS scores (more insomnia) correlated with tobacco consumption and higher MRS psychological and somatic subscale scores (more severe symptoms). Age, ethnicity and partner and menopausal status were excluded from the final regression model. **Conclusions:** In this large mid-aged Colombian cohort insomnia was present in nearly one third of cases, related to smoking habit and the severity of somatic and psychological menopausal symptoms and independent of ethnics and menopausal status.

Für die Praxis

In dieser aktuellen Studie ist der Anteil der Frauen mit Schlafstörungen ebenfalls ein Drittel (27,5 %). In der linearen Regressionsanalyse zeigten sich zwei interessante Abhängigkeiten: (1) Nikotinkonsum scheint die Schlaflosigkeit ebenso zu verstärken sowie (2) psychische Probleme wie Ängstlichkeit oder Depressionen.

Dies war unabhängig vom Menopausenstatus und zeigt, dass in vielen Fällen von Schlaflosigkeit an eine Raucherentwöhnung beziehungsweise auch an eine Psychotherapie gedacht werden sollte.

■ The Pros and Cons of Plant Estrogens for Menopause

Bedell S, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Concerns pertaining to the risk of estrogen exposure through HT have prompted an increase in the use of natural alternatives. Phytoestrogens may provide postmenopausal women with a practical alternative and many women have already begun to utilize phytoestrogen supplements. However, research regarding the efficacy of phytoestrogens as a hormone therapy alternative has been previously pessimistic

or questionable at best. This review scrutinizes the most current research regarding the efficacy of three types of phytoestrogens, isoflavones, lignans and coumestans, and their specific effect on the reduction of climacteric symptoms, specifically vasomotor symptoms, vaginal atrophy, insomnia and osteoporosis. A discussion of the research pertaining to the relative safety of each phytoestrogen in terms of breast and endometrial health is also included. Overall, current research demonstrates that phytoestrogens are effective in reducing the intensity of hot flushes, and some phytoestrogen combinations result in a decreased frequency. Certain phytoestrogens have also been shown to decrease vaginal atrophy, improve sleep and cognition, and positively affect bone health. Even though initial research was generally unconvincing, the more recent evidence reviewed here is rather positive. In terms of safety and reports of adverse reactions, trials have not shown an increase in breast cancer risk or increase in endometrial hyperplasia following phytoestrogen use, but trials explicitly designed to find neoplasia have not been reported. Moreover, unlike hormone therapy, lignans may not increase clotting risk in postmenopausal women, thus supplements may serve as a treatment option for patients who have contraindications to hormone therapy. Phytoestrogens may provide a safe and partially effective alternative to HT. However, because research regarding phytoestrogens is relatively new, pharmacovigilance is still required, as these products are not yet FDA-approved. This article is part of a Special Issue entitled 'Phytoestrogens'.

Für die Praxis

In diesem Artikel werden die Vorteile der Phytoöstrogene hervorgehoben und auch die Wirkungen auf eine Verbesserung des Schlafes. Phytoöstrogene dürften aufgrund ihres Wirkmechanismus kein erhöhtes Brustkrebsrisiko hervorrufen und auch in Bezug auf das Thromboserisiko scheinen sie Vorteile gegenüber der klassischen HRT zu haben. Leider fehlen nach wie vor große Studien, aber auch, wie die Autoren selbst betonen, eine FDA-Zulassung.

■ A Multinational Study of Sleep Disorders During Female Mid-Life

Blümel JE, et al. *Maturitas* 2012; 72: 359–66.

Abstract

Background: Although sleep disturbances are common during female mid-life, few studies have described in detail the prevalence of this problem and related risk factors. **Objective:** To determine the prevalence of sleep disturbances in mid-aged women using validated tools. Assessment of determinants capable of influencing the prevalence of insomnia and poor sleep quality was also performed. **Methods:** A total of 6079 women aged 40–59 of 11 Latin American countries were invited to fill out the Athens Insomnia Scale (AIS), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Goldberg

Anxiety and Depression Scale, the Menopause Rating Scale (MRS), the Brief Scale of Abnormal Drinking and a general socio-demographic questionnaire. **Results:** Overall, 56.6 % of surveyed women suffered of either insomnia, poor sleep quality, or both. Specifically, 43.6 % and 46.2 % presented insomnia and poor sleep quality in accordance to the AIS and the PSQI respectively. The prevalence of insomnia increased with female age (from 39.7 % in those aged 40–44 to 45.2 % in those aged 55–59, $p < 0.0001$) and menopausal stage (from 39.5 % in premenopausal aged 40–44 to 46.3 % in late postmenopausal ones, $p < 0.0001$). "Awakening during the night" (AIS: Item 2) was the most highly rated of all items and contributing in a higher degree (mean 16 %) to the total score of the scale in all menopausal phases. Sleep quality also worsened with age and menopausal status, impairment particularly affecting sleep efficiency and latency and the increased use of hypnotics. Vasomotor symptoms (VMS), depressive mood and anxiety were associated to sleep disturbances. Women presenting sleep disturbances displayed a 2-fold increase in the severity of menopausal symptoms (higher total MRS scores) which was translated into a 6–8 times higher risk of impaired quality of life. Logistic regression analysis determined that female age, the presence of chronic disease, troublesome drinking, anxiety, depression, VMS, drug use (hypnotics and hormone therapy) were significant risk factors related to the presence of sleep disturbances. Higher educational level related to less insomnia and better sleep quality. **Conclusion:** Insomnia and poor sleep quality were highly prevalent in this mid-aged female sample in which the influence of age and the menopause was only modest and rather linked to menopausal symptoms already occurring since the premenopause.

Für die Praxis

In dieser multinationalen Studie mit 6079 in die Studie eingeschlossenen Frauen zeigte sich ein sehr hoher Anteil an Schlafstörungen (56,6 %), wobei hier alle Arten von Schlafstörungen erfasst wurden. Generell wurden die Schlafstörungen mit dem Alter sowie auch mit niedrigerem Sozialstatus stärker. Es scheint hier aber nicht unbedingt die Menopause an sich dafür verantwortlich zu sein, sondern vor allem auch die Lebensumstände der betreffenden Frauen.

■ Effect of Escitalopram on Insomnia Symptoms and Subjective Sleep Quality in Healthy Perimenopausal and Postmenopausal Women with Hot Flashes: A Randomized Controlled Trial

Ensrud KE, et al. *Menopause* 2012; 19: 848–55.

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes. **Methods:** A randomized, blinded,

multicenter, placebo-controlled parallel-group 8-week trial with 205 women (95 African American, 102 white, 8 other) was conducted between July 2009 and June 2010. The participants received escitalopram (10–20 mg/d) or placebo. Insomnia symptoms (Insomnia Severity Index [ISI]) and subjective sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI]) at weeks 4 and 8 were the prespecified secondary outcomes. A total of 199 women (97 %) provided ISI data, and 194 (95 %) women provided PSQI data at follow-up. **Results:** At baseline, mean hot flash frequency was 9.78 per day (SD, 5.60), mean ISI was 11.4 (SD, 6.3), and mean PSQI was 8.0 (SD, 3.7). Treatment with escitalopram reduced ISI at week 8 (mean difference, –2.00; 95 % CI, –3.43 to –0.57; $P < 0.001$ overall treatment effect), with mean differences of –4.73 (95 % CI, –5.72 to –3.75) in the escitalopram group and –2.73 (95 % CI, –3.78 to –1.69) in the placebo group. The reduction in PSQI was greater in the escitalopram than in the placebo group at week 8 (mean difference, –1.31; 95 % CI, –2.14 to –0.49; $P < 0.001$ overall treatment effect). Clinical improvement in insomnia symptoms and subjective sleep quality (≥ 50 % decreases in ISI and PSQI from baseline) was observed more frequently in the escitalopram group than in the placebo group (ISI, 50.0 % vs 35.4 %, $P = 0.04$; PSQI, 29.6 % vs 19.2 %, $P = 0.09$). **Conclusions:** Among healthy

perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes, escitalopram at 10 to 20 mg/day compared with placebo reduced insomnia symptoms and improved subjective sleep quality at 8 weeks of follow-up.

Für die Praxis

Im Rahmen dieser Doppelblindstudie wurde die postmenopausale Schlaflosigkeit mit einem Antidepressivum bei sonst gesunden Frauen sehr erfolgreich behandelt. Es stellt sich natürlich die Frage, ob eine Therapie mit einem Psychopharmakon gerechtfertigt ist; dies ist letztendlich von der Stärke und Häufigkeit der Beschwerden abhängig. Allerdings sollte der Einsatz von Psychopharmaka genauso überdacht werden wie der jeder Hormonersatztherapie.

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

Kongresse Veranstaltungen

- **25. Mai – 1. Juni 2013; Kreta, Griechenland:** Jubiläumsveranstaltung: XX. Mediterranes Fortbildungsseminar; Sonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie – „Sun & Sound“.
Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. G. Bernaschek, Prof. Dr. J. Deutinger.
Themenschwerpunkte: Überwachung bei monochorialer Plazentation • Hydrops fetalis • First-Trimester-Screening • Genetik im 1. Trimenon • Organscreening • Ultraschall in der Sterilitätsdiagnostik • Fehlbildungsdiagnostik im 2. Trimenon • Mehrlingsschwangerschaften • Andere bildgebende Verfahren – 3D/4D/MRI • Invasive Diagnostik • Mammasonographie • Organbezogene Fehlbildungsdiagnostik • Vergleich FMF London – FMF Deutschland • Gynäkologische Sonographie • Doppler 1., 2., 3. Trimenon • Risikoschwangerschaft • Pränatale Therapie • Hinweiszeichen auf Fehlbildungen bzw. Chromosomenstörungen • Fehlbildungen von Kopf bis Fuß • Neue Methoden im genetischen Labor • Fetale Chromosomen aus mütterlichem Blut? • u. v. a. m.
Referenten: R. Bald, B. Eiben, B. J. Hackelöer, E. Merz, K. Kalache, H. Ofner, R. Terinde.
Zertifizierung: Von der Österreichischen und Deutschen Ärztekammer werden 33 Wochenstunden Fortbildung anerkannt (entsprechend 44 DFP-Punkten), Schweiz 33 DFP-Punkte.
Weitere Informationen und Anmeldung: Reisebüro Schellinger, i.A. Conventive OG, A-2345 Brunn am Gebirge, Leopold-Gattringer-Straße 7/2/20; Tel.: 0043 2236 38 27 32, Fax: +43 274 222 210 015; E-Mail: sun-and-sound@conventive.at; www.sun-and-sound.com
- **29.–30. November 2013; Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin:** 2nd European Congress on Endometriosis.
Veranstalter: European Endometriosis League (EEL) e.V.
Tagungsleitung: Andreas D. Ebert, Vivantes Humboldt-Klinikum Berlin; Hans-Rudolf Tinneberg, Universitätsklinikum Gießen; Charles Chapron, L'hôpital Cochin de Paris.
Themen: Deep-infiltrating endometriosis • Intestinal endometriosis • Bladder endometriosis • Pain • Fertility • Complication • Pathophysiology • Health services research • Translational research.
Weitere Informationen: www.eel-congress.de



First to know

P. Stute

■ Gestagen, Affekt und Menopause

Rogines-Velo MP, Heberle AE, Joffe H. Effect of medroxyprogesterone on depressive symptoms in depressed and nondepressed perimenopausal and postmenopausal women after discontinuation of transdermal estradiol therapy. Menopause 2012; 19: 471–5.

Hintergrund

Östrogene wirken v. a. bei perimenopausalen Frauen (LoE-B) und bei Frauen mit menopausalen Beschwerden (LoE-C) antidepressiv [1]. Der Einfluss von Gestagenen wird dagegen kontrovers diskutiert. Dieser Aspekt ist jedoch bei der Beratung zur kombinierten HRT v. a. bei Frauen mit Depression relevant.

Zusammenfassung

Der Einfluss einer Gestagen-Therapie auf depressive Symptome wurde in 2 randomisierten, placebokontrollierten Studien (RCT) mithilfe des Beck Depression Inventory (BDI) untersucht. Hierfür wurden placebokontrolliert 52 nicht-depressive (RCT-1) bzw. 72 depressive (RCT-2) 40–60-jährige, peri- und postmenopausale Frauen während 8–12 Wochen transdermal mit 0,05 mg 17 β -Östradiol pro Tag behandelt. Im Anschluss an die Östrogen-Monotherapie erhielten Frauen mit intaktem Uterus täglich während 14 Tagen open-label, oral 10 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA). Depressive Symptome wurden per BDI vor Start und nach Abschluss der Östrogen-Monotherapie sowie nach Abschluss der Gestagen-Monotherapie erfasst. Der BDI-Score reicht von 0–63 Punkten, wobei im Allgemeinen ein Score ≥ 18 Punkte für eine klinisch relevante Depression spricht. Depressive Frauen hatten zu jedem Messzeitpunkt einen höheren BDI-Score als nicht-depressive Frauen. In beiden Behandlungsgruppen war jedoch ein signifikanter antidepressiver Effekt der Östrogene nachweisbar, der bei depressiven Frauen signifikant stärker ausgeprägt war als bei nicht-depressiven. Weder depressive ($n = 14$) noch nicht-depressive ($n = 24$) Frauen zeigten während der MPA-Behandlung eine Zunahme depressiver Symptome (kein Gruppenunterschied; $p = 0,25$). Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass der antidepressive Effekt der Östrogene auch nach Therapieende und gefolgt von einer kurzfristigen, reinen MPA-Therapie nicht verlorengeht. Dies gilt auch dann noch, wenn Hitzewallungen und Schweißausbrüche nach dem Stopp der Östrogentherapie wieder auftreten.

Kommentar

Beide Studien unterstützen die Ergebnisse früherer Untersuchungen eines positiven, d. h. antidepressiven Einflusses von Östrogenen auf den Affekt. Basierend auf der aktuellen Datenanalyse sollten Gestagene depressiven Frauen mit intaktem Uterus aus Sorge vor einer Zunahme depressiver Symptome nicht vorenthalten werden. Einschränkend muss hinzugefügt

werden, dass (a) das untersuchte Kollektiv klein ist, (b) die Ergebnisse nicht automatisch auf andere Östrogen- und Gestagentypen, -dosierungen und -applikationsformen übertragbar sind und (c) je nach Schweregrad einer vorbestehenden Depression unterschiedlich starke Effekte zu erwarten sind.

Literatur:

1. 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.

■ Macht die Menopause dick?

Wildman RP, Tepper PG, Crawford S, et al. Do changes in sex steroid hormones precede or follow increases in body weight during the menopause transition? Results from the Study of Women's Health Across the Nation. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1695–E1704.

Hintergrund

Die Prävalenz der Adipositas nimmt bei Frauen ab der Lebensmitte zu. Es ist unklar, ob dies am Alterungsprozess, an der menopausalen Transition oder an beidem liegt. Insbesondere ist unklar, ob eine Zunahme des Körpergewichts bzw. die Entwicklung einer abdominalen Adipositas eine Veränderung des Sexualhormonprofils induziert oder umgekehrt.

Zusammenfassung

Die US-amerikanische „Study of Women's Health Across the Nation“ (SWAN) ist eine prospektive Kohortenstudie, die biologische und psychosoziale Veränderungen während der menopausalen Transition untersucht. Für die aktuelle Studie wurden die Daten von 1528 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 46 Jahren bei Studienbeginn und 9 Jahren Follow-up ausgewertet. Hauptzielparameter waren Bauchumfang (BU) bzw. Körpergewicht sowie die Serumkonzentration von SHBG, Testosteron, Östradiol und FSH. Der jeweils aktuelle BU war prädiktiv für SHBG, Testosteron und FSH i.S. bei der Folgevisite 3 Jahre später, aber nicht umgekehrt. In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass pro 1 cm BU-Zunahme SHBG i.S. um 0,07–0,25 nM ab- und Testosteron um 0,08–0,16 mg/dl zunahm. FSH i.S. sank ebenfalls mit zunehmendem BU. Das Verhältnis von BU und Östradiol i.S. war jedoch wechselseitig und abhängig vom reproduktiven Stadium. In der Prä- und frühen Perimenopause war eine BU-Zunahme mit einem Abfall von Östradiol i.S. bei der Folgevisite verbunden. Dagegen war in der späten Peri- und Postmenopause eine BU-Zunahme mit einem Anstieg von Östradiol i.S. assoziiert. Zudem bestand eine schwach negative Assoziation zwischen Östradiol i.S. und dem BU. Die Wahl der Kovariablen Körpergewicht anstelle des BU führte zu ähnlichen Ergebnissen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass in der zeitlichen Sequenz die Gewichtszunahme zuerst, gefolgt von Veränderungen der Sexualhormonkonzentration auftritt.

Kommentar

Jetzt wissen wir es: Nicht die Menopause ist „schuld“ an der Gewichtszunahme in der Lebensmitte. Aber wer dann? Der Alterungsprozess, die Ernährungsgewohnheiten, der Bewegungsmangel? Wie dem auch sei: Eine Gewichts- bzw. eine BU-Zunahme begünstigt ein „ungünstiges“ Hormonprofil und erklärt vielleicht, warum die prämenopausale Adipositas nicht, die postmenopausale Adipositas aber sehr wohl mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko verbunden ist [1]. Die sich daraus ergebende Frage ist, ob das Hormonprofil durch eine Gewichtsabnahme positiv verändert werden kann. In einer weiteren aktuellen Studie wurde genau dies untersucht [2]. Es konnte gezeigt werden, dass bei postmenopausalen Frauen sowohl Diät als auch Sport und am eindrucklichsten die Kombination aus Diät und Sport die Serum-Steroidhormonkonzentration reduzieren und SHBG i.S. erhöhen. Die Limitationen der vorliegenden Studie liegen in der Messmethode des abdominalen Fettanteils, da der BU sowohl das Subkutan- als auch das In-

traabdominalfett misst, und in nicht ausschließbaren Tages- und Zyklusschwankungen der Östradiolserumkonzentration.

Literatur:

1. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, et al. Prospective study of relative weight and risk of breast cancer: the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up study, 1979 to 1987–1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 985–95.

2. Campbell KL, Foster-Schubert KE, Alfano CM, et al. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2314–26.

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

Fachkurzinformation zu Seite 35:

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

Stand der Information: März 2012

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

Stand der Information: April 2010

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

Stand der Information: April 2012

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 im nächsten Jahr wieder 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 Entblindung der sogenannten 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.

PCO-Syndrom und Autoimmunthyroiditis: Gibt es Parallelen?

Es wurde von mehreren Beiträgen berichtet, die die fragliche Assoziation von Autoimmunthyroiditiden und dem PCO-Syn-



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.

drom 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 PCOS: 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 (Amenorrhö, ggf. Gewichtszunahme) bei einem PCOS großzügig der TSH-Wert mitbestimmt werden.

Dienogest: Wie effektiv ist es bei einer Endometriose?

In einem Übersichts Vortrag 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 berich-

tet wird. Für den Gynäkologen ist wichtig, dass es durch Östrogene getriggert und durch Gestagene gehemmt wird. Deswegen tritt es erst ab der Pubertät auf. Zirka 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 Dohme 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

Gynial
MEDIZIN TRIFFT SERVICE

Verhütung mit Verantwortung

Kombinationspillen mit Levonorgestrel



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



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

östrogenfreie Minipille mit 75 µg Desogestrel



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

*Vergleich der Apothekenverkaufspreise in EUR pro Jahr.
Quelle: Warenverzeichnis (Apotheker Verlag), Stand Februar 2013. Bei Verschreibung von Dreierpackungen gegenüber der jeweils größten Vergleichspackung.

Die Fachkurzinformation finden Sie auf Seite 32

Gynial GmbH | www.gynial.com

Corifollitropin alpha (Elonva) in der täglichen Praxis – Erfahrungen aus dem Kinderwunschinstitut

Bericht des IVF-Institutes „Das Kinderwunschinstitut“ von Prim. Dr. med. univ. Michael Schenk, MAS

Mit Corifollitropin alpha (Elonva) steht den IVF-Behandlern seit kurzer Zeit eine interessante und patientenfreundliche Möglichkeit der Stimulationsbehandlung zur Verfügung. Wir haben Elonva in unser hausinternes Therapieregime aufgenommen, um festzustellen, ob eine Anwendung für unser Institut infrage kommt.

Alle beobachteten klinischen Erfolgsparameter des hauseigenen QM-Systems wurden erfüllt. Die verminderte Belastung durch eine geringere Anzahl an Injektionen und Konsultationen war für die Patienten ein Vorteil. Dies ist für das Institut direkt – es werden Ressourcen eingespart – und indirekt – die Patienten sind zufrieden – nachhaltig rentabel.

■ Übersicht

Noch immer ist die Hormontherapie vor der Eizellentnahme für IVF (*In-vitro*-Fertilisation) oder ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion) der Teil der Behandlung, den die Patientinnen als am unangenehmsten erleben. Das geht soweit, dass Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch die Option einer Stimulationsbehandlung, die aus mehreren Injektionen täglich bestehen kann, ablehnen. Viele Paare suchen vielleicht auch deswegen sehr spät (oftmals auch zu spät) professionelle Hilfe in reproduktionsmedizinischen Einrichtungen.

Die vergangenen beiden Jahrzehnte haben die Stimulations-therapie nachhaltig revolutioniert. Brachte die Einführung von hochgereinigtem urinärem FSH (hMG HP) den Umstieg von der intramuskulären zur subkutanen Injektion als Fortschritt, war der nächste Meilenstein die Verwendung von rekombinanten Wirkstoffen, die mit einem Pen appliziert werden konnten. Auch die Möglichkeit, GnRH-Antagonisten statt -Analoga zu verwenden, reduzierte die Anzahl der Injektionen und die Nebenwirkungen der notwendigen Hemmung einer vorzeitigen Ovulation deutlich.

Corifollitropin alpha (Elonva) ist ein rekombinantes FSH-Molekül, das eine 7 Tage lange, gleichmäßige Wirkung entwickelt. Mit ENGAGE [1] und ENSURE [2] als aussagekräftige internationale Multicenterstudien wurde im Zulassungsverfahren eine geeignete Dosis gefunden, ein gutes Sicherheitsprofil bestätigt und die Gleichwertigkeit mit den Ergebnissen nach Stimulation mit rekombinantem FSH dargestellt.

Mit einer einzigen Injektion beinahe die ganze FSH-Anwendung im Stimulationsprotokoll zu ersetzen, ist eine erfreuliche Entwicklung in Richtung Patientenfreundlichkeit.

■ Hintergrund

Um zu entscheiden, ob sich Elonva bei der Anwendung in unserem Institut bewähren kann, und die Anforderungen des haus-internen QM-Systems erfüllt, haben wir die von uns behandelten Patientinnen näher betrachtet.

Interessiert hatte uns besonders:

- ob Elonva im Antagonistenprotokoll ähnlich gute Schwangerschaftsraten erzielen kann wie die bisherige Standard-Stimulationsmethode in unserem Institut und
- ob der Einsatz von Elonva für Patientinnen und Klinik als ähnlich gut durchführbar und angenehm wie die bisherige Standardmethode empfunden wird.

Die Patientinnen mit einer Indikation für IVF oder ICSI hatten sich gemeinsam mit ihrem Arzt/ihrer Ärztin im Institut für eine Elonva-Anwendung entschieden.

■ Unser Protokoll

Wir stimulierten in einem fixen Antagonistenprotokoll und gemäß der Fachinformation von Elonva. Abhängig vom Körpergewicht gaben wir entweder Elonva 100 mcg oder 150 mcg ($100 \text{ mcg} \leq 60 \text{ kg}$; $150 \text{ mcg} > 60 \text{ kg}$) am Tag 2 oder 3. Den GnRH-Antagonisten starteten wir am Tag 5 der Stimulation. Die erste vaginale Sonographie führten wir am Stimulationstag 7 oder 8 durch. Nach dieser Untersuchung führten wir die Stimulation mit rFSH mit der fixen Dosis von 150 IE bzw. 200 IE weiter, bis 3 Follikel $\geq 17 \text{ mm}$ gemessen wurden. Die Ovulationsinduktion erfolgte mit urinärem hCG ($5000 \text{ IU} \leq 80 \text{ kg}$; $10.000 \text{ IU} > 80 \text{ kg}$).

Im Falle des Risikos einer Überstimulation ($> 20 \text{ Follikel} > 11 \text{ mm}$ oder $E_2 > 4500 \text{ pg/ml}$) lösten wir mit Triptorelin 0,2 mg die Ovulation aus und froren die Embryonen ein. OPU (Eizellentnahme), IVF, ICSI, ET (Embryotransfer) und Lutealsupport erfolgten gemäß unserer institutseigenen Standardvorgehensweisen (SOPs).

Die weiteren Ultraschalluntersuchungen bei positivem hCG legten wir in die 7. SSW zum Nachweis einer positiven Herzaktion und in die 13. SSW zum Beweis einer intakten Schwangerschaft.

■ Unsere Beobachtung

Am Institut erhielten bisher (Stand Juli 2012) 69 Patientinnen Elonva. Abweichend zu Patientinnen in Zulassungsstudien haben wir auch Patientinnen bis 42 Jahre behandelt.

Die Stimulationserfahrungen waren unterschiedlich. In unserem Haus wurden mit Elonva 1,6 Zyklen für eine Schwangerschaft benötigt.

Alle embryologischen Parameter – COC (Kumulus-Oozyten-Komplexe), MII (Metaphase II), Fertilisation Rate, Cleavage Rate, Anzahl der guten Embryonen am Tag 3, Anzahl der Kryo-Embryonen – entsprachen unseren institutsinternen QM-Vorgaben, die die Unter- und Obergrenzen für diese Parameter überwachen.

Bei 4 Patientinnen konnten wir durch den Einsatz von Decapeptyl zur Ovulationsinduktion ein OHSS verhindern. Auch das lag damit unterhalb unserer institutsinternen 10%-Warngrenze für OHSS-Vorbeugung.

Das positive Feedback, welches wir von unseren Patientinnen erhielten, galt einerseits der deutlich geringeren Anzahl an Injektionen und andererseits der verminderten Anzahl an Ultraschalluntersuchungen.

Das gesamte Team war mit der Elonva-Anwendung zufrieden. Die zuerst befürchteten Konsultationen am Wochenende konnten durch die Flexibilität, entweder am Tag 2 oder 3 zu starten, sowie durch die Terminisierung der weiteren Ultraschalluntersuchung am Tag 7 oder 8 vermieden werden.

■ Unsere Feststellung

Unserem Erachten nach vermindert der Einsatz von Elonva die subjektive Belastung der Paare durch die Reduktion der Injek-

tionen und die Verminderung der notwendigen Konsultationen. Die Arbeitsbedingungen für das IVF-Labor wurden nicht beeinträchtigt. Die Schwangerschaftsrate entsprach unseren Institutsvorgaben. Positiv sahen wir, dass weniger Ultraschalluntersuchungen auch zu geringerem Personal- und Ressourcenaufwand und damit zu geringeren Kosten führten.

Unsere Erfahrung wurde auch bei der Jahrestagung der IVF-Gesellschaft im Oktober 2012 vorgestellt.

*Autor: Prim. Dr. med. univ. Michael Schenk, MAS;
Das Kinderwunsch Institut Schenk GmbH, Dobl;
www.kinderwunsch-institut.at*

Literatur:

1. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, et al.; ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod 2009; 24: 3063–72.
2. Corifollitropin alfa Ensure Study Group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight woman. Reprod Biomed Online 2010; 21: 66–76.

Dieser Artikel wurde von MSD mit einem Druckkostenbeitrag unterstützt.

GnRH-Antagonisten- versus GnRH-Agonistenprotokolle: Datenlage und neue Erkenntnisse

In der Reproduktionsmedizin ist eine kontrollierte Stimulation nötig, um eine entsprechende Anzahl von reifen Oozyten in hoher Qualität für die Fertilisierung zu erhalten. Dafür gibt es seit Beginn dieser Behandlungstechniken verschiedenste Stimulationsprotokolle, angefangen von Agonistenprotokollen bis hin zu Antagonistenprotokollen. Die Vielzahl der Variationsmöglichkeiten der Stimulationsprotokolle erschwert die Vergleichbarkeit dieser Protokolle auf ihre Wirksamkeit.

■ Agonistenprotokolle

Bei diesen werden im Wesentlichen 3 Protokollarten unterschieden, nämlich das „long protocol“, das „short protocol“ und das „ultrashort protocol“. Beim „long protocol“ wird am 21.–23. Zyklustag des Vorzyklus ein GnRH-Agonist in Depotform verabreicht. Dadurch ist die Hypophyse anstatt einer physiologischen pulsatilen GnRH-Ausschüttung nun einem ständigen GnRH-Reiz ausgesetzt, was nach einer kurzen „Flare-up“-Phase, in der durch den höheren Hormonspiegel auch mehr Gonadotropine ausgeschüttet werden, eine Downregulation der GnRH-Rezeptoren an der Hypophyse bewirkt, sodass diese nicht mehr für GnRH sensibel sind, mit dem Effekt, dass weder FSH noch LH von der Hypophyse produziert werden. Sobald die Hypophysenhormone ausreichend supprimiert sind, wird nun mit der Stimulation der Ovarien mittels Gonadotropinen begonnen. Im „short protocol“ wird im Gegensatz zum „long protocol“ die Gabe des GnRH-Agonisten erst mit Beginn der Menstruation des Stimulationszyklus begonnen und während der Stimulation, die 2–3 Tage später beginnt, weitergeführt. Es werden täglich kurzwirksame Agonisten entweder subkutan oder nasal verabreicht. Das „ultrashort protocol“ wird gerne bei so genannten „Low-Respondern“ angewendet. Die GnRH-Agonisten werden dabei ebenfalls erst mit Beginn der Menstruation des Stimulationszyklus verabreicht, jedoch bereits nach 4 Tagen wieder abgesetzt. Die Stimulation mit Gonadotropinen setzt dann meistens am 3. Zyklustag ein. Bei dieser Stimulationsmethode wird der Flare-up-Effekt besonders ausgenutzt, weil durch die Kürze der Gabe der GnRH-Agonisten die Ovarien nicht so stark unterdrückt werden wie bei den anderen Protokollen.

■ Antagonistenprotokolle

GnRH-Antagonisten hemmen direkt die Wirkung von GnRH an der Hypophyse. Sie verhindern so die Freisetzung von FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen, sodass es bei der Frau zu keinem vorzeitigen LH-Anstieg und somit zu keinem verfrühten Eisprung kommen kann. Bei GnRH-Antagonisten setzt im Gegensatz zu Agonisten die blockierende Wirkung auf die Hypophyse sofort und ohne Flare-up-Effekt ein. Aus diesem Grund werden die GnRH-Antagonisten erst ab Tag 6/7 der Stimulation verabreicht. Ein Vorteil liegt darin, dass die Ovarialreserve nicht durch eine frühe Blockierung durch GnRH-Agonisten vermindert wird. Ein weiterer Vorteil ist das

Fehlen von menopauseähnlichen Nebenwirkungen, wie z. B. Hitzewallungen, weil es durch die fehlende Downregulation zu keinem Ausfall der Östrogenproduktion kommt.

■ Studienergebnisse

Die Vor- und Nachteile sowie die Erfolgsraten der verschiedensten Stimulationsprotokolle wurden in vielen Studien publiziert und kommentiert, wobei die Studienergebnisse zum Teil sehr kontroversiell beurteilt wurden. Es haben sich zwar einige Stimulationsprotokolle durchgesetzt, im Wesentlichen bleibt es jedoch den einzelnen Arbeitsgruppen überlassen, welche Protokolle sie verwenden und inwieweit sie diese auch abändern und modifizieren.

Im Mai 2011 wurde nun erstmals in der Cochrane-Studie „Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology“ von Al-Inany et al. [1] der Vorteil von Antagonistenprotokollen gegenüber Agonistenprotokollen nachgewiesen. Diese Publikation ist ein Update bereits früherer Reviews von denselben Autoren, welche sie bereits in den Jahren 2001 und 2006 veröffentlicht hatten [2, 3]. Schon damals zeichnete sich ein deutlicher Trend bzw. sogar eine leicht signifikante Reduktion des Auftretens eines OHSS in den GnRH-Antagonistenprotokollen gegenüber den GnRH-Agonistenprotokollen ab. Diese Ergebnisse waren jedoch mit einer niedrigeren „ongoing pregnancy“ bzw. „live birth rate“ verbunden. Erst in der Weiterführung dieser Studie bis in das Jahr 2010 fanden die Autoren ihre ersten Ergebnisse – nämlich eine deutliche Reduktion des Auftretens eines OHSS in den GnRH-Antagonistenprotokollen – bestätigt, diesmal jedoch verbunden mit gleich guten „ongoing pregnancy“ bzw. „live birth rates“. Um diese Ergebnisse verifizieren zu können, wurden im Rahmen der Metaanalyse 45 randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) inkludiert. Die Autoren erfassten alle dafür geeigneten Studien mittels computerunterstützter elektronischer Datenerfassung von großen Datenbanken, wie z. B. Medline, Embase, Cochrane Library, sowie auch klassisch händisch durchsuchte Bibliographien von dafür infrage kommenden Publikationen, Reviews und Abstracts von großen wissenschaftlichen Kongressen, wie z. B. ESHRE und ASRM, von 1989 bis April 2010 und werteten diese Daten dann entsprechend aufwendig aus. Insgesamt wurden in diese Metaanalyse von den Autoren von den 45 Studien letztendlich 7511 Fälle eingebracht, aus der sich erstmals die derzeit aktuellste und umfangreichste Datenevidenz zu diesem Thema ergibt.

Die Zielsetzung dieser Untersuchung war, die Wirksamkeit und Sicherheit von GnRH-Antagonistenprotokollen im Vergleich zum Standard-Langprotokoll mit GnRH-Agonisten in ART-Zyklen zu untersuchen; im Wesentlichen die Lebendgeburtenrate, die „Ongoing pregnancy“-Rate und die OHSS-Rate. Um eine noch größere Fallzahl zu erreichen, erfolgte eine über ein Jahr zeitlich limitierte Suche im Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Specialised Register Central von

April 2010 bis April 2011, wobei weitere 18 Studien in die vorliegende Metaanalyse mit einbezogen werden konnten, deren weitere komplette Ergebnisse jedoch erst heuer, in Kürze, als nächstes Update veröffentlicht werden.

Die gepoolten Daten der 45 Studien der bisher veröffentlichten Metaanalysen zeigten im Vergleich GnRH-Antagonisten- vs. GnRH-Agonistenprotokolle ein praktisch identisches Outcome betreffend der erzielten Schwangerschaften, bei deutlich geringerem Auftreten eines OHSS. Sowohl das gleiche Outcome wie auch die signifikante Reduzierung des Auftretens eines OHSS wurde von den Autoren in deren Initialreview von 2001 noch nicht gefunden. Erst in ihrem Folge-Update von 2006 fanden sie einen gewissen Trend der Reduzierung des Auftretens eines OHSS, der nun in der letzten vorliegenden Studie evident wurde, damals bei jedoch noch schlechterem Outcome der Schwangerschaften. Die Autoren konnten das insofern erklären, als dass das OHSS gesamt gesehen eine sehr seltene Komplikation ist, daher ist für den Nachweis eine sehr hohe Fallzahl nötig, um die entsprechenden Unterschiede zu erkennen. Diese Fallzahl wurde erst in der letzten Auswertung der Metaanalyse erreicht. Das Einbringen von weiteren 18 Studien soll die bisherigen Ergebnisse noch untermauern.

■ Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse betreffend Sicherheit und ART-Erfolg

In der GnRH-Antagonistengruppe fand sich eine statistisch niedrigere OHSS-Rate (29 RCTs; OR 0,43; 95%-CI: 0,33–0,57), damit reduzierte das GnRH-Antagonistenschema die Inzidenz eines schweren OHSS im Vergleich zu GnRH-Agonisten um 50 % [1]. Die korrespondierende NNH („number

needed to harm“) von 25 (95%-CI: 19–36) bedeutet eine absolute Risikoreduktion um 4 % (95%-CI: 2,79–5,13) versus GnRH-Agonisten. Das bedeutet: Pro 25 behandelten Frauen mit GnRH-Agonisten wird es zusätzlich zu 1 Fall eines schweren OHSS kommen. Dabei besteht in dieser letzten Auswertung kein signifikanter Unterschied betreffend der Ongoing-Pregnancy-Raten bzw. der Lebendgeburtenraten.

■ Zusammenfassung

Die Ergebnisse der systematischen Metaanalyse GnRH-Antagonisten versus GnRH-Agonisten in der kontrollierten ovariellen Stimulation in IVF/ICSI zeigt in den Antagonistenprotokollen eine deutliche Reduzierung des Auftretens eines OHSS bei gleichbleibender Ongoing-pregnancy-Rate und gleicher Lebendgeburtenrate. Aufgrund dieser Daten und Ergebnisse empfehlen die Autoren, dass den Antagonistenprotokollen in Zukunft der Vorzug gegeben werden soll.

Autor: Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl, Wien

Literatur:

1. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev 2011; (5): CD001750.
2. Al-Inany H, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD001750.
3. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. Cochrane Database Syst Rev 2006; (3): CD001750.

Hinweis: Diese Publikation wurde von MSD Österreich durch einen Druckkostenbeitrag gefördert.

Für Sie gelesen

■ Kombinierte orale Kontrazeptiva und Thrombose-risiko: Lage in Frankreich

Bericht der ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé), Pointe d'Information, September 2012.

In Frankreich befinden sich die Verschreibungen von kombinierten oralen Kontrazeptiva (COCs) sowohl der 3. Generation als auch jener mit Drospirenon im Ansteigen. Im Jahr 2010 gehörten 50 % aller verkauften COCs einer dieser Gruppen an. Gerade bei COCs mit Desogestrel oder Gestoden (Drittgenerations-COCs) bzw. mit Drospirenon ist das Risiko für venöse Thrombosen zweifach erhöht im Vergleich zu COCs mit z. B. Levonorgestrel (COCs der 2. Generation). Dies ergab eine Literaturanalyse der European Medicines Agency (EMA) [1]. Aufgrund dieser Analyse empfiehlt die französische Gesundheitsagentur ANSM eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung für jede Patientin, um die Risiken einer Thrombose – sei diese venöser oder arterieller Art – aufgrund der Verschreibung eines COC zu minimieren.

Ein erhöhtes arterielles Thromboserisiko in Zusammenhang mit COCs konnte in einer dänischen Analyse im Juni 2012 im *New England Journal of Medicine* [2] nachgewiesen werden.

Empfehlungen der ANSM für die Praxis:

- Das Risiko einer venösen Thromboembolie bei Frauen, die die Pille ein-

nehmen, ist gering, aber ernst zu nehmen. Auf ein Jahr umgelegt, kann eine venöse Thromboembolie erwartet werden:

- Bei 0,5–1 Frau pro 10.000 Frauen, die keine COCs einnehmen.
- Bei 2 Frauen von 10.000 COC-Anwenderinnen mit Levonorgestrel (2. Generation).
- Bei 3–4 von 10.000 COC-Anwenderinnen mit Desogestrel oder Gestoden (3. Generation) oder mit Drospirenon.
- In ca. 2 % der Fälle enden die Thromboembolien fatal.
- Zum Vergleich: Das venöse Thromboembolie-Risiko bei schwangeren Frauen liegt bei 6 von 10.000.
- Im ersten Jahr der Anwendung dieser Gruppe von COCs ist das Risiko, eine venöse Thromboembolie zu erleiden, besonders hoch.

Um das Thromboserisiko klein zu halten, empfiehlt das ANSM den Verschreibern:

1. Die kontrazeptive Behandlung mit COCs der 2. Generation zu beginnen (mit Levonorgestrel).
2. Nach Risikofaktoren für Thrombosen zu suchen, z. B. Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich des Thromboserisikos, Rauchen, Hypertonie, Bestimmung von Lipidstatus und Blutzuckerspiegel.
3. Die Frauen über das bestehende Risiko zu informieren, aber auch über klinische Alarmsignale, und ihnen zu raten, bei Auftreten dieser sofort einen Arzt aufzusuchen.

4. Nachsorge hinsichtlich der Verträglichkeit des verschriebenen COC zur Dokumentation, insbesondere in Zeiten erhöhten Thromboserisikos, während des ersten Jahres der Einnahme und beim Wechsel auf ein anderes COC.

Im September 2012 hat die französische Gesundheitsministerin die Rückerstattung bei COCs der 3. Generation (jene mit Desogestrel, Gestoden und Norgestimat) aufgehoben, was jedoch erst ab Ende September 2013 wirksam wird. Dies gibt den betroffenen Frauen die Möglichkeit des zeitgerechten Wechsels auf ein anderes COC.

Das ANSM führt derzeit eine Reevaluation von Nutzen und Risiken der Drittgenerations-COCs durch und erinnert daran, dass alle unerwünschten Wirkungen beim „Centre Regional de Pharmacovigilance“ (CRPV) gemeldet werden können, das auch über die Homepage www.anism.sante.fr erreichbar ist.

Die Redaktion

Literatur:

1. Ethinylestradiol + drospirenone-containing oral contraceptives. Risk of venous thromboembolism. Summary Assessment Report of the PhVWP, May 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106708.pdf [gesehen 21.01.2013].
2. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257–66.

Medizinprodukte – Labortechnik: Prominent auf www.kup.at

Laufend aktualisiert und angepasst, werden die Beiträge der Rubrik Medizinprodukte – Labortechnik nun zu einem Online-Katalog zusammengefasst:

www.kup.at/medizinprodukte

- Jedes Produkt ist mit seinem Suchbegriff im Index verfügbar, mit fortschreitender Entwicklung werden die Inhalte für den Benutzer auch detailliert selektierbar sein.
- Die Zugänge werden chronologisch gereiht, d. h. aktuelle Informationen stehen gleich im Blickfeld.

Suchergebnis - Abbildungen und Graphiken - Mozilla Firefox

Datei Bearbeiten Ansicht Chronik Lesezeichen Extras Hilfe

www.kup.at/medizinprodukte

Abo :: Mediadaten :: News :: Datenbanken :: Journale :: Adressverlag :: Vorträge :: Fortbildung :: Medizinprodukte - Labortechnik :: CDs & Bücher ::

Suchergebnis - Abbildungen und Graphiken

Medizinische Publikationen (21) :: Abbildungen und Graphiken :: Volltext (5638)

Neue Suche: [Erweiterte Suche](#) [Hilfe zur Suche](#)

in allen Journalen nach ☒ Bildtitel ☒ Bildkeywords ☒ Bildsummary ☒ Autoren ☐ Mindestens ein Wort ☒ Alle Wörter

1. **Medizinprodukte - Labortechnik:** ORIGIO(R) wurde ein Teil von Cooper Surgical
Origio
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2012; 9 (5): 444
Keywords: [Gynäkologie-MT](#), [Origio GmbH](#), [Reproduktionsmedizin-MT](#)

Artikel: [Inhalt](#) [Abbildungen](#) [Detailsansicht](#)

2. **Medizinprodukte - Labortechnik:** Inkubatoren von Labotect
Produkt: Inkubator
Vertrieb: Labotect GmbH
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2012; 9 (5): 443
Keywords: [Gynäkologie-MT](#), [Inkubator](#), [Labotect](#), [Reproduktionsmedizin-MT](#)

Artikel: [Inhalt](#) [Abbildungen](#) [Detailsansicht](#)

3. **Medizinprodukte - Labortechnik:** Temperatur-, Gas- und Luftfeuchte-Überwachungssystem für Ihre Inkubatoren, Stickstofftanks, Kühlchränke u.v.m. in Ihren Laborräumen
Produkt: Wireless Transmitter mit Sensor
Vertrieb: Gynemed GmbH
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2012; 9 (5): 442
Keywords: [Gynemed GmbH](#), [Gynäkologie-MT](#), [Reproduktionsmedizin-MT](#), [Sensor](#), [Wireless Transmitter](#)

Artikel: [Inhalt](#) [Abbildungen](#) [Detailsansicht](#)

Krause & Pachernegg

GmbH

Medizintechnik-News

Einzigartige 3D/4D-Ultraschall-Performance – die Accuvix A30

Die Sonographie (Ultraschall) ist das am häufigsten genutzte bildgebende Verfahren in der Medizin und von dieser nicht mehr wegzudenken. Samsung Medison, einer der weltweit führenden Hersteller medizintechnischer Systeme, hat nun ein neues Ultraschallgerät entwickelt, die Accuvix A30, das neue Qualitätsmaßstäbe im Bereich der Ultraschalltechnologie setzt. Spezielle Features wie etwa der weltweit erste 21,5"-Full-HD-LED-Ultraschallmonitor, eine optimierte 3D/4D-Performance, verbesserte Detektionsmethoden, effiziente automatisierte Abläufe u. v. m. sorgen dabei für einzigartige und hochqualitative Ultraschall-Ergebnisse. In Österreich übernimmt das auf Ultraschallsonden und -systeme spezialisierte Grazer Unternehmen MIDES die Generalvertretung für Samsung Medison.

Verlässliche und fotorealistische Bilder

Samsung Medison ist seit Jahren bemüht, innovative Systemlösungen zu entwickeln, die Diagnosen präziser, einfacher und schneller machen. Mit der Accuvix A30 wird man genau diesen Ansprüchen gerecht. Die dabei zum Einsatz kommende hochentwickelte Bildverarbeitungstechnologie unterstützt bei der klinischen Entscheidungsfindung und verringert

Unsicherheiten für eine größtmögliche Diagnosesicherheit. Dank verbesserter Kontrastauflösung und -schärfe sind so selbst kleinste Bilddetails besser und schneller erkennbar, was wiederum zu deutlich effizienteren Arbeitsabläufen führt. Vor allem die 3D/4D-Imaging-Technologien sorgen für eine realistischere, präzisere Bilddarstellung und zeitsparende verlässliche Diagnosen.

Die Bildverarbeitungstechnologie im Detail

Erweiterte Farbtechnologien, anpassbare Presetbereiche und automatisierte Bildeinstellungen tragen wesentlich zur Optimierung des Workflows bei. Besonderes Feature der Accuvix A30 ist die Face Auto Detection, mit dessen Hilfe mit nur einem Tastendruck unerwünschte Volumendaten, die Details des fetalen Gesichts verdecken, entfernt werden können. Mit dem Smart Filter Volume Imaging wird zusätzlich unerwünschtes Rauschen eliminiert, wodurch klare, naturgetreue Bilderergebnisse möglich werden. Außerdem können Hauttöne und Schattierungen in 3D/4D-Bildern deutlich realistischer dargestellt werden. Durch die erweiterte H/W- und eine zusätzliche neue S/W-Engine wird die Verarbeitung der Ultraschallimpulse zusätzlich optimiert. Die Hybrid-Beamforming-Engine ermöglicht durch ihre höhere Leistung zudem eine sichtbare Verbesserung der Tiefen- und Detailauflösung. Der 21,5" Full-HD-LED-Monitor vereint dabei die Vorteile von CRT- und LCD-Monitoren, wodurch sich ein perfekter Kontrast mit

maximaler Auflösung ergibt. Zusätzlich sorgt die neuentwickelte DMR-plus-Engine für eine verbesserte 2D-Bildqualität, erhöhte Kantenschärfe und minimiertes Bildrauschen. Die spezielle HDVT™-Filtertechnologie eliminiert des Weiteren unerwünschtes Bildrauschen in Volumendaten und verbessert dabei die Darstellung feiner Strukturen und Kanten. Dies bedeutet nicht nur höchste Präzision im Bereich der Diagnostik, sondern vor allem auch ein unvergessliches Erlebnis für die Patienten.

Ergonomisch und zeitsparend

Neben der Vielzahl an Optimierungen im Bereich der Bildverarbeitung bietet die Accuvix A30 jedoch noch zahlreiche weitere nützliche Tools, die dabei helfen, wertvolle Zeit zu sparen und die Arbeitsprozesse effizienter zu gestalten. Zu diesen zählt etwa das integrierte Real-Time-DVD-Recording ADVR™, das das Speichern von Daten auf DVD simultan während des Scannens erlaubt. Mit dem Color Opt Flow™ kann zudem die Farbdarstellung des Blutflusses je nach Fließgeschwindigkeit angepasst werden. Zusätzlich wurde bei der Entwicklung der Accuvix A30 ein Fokus auf Mobilität und leichte Bedienung gesetzt. Ein intuitives Bedienpanel sowie der große Monitor lassen sich daher flexibel verstellen und ergonomisch an die jeweiligen Untersuchungsbedingungen anpassen. Dadurch wird eine komfortable Arbeitsumgebung geschaffen, in der sich sowohl Patient als auch Arzt wohlfühlen. Denn im Mittelpunkt jeder Technologie steht der Mensch.

Gerne stellen Ihnen die Verantwortlichen der Firma MIDES die Accuvix A30 persönlich vor.

Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:



MIDES GmbH
A-8010 Graz,
Weinholdstraße 33
Tel.: +43 (0)316 42 65 00
E-Mail: us@mides.com
www.mides.com

Entgeltliche Einschaltung



NEU: FertiSure® – Differenziert klar zwischen fertilen und subfertilen Männern und dient als Prognosemarker

Der FertiSure® Spermientest ist ein Labortest, bei dem mithilfe einer quantitativen Polymerasekettenreaktion (qPCR) Vorkommen und Menge von Protamin-1- und Protamin-2-mRNA in Spermien (Ejakulat) oder Spermatozoen (Hodengewebe) nachgewiesen werden.

Das Mengenverhältnis von Protamin-1 zu Protamin-2, die so genannte Protaminratio, unterscheidet klar zwischen fertilen und subfertilen Männern und kann zudem als Prognosemarker für den Erfolg der Fertilisierung einer Eizelle dienen. Weicht bei einem Mann die Protaminratio vom Normwert ab, so liegt nicht nur mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine Störung der Zeugungsfähigkeit vor, sondern es ist auch die Befruchtungswahrscheinlichkeit im Falle einer IVF- bzw. ICSI-Behandlung deutlich herabgesetzt (Abb. 1).

So konnten größere wissenschaftliche Studien zeigen, dass Spermien mit einer Protaminratio innerhalb des Normbereichs eine Befruchtungswahrscheinlichkeit von > 80 % (In-vitro-Fertilisation [IVF]) bzw. von 70 % (intrazyto-

plasmatische Spermieninjektion [ICSI]) aufweisen.

Der FertiSure® Spermientest stellt somit eine hervorragende Ergänzung zur andrologischen Untersuchung (z. B. Spermogramm) durch den Facharzt/die Fachärztin dar. Darüber hinaus erlaubt er eine sichere Prognose der Anwesenheit von Spermatozoen in einer Hodengewebsprobe und unterstützt somit die histologische Beurteilung. Der molekularbiologische Nachweis in einer Hodengewebsprobe ist ein sicheres Indiz für die Anwesenheit von Spermatozoen und somit ein verlässlicher Prognosemarker für den Erfolg einer testikulären Spermienextraktion (TESE).

Der FertiSure® Spermientest ist aufgrund des engen Zeitfensters der Pro-

taminexpression hoch spezifisch und aufgrund der molekularen Diagnostik hoch sensitiv.

Das gewonnene Ejakulat bzw. Hodengewebe wird per Post an das Referenzlabor der Universität Gießen, Deutschland, gesandt und dort ausgewertet. Innerhalb von maximal 10 Tagen erfolgt die Zusendung des Ergebnisses.



Prof. Dr. Klaus Steger,
Molekulare Andrologie,
Justus-Liebig-Universität
Gießen,
Deutschland:

„Diese so genannte Protaminratio ist zwischen verschiedenen Säugetierspezies unterschiedlich, innerhalb einer Spezies jedoch konstant, beim Menschen zum Beispiel etwa 1 zu 1. Abweichungen von diesem definierten Verhältnis führen in allen bekannten Fällen zu Sub- bzw. Infertilität.“

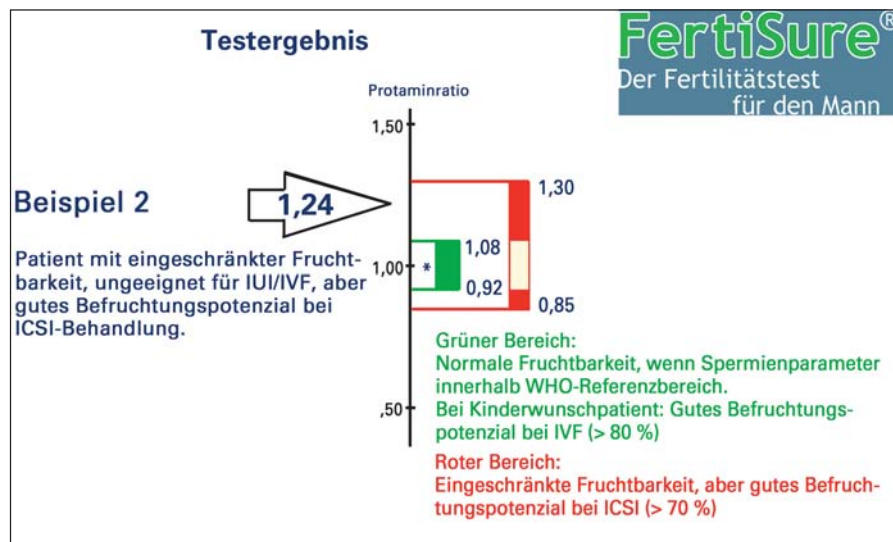


Abbildung 1: Beispielhafte Auswertung und Interpretation

Preis für Institute und Ärzte:
€ 299,- exkl. USt.

Weitere Informationen und Bestellungen:



Kairos Life Sciences GmbH
Hauptstraße 5
A-2344 Maria Enzersdorf
Tel.: +43 2236 710 777
E-Mail: office@kairos-life.com
Internet: www.kairos-life.com

Entgeltliche Einschaltung



Zestica™ Kinderwunsch – Gib den Spermien eine Chance!

Beweglichere Spermien erhöhen die Befruchtungswahrscheinlichkeit. Weltweit haben jedes Jahr ca. 15 % aller Paare Schwierigkeiten, ein Kind zu bekommen. Die Gründe für die ungewollte Kinderlosigkeit liegen zu ca. 40–50 % beim Mann. Dafür ist bei über 80 % der Männer die schlechte Beweglichkeit der Spermien verantwortlich [1].

Laut WHO gelten Paare als unfruchtbar, wenn innerhalb von 2 Jahren bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft eintritt. Während dieser frühen Phase können Paare nun direkt ihre Befruchtungswahrscheinlichkeit mit Zestica™ Kinderwunsch erhöhen [1].

Was ist Zestica™ Kinderwunsch?

Zestica™ Kinderwunsch ist ein neues Vaginalgel zur Unterstützung von Paaren mit Kinderwunsch. Es enthält als wichtigsten Inhaltsstoff Hyaluronsäure, die u. a. im Vaginal-, Zervix- und Uterussekret natürlich vorkommt. Hyaluronsäure ist umfangreich in der wissenschaftlichen Literatur dokumentiert und wird seit über 25 Jahren in der IVF-Therapie erfolgreich verwendet. Als Bestandteil vieler Nährmedien in der künstlichen Befruchtung lassen sich statistisch signifikante Verbesserungen der Implantations- und klinischen Schwangerschaftsraten sowie der Kryokonservierungsfähigkeit von Embryonen nachweisen [2–5].

Hyaluronsäure verbessert nachweislich die Motilität der Spermien über die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, was teilweise durch einen Zustrom von extrazellulärem Ca^{2+} erfolgt [6]. Darüber hinaus wurde von Parmegiani et al. [7] und Yagci et al. [8] im Jahr 2010 gezeigt, dass Hyaluronsäure während der Befruchtung hochselektiv auf Spermien mit normalem Nukleus und mit hoher DNA-Integrität wirkt (sie fördert also die morphologisch besten Spermien).

Bei Zestica™ Kinderwunsch wurde der pH-Wert und die Osmolalität für die Spermienmigration optimiert. Es ist hormonfrei.

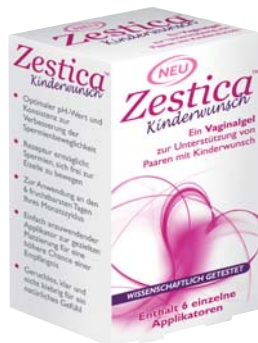
Welchen Effekt zeigt Zestica™ Kinderwunsch?

Zestica™ Kinderwunsch wirkt wie ein „Turbo“ auf Spermien. Dies ist umso bedeutender, als bereits eine leichte Verbesserung der Spermienbeweglichkeit

zu einer überproportionalen Verbesserung der Fruchtbarkeit führt [9]. Barratt zeigte 2009, dass Zestica™ Kinderwunsch statistisch signifikant die Motilität von schwach und progressiv beweglichen Spermien verbessert [10].

Wie wird Zestica™ Kinderwunsch angewendet?

Jeweils ein Applikator wird unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr an den 6 fruchtbarsten Tagen des Menstruationszyklus tief in die Vagina eingeführt und das Gel herausgedrückt. Das Gel hat eine leichte, nicht klebrige Konsistenz, die die effiziente Bewegung der Spermien weiter unterstützt. Zestica™ Kinderwunsch wird von Paaren als sehr natürlich empfunden.



Zestica™ Kinderwunsch ist ein Medizinprodukt.

Zestica™ Kinderwunsch

- Vaginalgel mit spezieller Hyaluronsäure
- Verbessert die Beweglichkeit schwach und progressiv beweglicher Spermien
- Fördert die morphologisch besten Spermien
- Erhöht die Chance der Empfängnis

Was meinen Kollegen?



Dr. Verena Mattle, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Innsbruck: „Seit der Anwendung von Zestica Kinderwunsch Vaginalgel in unserer Praxis können wir eine deutliche Steigerung der Schwangerschaftsraten feststellen. Durch die unkomplizierte Anwendung und gute Verträglichkeit sind unsere Patientinnen begeistert.“

Erhältlich in Apotheken oder bei www.kairos-life.com um € 29,90

Literatur:

1. Curi SM, Ariagno JI, Chenlo PH, et al. Asthenozoospermia: analysis of a large population. Arch Androl 2003; 49: 343–9.
2. Friedler S, Schachter M, Strassburger D, et al. A randomized clinical trial comparing recombinant hyaluronan/recombinant albumin versus human tubal fluid for cleavage stage embryo transfer in patients with multiple IVF-embryo transfer failure. Hum Reprod 2007; 22: 2444–8.
3. Sifer C, Mour P, Tranchant S, et al. [Is there an interest in the addition of hyaluronan to human embryo culture in IVF/ICSI attempts?]. Gynecol Obstet Fertil 2009; 37: 884–9.
4. Block J, Bonilla L, Hansen PJ. Effect of addition of hyaluronan to embryo culture medium on survival of bovine embryos in vitro following vitrification and establishment of pregnancy after transfer to recipients. Theriogenology 2009; 71: 1063–71.
5. Lane M, Maybach JM, Hooper K, et al. Cryo-survival and development of bovine blastocysts are enhanced by culture with recombinant albumin and hyaluronan. Mol Reprod Dev 2003; 64: 70–8.
6. Bains R, Miles DM, Carson RJ, et al. Hyaluronic acid increases motility/intracellular Ca^{2+} concentration in human sperm in vitro. Arch Androl 2001; 47: 119–25.
7. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, et al. „Physiologic ICSI“: hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality. Fertil Steril 2010; 93: 598–604.
8. Yagci A, Murk W, Stronk J, et al. Spermatozoa bound to solid state hyaluronic acid show chromatin structure with high DNA chain integrity: an acridine orange fluorescence study. J Androl 2010; 31: 566–72.
9. Comhaire F. Clinical andrology: from evidence-base to ethics. The ‘E’ quintet in clinical andrology. Hum Reprod 2000; 15: 2067–71.
10. Barratt C; Reproductive and Developmental Biology Group. Ninewells Hospital, University of Dundee, 2009; data on file.

Weitere Informationen:

KAIROS
Life Sciences GmbH

Kairos Life Sciences GmbH
Hauptstraße 5
A-2344 Maria Enzersdorf
Tel.: +43 2236 710 777
E-Mail: office@kairos-life.com
Internet: www.kairos-life.com

Pharma-News

Ferring Wissenschafts-Preis 2012

Die Abteilung „Gynäkologie und Geburtshilfe“ der Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H. hat es sich zur Aufgabe gemacht, junge ForscherInnen zu fördern.

Im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der beiden österreichischen IVF-Gesellschaften, welche 2012 in Wien stattfand, wurden die Ferring-Preise in

Höhe von je € 500,- von Herrn Prim. Georg Freude (Präsident der Österreichischen IVF-Gesellschaft), Herrn Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Urdl (Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie) und der Business Unit Managerin „Gynäkologie und Geburtshilfe“, Frau Mag. Christina Thaller (Ferring Ges.m.b.H.), an die vier jungen Wissenschaftlerinnen übergeben.

Die Gewinnerinnen 2012 waren:

Dr. Gerit Moser (Univ.-Klinik Graz)

Dr. Verena Nederegger (Univ.-Klinik Innsbruck)
Dr. Iryna Tsybulyak (Univ.-Klinik Innsbruck)
Dr. Veronika Marlies Berghold (Univ.-Klinik Graz)

Weitere Informationen:

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H.

Mag. Christina Thaller

Business Unit Manager Gynäkologie & Geburtshilfe

A-1100 Wien, Wienerbergstraße 11

E-Mail: christina.thaller@ferring.com



Abbildung 1: Univ.-Prof. Dr. W. Urdl, Dr. V. Nederegger, Dr. I. Tsybulyak, Prim. Dr. G. Freude, Dr. G. Moser, Dr. V. M. Berghold, Mag. C. Thaller (v.l.n.r.)

Fachkurzinformation zu Seite 13:

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

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

Esmya® (Ulipristalacetat) – Innovative medikamentöse Myomtherapie

Die konservativen Therapiemöglichkeiten bei symptomatischen Uterusmyomen waren bisher begrenzt. Mit Ulipristalacetat 5 mg (Esmya®) steht nun eine medikamentöse Therapieoption zur Verfügung, die zu einer schnellen Kontrolle von Blutungen und Schmerzen, einer ausgeprägten und anhaltenden Myomverkleinerung und damit zu einer erheblichen Lebensqualitätsverbesserung der betroffenen Patientinnen führt [1, 2].

Der oral wirksame selektive Progesteron-Rezeptor-Modulator (SPRM) Ulipristalacetat (UPA) 5 mg ist eine innovative Therapieoption für Patientinnen mit mittlerer bis starker Symptomatik aufgrund von Uterusmyomen, für die eine Operation vorgesehen ist [3].

UPA besitzt je nach Zielgewebe agonistische und antagonistische Eigenschaften. In einer Dosis von 5 mg täglich blockiert UPA bei Erhalt der physiologischen Östrogenspiegel die Ovulation, bewirkt eine Kontrolle der starken Blutungen (die Mehrzahl der Patientinnen entwickelt in der Folge eine Amenorrhö) und reduziert das Volumen der Myome [1, 2]. Die Verkleinerung der Myomgröße ist durch eine Apoptose-Induktion in den Myomzellen, nicht aber in den Myometriummzellen bedingt [4]. Während der für 12 Wochen anberaumten Behandlung mit Esmya® kommt es lt. klinischen Studien bei ca. 60 % der Patientinnen als Begleiterscheinung

der Therapie zu benignen endometrialen Veränderungen („progesterone modulator-associated endometrial change“ [PAEC]). Diese Veränderungen stellen sich histologisch unterschiedlich dar und bilden sich mit dem Wiedereinsetzen des normalen Monatszyklus (ca. 4 Wochen nach Therapieende) zurück [1, 2].

In einem umfangreichen Phase-III-Studienprogramm mit Uterusmyom-Patientinnen wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von UPA 5 mg untersucht. In den beiden zulassungsrelevanten, randomisierten Doppelblindstudien wurde UPA 5 mg mit Placebo (PEARL I, n=242) [2] und mit dem GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat (PEARL II, n = 307) [1] verglichen. In beiden Studien wurden Frauen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren mit mindestens einem Uterusmyom (Durchmesser 3–10 cm) und sehr starken Menstruationsblutungen (PBAC-Score* > 100) eingeschlossen. Alle Patientinnen kamen für einen operativen Eingriff infrage. Ein weiteres Einschlusskriterium für die Patientinnen der PEARL-I-Studie war zudem ein Hämoglobinwert $\leq 10,2$ g/dl (Anämie). Nach der 3-monatigen Therapie wurden sie entweder für weitere 6 Monate nachbeobachtet oder konnten sich einer Operation unterziehen.

In der PEARL-II-Studie führte UPA bereits innerhalb von 7 Tagen bei mehr als 90 % der Patientinnen zur Kontrolle der starken Uterusblutungen. In der Leu-

prorelinacetat-Gruppe betrug die Dauer bis zum Eintritt der Blutungskontrolle hingegen 30 Tage. Die Mehrzahl der Patientinnen entwickelte in der Folge eine Amenorrhö, die allerdings unter Leuprorelinacetat ebenfalls verzögert eintrat (7 vs. 21 Tage) [1]. Unter UPA 5 mg sank das Myomvolumen auf 55 % des Ausgangsvolumens, unter Leuprorelinacetat auf 44 %. Nach dem Ende der UPA-Therapie ist der Effekt auf die Myomgröße über 6 Monate dokumentiert [1, 2]. In der Leuprorelinacetat-Gruppe kam es dagegen zu einer erneuten Größenzunahme.

UPA war gut verträglich und löste signifikant weniger Hitzewallungen versus GnRH-Agonist aus (11 vs. 40 %; $p < 0,001$) [1].

Literatur:

1. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al.; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
2. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
3. Fachinformation Esmya® (Stand September 2012)
4. Xu Q, Takekida S, Ohara N, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 953–61.

Weitere Informationen:

Gedeon Richter Austria GmbH

Mag. Susanne Martin

A-1030 Wien,

Hainburger Straße 20 Top 17

E-Mail:

susanne.martin@gedeonrichter.eu

* PBAC = Pictorial Blood Loss Assessment Chart; ein PBAC-Score von 10 entspricht einem komplett mit Blut getränkten Tampon

Fachkurzinformation zur 2. Umschlagseite:

ESMYA 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat. Anwendungsgebiete: Ulipristalacetat ist indiziert zur Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome in erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist. Die Dauer der Behandlung ist auf 3 Monate beschränkt. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. Genitalblutung von unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als den Gebärmutter-Myomen. Gebärmutter-, Gebärmutterhals- oder Brustkrebs. Aufgrund von fehlender Langzeitbehandlungsdaten sollte eine Behandlungsdauer von 3 Monaten nicht überschritten werden. Inhaber der Zulassung: Gedeon Richter Plc., Gyömöi út 19–21, 1103 Budapest, Ungarn. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: September 2012

Studie zeigt Vitamin-D- und Folat-Mangel bei 18–30-jährigen Frauen

In einer österreichischen Studie wurde die Verbreitung von Vitamin-D-Hypovitaminosen und Folsäure-Mangel bei jungen Frauen aus dem medizinischen Bereich (215 Teilnehmerinnen, 18–30 Jahre alt, Studentinnen der Pharmazie, Medizin, Krankenpflege, Diätwissenschaften oder Ernährungswissenschaften) erhoben, um sie mit den Ergebnissen des Österreichischen Ernährungsberichts 2008 zu vergleichen.

Interessant war, dass der medizinische Hintergrund mit dem dazugehörigen Fachwissen die untersuchten Frauen nicht vor einer Unterversorgung von Vitamin D oder Folsäure zu schützen scheint.

6,9 % der untersuchten Frauen hatten eine Hypovitaminose (Konzentration von 25-OH-Vitamin D₃ von < 30 nmol/l im Plasma) und bei 89,3 % wurde ein Vitamin-D-Mangel (Konzentration von 25-OH-Vitamin D₃ < 75 nmol/l) festgestellt.

Die zweite Fragestellung dieser Studie beschäftigte sich mit der Verbreitung von Folsäure-Mangel (Red-blood-cell- [RBC-] Level < 140 ng/ml; signifikanter Zusammenhang von RBC-Level und Plasmafolat-Konzentration) bei den untersuchten Frauen. Auch hier konnte bei 6,9 % der Frauen ein Folat-Mangel festgestellt werden, welcher in Zusammenhang mit dem Risiko einer Anämie oder bei schwangeren

Frauen mit dem Risiko von fötalen Neuralrohrdefekten steht. Lediglich 9,3 % der Frauen erreichten die empfohlene Konzentration von > 400 ng/ml.

Die Bedeutung von Vitamin D und Folat im Zusammenhang mit Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit ist unumstritten. Vitamin D übernimmt eine wichtige Rolle im Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsel und hat damit großen Einfluss auf den Knochenbau und die Zahnentwicklung. Folat wird für Wachstums- und Zellteilungsprozesse benötigt – erst kürzlich wurde aufgezeigt, dass ein Folat-Mangel in der Schwangerschaft einen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden des Kindes hat.

Daher sollte die Supplementierung von Vitamin D und Folat während Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit dringend empfohlen werden.

In der Praxis wird Folat meist in Form der synthetischen, in der Natur nicht vorkommenden Folsäure verabreicht. Der beim Menschen mit einem Anteil von > 90 % wichtigste Metabolit ist 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF), das auch die überwiegende Transport- und Speicherform darstellt. Die Umwandlung von Folsäure in 5-MTHF erfolgt über das Enzym 5,10-Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR). Doch dieses Enzym ist nicht bei allen Menschen gleich aktiv. Eine verbreitete Punktmutation kodiert für eine eingeschränkte Aktivität von MTHFR. In Europa sind 12 % der Bevölkerung homozygot und 45 % he-

terozygot betroffen. Liegt die Mutation homozygot vor, so ist die Enzymaktivität um 75 % reduziert. Folsäure kann also nur sehr schlecht verarbeitet werden.

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

Weiterführende Literatur:

Kaehler S, Baumgartner H, Jeske M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and folate deficiency in healthy young female Austrian students in a health care profession. *Eur J Nutr* 2012; 51: 1021–31.

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

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

Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH

Mag. (FH) Andrea Meitz

Brand Manager Consumer Health

A-1147 Wien

Zimbagasse 5

Tel.: +43 1 576 00 268

Fax: +43 1 576 00 355

E-Mail: andrea.meitz@merckgroup.com

Impressum

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

Herausgeber und Chefredakteur:

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

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10.

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4x im Jahr.

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

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

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

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

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

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

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

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

Fachkurzinformation zu Seite 6:

ADOLORIN® Ibuforte 400 mg Dragees. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): 1 Dragee enthält 400 mg Ibuprofen. Anwendungsgebiete: Zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen wie z. B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Menstruationsschmerzen sowie von Schmerzen und Fieber bei Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten. Gegenanzeigen: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Patienten, bei denen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) Asthmaanfälle ausgelöst oder verstärkt wurden, Urtikaria oder akute Rhinitis auftraten; – zerebrovaskuläre Blutungen; – akute starke Blutungen; – bestehende und rezidivierende peptische Ulzera, Blutungen oder Perforation (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung in der Anamnese); – gastrointestinale Blutung oder Perforation – ausgelöst durch NSAR-Therapie – in der Anamnese; – schwere Leber- oder Niereninsuffizienz; – schwere Herzinsuffizienz; Störungen der Hämatopoese, Knochenmarksschädigungen; – Hämolytische Anämie, Porphyrie; – hämorrhagische Diathese; – schwere Dehydratation (z. B. nach Durchfällen, Erbrechen und unzureichender Flüssigkeitsaufnahme); – letztes Trimenon der Schwangerschaft. Hilfsstoffe: Siliziumdioxid, Maisstärke, Copovidon, Alginsäure, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Saccharose, Titandioxid (E171), Talk, Carmellose-Natrium, Maisstärke, Povidon [K 25], Carnaubawachs. Zulassungsinhaber: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp-frei mit W10, apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Propionsäurederivate, ATC-Code: M01AE. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: Mai 2012

MAGNESIUM VERLA® Filmtabletten. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): 1 Filmtablette enthält: 436,8 mg Magnesiumcitrat 9H₂O und 165,4 mg Magnesium-L-Glutamat Tetrahydrat entsprechend 60 mg (= 2,5 mmol/5 mval) Magnesium. Anwendungsgebiete: Zur Ergänzung des Magnesiumtagesbedarfes bei ungenügender Magnesiumzufuhr durch Nahrung und Trinkwasser. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min); Exsikkose; Anurie; Neigung zu Infektsteinbildung in den ableitenden Harnwegen bei Harnwegsinfekten (Calcium-Magnesium-Ammoniumphosphatsteine, Struvitsteine). Liste der sonstigen Bestandteile: Kartoffelstärke, Glycerin, Polyvidon, Macrogol 6000, Magnesiumstearat, Eudragit, Talcum, Titandioxid (E171), Hypromellose, Silikonentschäumer. Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Wirkstoffgruppe: Magnesium (verschiedene Salze in Kombination), ATC-Code: A12CC30. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezeptfrei, apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: März 2010

MADONELLA-Dragees. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Dragee enthält 0,15 mg Levonorgestrel und 0,03 mg Ethinylestradiol. Jedes Dragee enthält 33 mg Lactose-Monohydrat und 22,46 mg Saccharose. Anwendungsgebiete: Orale Kontrazeption. Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva, (KOKs) dürfen unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen nicht eingenommen werden. Wenn einer dieser Fälle während der Anwendung von KOKs zum ersten Mal eintritt, muss das Präparat sofort abgesetzt werden: – Bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle thrombotische/thromboembolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre Ereignisse; – Bestehende oder vorausgegangene Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris); – Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; – Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; – Das Vorliegen eines schweren oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose (siehe Abschnitt: „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen; – Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie; – Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; – Bestehende oder vorausgegangene benignen oder malignen Lebertumoren; – Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalien oder der Mammas), die Sexualhormonabhängig sind; – Nicht abgeklärte vaginale Blutungen; – Bestehende oder vermutete Schwangerschaft; – Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der sonstigen Bestandteile; – Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- und Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipidantikörper, Lupus Antikoagulans). Liste der sonstigen Bestandteile: Laktose-Monohydrat, Maisstärke, Talcum, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliziumdioxid, Saccharose, Calciumcarbonat, Copovidon, Macrogol, Povidon, Carmellose-Natrium, Titandioxid (E171). Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombination. ATC-Code: G03AA07. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Mai 2011

DELIA 0,03 mg/2 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat. Sonstige Bestandteile: Eine Filmtablette enthält 75,27 mg Lactose-Monohydrat. Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Magnesiumstearat. Überzug: Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid, rotes Eisenoxid. Anwendungsgebiete: Hormonale Kontrazeption. Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht eingenommen werden, wenn die im Folgenden beschriebenen Erkrankungen bestehen. Die Einnahme von Delia muss unverzüglich beendet werden, wenn eine dieser Erkrankungen während der Einnahme auftritt: – Bestehende oder vorausgegangene arterielle oder venöse Thrombosen, z. B. Thrombose der tiefen Venen, Lungenembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall; – Ererbte oder erworbene Prädisposition für eine venöse oder arterielle Thrombose wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie, und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulant); – Vorstadien oder erste Anzeichen einer Thrombose, Thrombophlebitis oder Symptome einer Embolie, zum Beispiel eine transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris; – Geplante Operationen (mindestens 4 Wochen vorher) und während des Zeitraums einer Ruhigstellung, zum Beispiel nach Unfällen (z. B. bei Gipsverband); – Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; – Entgleister Diabetes mellitus; – Unkontrollierte Hypertonie oder eine signifikante Blutdruckerhöhung (ständige Werte über 140/90 mmHg); – Hepatitis, Ikterus; – Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; – generalisierter Pruritus und Cholestase insbesondere während einer vorangegangenen Schwangerschaft oder Estrogentherapie; – Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Störungen der Gallesekretion; – Vorangegangene oder bestehende gut- oder bösartige Lebertumoren; – Starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdominale Blutungen (siehe Abschnitt 4.8); – Erstes oder erneutes Auftreten von Porphyrie (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyrie); – Bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumoren; – Schwere Fettstoffwechselstörungen; – Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls diese mit schwerer Hypertriglyceridämie assoziiert ist; – Erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen; – Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte (sog. Migraine accompagnée); – Akute sensorische Ausfälle, z. B. Seh- oder Hörstörungen; – Motorische Störungen (insbesondere Paresen); – Zunahme epileptischer Anfälle; – Schwere Depressionen; – Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften; – Ungeklärte Amenorrhoe; – Endometriumhyperplasie; – Ungeklärte Genitalblutungen; – Überempfindlichkeit gegen Chlormadinonacetat, Ethinylestradiol oder einen der sonstigen Bestandteile. Ein schwerwiegender Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose können eine Gegenanzeige darstellen (siehe Abschnitt 4.4). Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA15. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Juni 2011

YRIS-Dragees. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Dragee enthält 0,075 mg Gestoden und 0,03 mg Ethinylestradiol. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat 37,16 mg und Saccharose 19,66 mg je überzogene Tablette. Anwendungsgebiete: Orale hormonale Kontrazeption. Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Yris, – Bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle thrombotische/thromboembolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre Ereignisse, – Bestehende oder vorausgegangene Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris), – Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- und Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipidantikörper, Lupus koagulans), – zerebrovaskuläre oder kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzklappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen), – Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen wie Aura, – Das Vorliegen eines schweren oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose (siehe Abschnitt: „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen, – unkontrollierte Hypertonie, – Diabetes mellitus mit Mikro- oder Makroangiopathie, – Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie, – Bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom, – Endometriumkarzinom oder andere bestehende oder vermutete estrogenabhängige Neoplasien, – Leber-Adenome oder -Karzinome; bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben, – Genitalblutungen unklarer Genese, – Schwangerschaft, – Stillzeit, – Sichelzellanämie, Hyperlipoproteinämie, – Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom. Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Gestagene und Estrogene in fixer Kombination. ATC-Code: G03AA10. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Jänner 2012

YRIS MITE-Dragees. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Dragee enthält 0,075 mg Gestoden und 0,02 mg Ethinylestradiol. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat 37,16 mg und Saccharose 19,66 mg je überzogene Tablette. Anwendungsgebiete: Orale hormonale Kontrazeption. Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Yris mite, – Bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle thrombotische/thromboembolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre Ereignisse, – Bestehende oder vorausgegangene Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris), – Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- und Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipidantikörper, Lupus koagulans), – zerebrovaskuläre oder kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzklappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen), – Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen wie Aura, – Das Vorliegen eines schweren oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose (siehe Abschnitt: „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen, – unkontrollierte Hypertonie, – Diabetes mellitus mit Mikro- oder Makroangiopathie, – Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie, – bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom; – Endometriumkarzinom oder andere bestehende oder vermutete estrogenabhängige Neoplasien, – Leber-Adenome oder -Karzinome; bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben, – Genitalblutungen unklarer Genese, – Schwangerschaft, – Stillzeit, – Sichelzellanämie, Hyperlipoproteinämie, – Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom. Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Gestagene und Estrogene in fixer Kombination. ATC-Code: G03AA10. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Jänner 2012

REMIFEMIN® Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: 2,5 mg Trockenextrakt aus Cimicifugawurzelstock (Cimicifugae rhizoma, DEV 6 - 11:1). Auszugsmittel: Propan-2-ol (40 % V/V). Sonstiger Bestandteil: 197 mg Lactose-Monohydrat. Anwendungsgebiete: Pflanzliches Arzneimittel zur Linderung klimakterischer Beschwerden wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Liste der sonstigen Bestandteile: Cellulosepulver, Kartoffelstärke, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. Inhaber der Zulassung: Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, D- 38259 Salzgitter. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezeptfrei, apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika. ATC-Code: G02CX. Stand der Information: Dezember 2012

REMIFEMIN® PLUS – Dragees. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 überzogene Tablette enthält: Trockenextrakt aus Cimicifuga-Wurzelstock (6 – 11:1) 2,5 – 5 mg entsprechend 1 mg Triterpenglykoside, berechnet als 27-Deoxyactein. Auszugsmittel 2-Propanol 40 % (V/V). Trockenextrakt aus Johanniskraut (3,5 – 6:1) 58,0 – 85,0 mg entsprechend 0,25 mg Gesamthypericine, berechnet als Hylericin. Auszugsmittel Ethanol 60 % (V/V). Sonstiger Bestandteil: 45,6 – 67,3 mg Lactose-Monohydrat. Anwendungsgebiete: Pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Beschwerden im Klimakterium (Hitzewallungen, Schweißausbrüche) mit ausgeprägter psychovegetativer Komponente wie Verstimmungszustände, Nervosität, Reizbarkeit, Konzentrationsschwäche. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung von: – Ciclosporin, – Tacrolimus zur systemischen Anwendung, – Indinavir, Amprenavir und anderen Proteinase-Inhibitoren, – Irinotecan, – Warfarin. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Hypromellose, Glyceroldibehenat, hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 6000, Indigotin E132, Talkum, Eisenoxid E172, Magnesiumstearat, Glycerolalkonat. Inhaber der Zulassung: Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG. D-38259 Salzgitter. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezeptfrei, apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika. ATC-Code: G02CX. Stand der Information: August 2012

ALENDRONSÄURE „Interpharm“ 10 mg einmal wöchentlich-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 10 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat-Trihydrat). Jede Tablette enthält 103,95 mg Lactose-Monohydrat. Anwendungsgebiete: – Therapie der postmenopausalen Osteoporose. – Alendronsäure vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. – Therapie der Osteoporose bei Männern. – Prophylaxe der glukokortikoidinduzierten Osteoporose. Gegenanzeigen: – Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie. – Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen. – Überempfindlichkeit gegenüber Alendronsäure oder einem der sonstigen Bestandteile. – Hypokalzämie. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Zellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Inhaber der Zulassung: Interpharm ProduktionsgmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. ATC-Code: M05BA04. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: September 2012

ALENDRONSÄURE „Interpharm“ 70 mg einmal wöchentlich-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat-Trihydrat). Jede Tablette enthält 142,64 mg Lactose-Monohydrat. Anwendungsgebiete: – Therapie der postmenopausalen Osteoporose. – Alendronsäure vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. Gegenanzeigen: – Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie. – Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen. – Überempfindlichkeit gegenüber Alendronsäure oder einem der sonstigen Bestandteile. – Hypokalzämie. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Zellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Inhaber der Zulassung: Interpharm ProduktionsgmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. ATC-Code: M05BA04. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: September 2012

LIBEREL®-Filmtabletten: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält: Desogestrel 0,150 mg, Ethinylestradiol 0,030 mg. Anwendungsgebiete: Orale Konzeptionsverhütung. Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. – Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; – Bestehende oder vermutete Schwangerschaft; – Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalien oder der Mammæ), die Sexualhormon-abhängig sind; – Nicht abgeklärte vaginale Blutungen; – Bestehende oder vorausgegangene Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris); – Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie z. B. APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- und Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipinantikörper, Lupus koagulans); – Angeborene oder bestehende Fettstoffwechselstörungen; – Schwere Hypertonie; – Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; – Bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle thrombotische/thrombo-embolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre Ereignisse; das Vorliegen eines schweren oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen; – Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie; – Gelbsucht oder anhaltendem Juckreiz während einer früheren Schwangerschaft, Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom; – Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; – Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumore; – Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; – Porphyrie; – Herpes gestationis; – Otoklerose mit Verschlechterung des Hörvermögens in vorangegangenen Schwangerschaften; – Endometriumhyperplasie. Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC-Code: G03AA09. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon K30, Stearinsäure, Siliciumdioxid, α -Tocopherol, Magnesiumstearat. Tablettenfilm: Hypromellose, Macrogol 6000, Propylenglycol. Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Dezember 2012

BIOGELAT BIOTIN 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 5 mg Biotin. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat 80,29 mg. Anwendungsgebiete: Zur Prophylaxe und Therapie von Biotin-Mangelzuständen (zur Prophylaxe sind weniger als 0,2 mg Biotin am Tag ausreichend). Therapie von Biotin-Mangelzuständen beim sehr seltenen Biotin-abhängigen, multiplen Carboxylasemangel. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber Biotin oder einen der sonstigen Bestandteile von Biogelat Biotin 5 mg. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Crospovidon, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat. Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezeptfrei, apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Vitaminpräparate, rein. ATC-Code: A11HA05. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: Jänner 2013

LIBEREL® MITE-Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält: Desogestrel 0,150 mg, Ethinylestradiol 0,020 mg. Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat 67,66 mg. Anwendungsgebiete: Orale Konzeptionsverhütung. Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. – Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; – Bestehende oder vermutete Schwangerschaft; – Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalien oder der Mammæ), die Sexualhormon-abhängig sind; – Nicht abgeklärte vaginale Blutungen; – Bestehende oder vorausgegangene Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris); – Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie z. B. APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- und Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipidantikörper, Lupus koagulans); – Angeborene oder bestehende Fettstoffwechselstörungen; – Schwere Hypertonie; – Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; – Bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle thrombotische/thromboembolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre Ereignisse; das Vorliegen eines schweren oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen; – Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie; – Gelbsucht oder anhaltendem Juckreiz während einer früheren Schwangerschaft, Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom; – Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; – Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren; – Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; – Porphyr; – Herpes gestationis; – Otosklerose mit Verschlechterung des Hörvermögens in vorangegangenen Schwangerschaften; – Endometriumhyperplasie. Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC-Code: G03AA09. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon K30, Stearinsäure, Siliciumdioxid, α -Tocopherol, Magnesiumstearat, Chinolingelb (E104). Tablettenfilm: Hypromellose, Macrogol 6000, Propylenglycol. Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Dezember 2012

FLUCOSEPT 150 mg-Kapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 150 mg Fluconazol. Sonstige Bestandteile: Lactose 148,5 mg. Anwendungsgebiete: Behandlung von Mykosen, die durch Fluconazol-empfindliche Pilze hervorgerufen werden. Die Therapie mit Flucosept kann eingeleitet werden, noch bevor die Ergebnisse von Kulturen oder anderen Laboruntersuchungen bekannt sind. Nach deren Vorliegen sollte die Therapie entsprechend angepasst werden. – Schleimhaut-Candidosen einschließlich oropharyngealer, ösophagealer, mukokutaner und chronisch-atrophischer oraler Candidose (Stomatopathie bei Zahnprothesenträgern), nichtinvasive bronchopulmonale Candidosen, Candidurie. Es können sowohl Patienten mit normaler als auch geschwächter Immunabwehr behandelt werden. – Rezidivprophylaxe oropharyngealer Candidiasis bei AIDS-Patienten. – Systemcandidosen einschließlich Candida-Sepsis, disseminierte und andere invasive Candida-Infektionen (Infektionen des Peritoneums, des Endokards, der Augen, der Lunge und des Harntrakts); auch im Rahmen der Behandlung von malignen Erkrankungen, unter zytostatischer oder immunsuppressiver Therapie oder beim Vorliegen anderer prädisponierender Faktoren für eine Candida-Infektion (z. B. Patienten auf Intensivstationen). – Kryptokokkose, einschließlich Kryptokokken-Meningitis sowie Infektionen anderer Organe (z. B. Lunge, Haut). Es können sowohl Patienten mit normaler als auch geschwächter Immunabwehr behandelt werden. – Dauerbehandlung zur Rezidivprophylaxe der Kryptokokkose bei AIDS-Patienten. – Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen, die aufgrund einer Zytostatika- oder Strahlentherapie für Pilzinfektionen prädisponiert sind. – Dermatomykosen, wie z. B. Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium (Onychomycose), in Fällen, wo eine systemische Behandlung angezeigt ist. – Tiefe endemische Mykosen, einschließlich Kokzidioidomykose, Parakokzidioidomykose, Sporotrichose und Histoplasmose bei immunkompetenten Patienten. – Genitalcandidiasis: akute oder rezidivierende Vaginalcandidiasis, Prophylaxe bei rezidivierender Vaginalcandidiasis (3 oder mehr Schübe pro Jahr). – Candida-Balanitis. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fluconazol, verwandte Azolderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Auf Grundlage der Ergebnisse einer Wechselwirkungsstudie mit Mehrfachgabe ist die gleichzeitige Verabreichung mit Terfenadin kontraindiziert, wenn der Patient wiederholte Fluconazol-Dosen in Höhe von 400 mg oder mehr pro Tag erhält. Ebenso ist bei mit Fluconazol behandelten Patienten die gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel kontraindiziert, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder über das Cytochrom- (CYP-) P450-Isoenzym 3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid, Astemizol, Pimozid, Chinidin und Erythromycin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wirkstoffgruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung. ATC-Code: J02AC01. Sonstige Bestandteile: Laktose, Maisstärke, Povidon, Talk, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Gelatine, Titandioxid (E171), Indigo Carmin (E132). Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Dezember 2012

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

NuvaRing 0,120 mg/0,015 mg pro 24 Stunden – Vaginalring. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: NuvaRing enthält 11,7 mg Etonogestrel und 2,7 mg Ethinylestradiol. Der Ring setzt über einen Zeitraum von 3 Wochen pro Tag im Durchschnitt 0,120 mg Etonogestrel und 0,015 mg Ethinylestradiol frei. Liste der sonstigen Bestandteile: Ethylvinylacetat-Copolymer, 28 % Vinylacetat; Ethylvinylacetat-Copolymer, 9 % Vinylacetat; Magnesiumstearat. Anwendungsgebiete: Kontrazeption. NuvaRing ist für Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit wurde an Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren nachgewiesen. Gegenanzeigen: NuvaRing darf bei Vorliegen einer der unten angeführten Erkrankungen nicht angewendet werden. Sollte während der Anwendung von NuvaRing eine der folgenden Situationen zum ersten Mal auftreten, muss er unverzüglich entfernt werden. – Bestehende oder Anamnese einer venösen Thrombose mit oder ohne begleitende Lungenembolie; – Bestehende oder Anamnese einer arteriellen Thrombose (z. B. Apoplexie, Myokardinfarkt) oder Prodrome einer Thrombose (z. B. Angina pectoris oder transitorische ischämische Attacken); – Bekannte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen mit oder ohne erblich bedingten Einflüssen, wie zum Beispiel aktivierte Protein-C- (APC-) Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Anti-Phospholipid-Antikörper (Anti-Cardiolipin-Antikörper, LE-Antikörper); – Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; – Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; – Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose kann ebenfalls eine Kontraindikation darstellen. – Bestehende oder Anamnese einer Pankreatitis, falls in Verbindung mit schwerer Hypertriglyceridämie; – Bestehende oder Anamnese einer schweren Lebererkrankung, solange die Leberfunktionswerte noch nicht im Normbereich liegen; – Bestehende oder Anamnese von benignen oder malignen Lebertumoren; – Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen der Genitalorgane oder der Mammæ, wenn diese sexualhormonabhängig sind; – Nicht abgeklärte vaginale Blutungen; – Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von NuvaRing. Inhaber der Zulassung: N.V. Organon, Kloosterstraat 6; 5349 AB Oss, Niederlande. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Vaginalring mit Gestagen und Estrogen. ATC-Code: G02BB01. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologischen Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: April 2012

Meine NR¹ in Verhütung

Nur 1x
im Monat

So sicher
wie die Pille⁴:
Pearl Index
0,64⁵

1 zigartige Applikationsform

Kontinuierliche Abgabe von niedrigen Hormondosen¹

1 fach gut

Hinsichtlich Zyklusstabilität²

1 fach zufrieden

92% der Frauen waren hoch compliant mit NuvaRing^{®3}

Referenzen: 1. Van den Heuvel et al. Contraception 72 (2005) 168 – 174. 2. Milsom I, Lette I, Bjertnaes A, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. Hum Reprod. 2006;21(9):2304-2311. 3. Bjarnadóttir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. Am J Obstet Gynecol. 2002;186:389-395. 4. Ahrendt H-J, Nisand I, Bastianelli C, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 µg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. Contraception. 2006;74:451-457. 5. Austria Codex-Fachinformation.