

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Anlage einer Fertilitätsreserve bei nicht-medicinischen 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

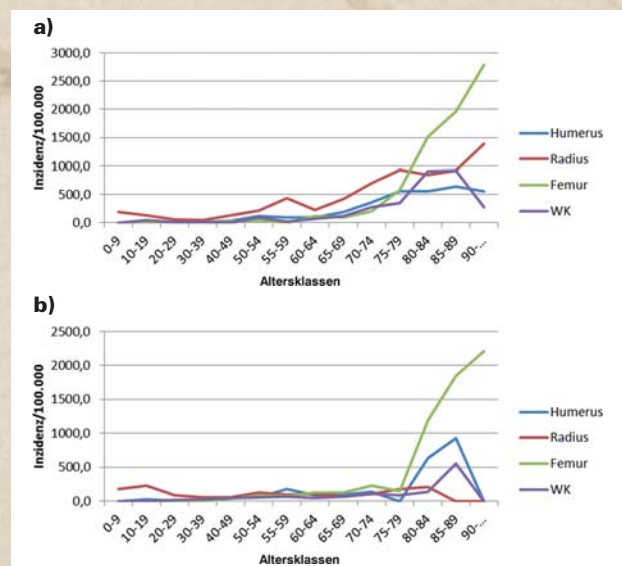
RUBRIKEN

Aktuelles

First to know

Fragen aus der Praxis – Experten antworten

Medizintechnik-News



Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausengesellschaft

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

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in
EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the



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

Klimakterium? Natürlich cimifemin®!



Kassenzulässig*

Bei klimakterischen Beschwerden

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

zeller  medical

Inhalt

Editorial	4
P. Stute	
DIAGNOSTIK & THERAPIE	
Anlage einer Fertilitätsreserve bei nicht-medizinischen Indikationen („Social freezing“): Techniken und kritische Bewertung	5
M. von Wolff	
Frakturinzidenzen und deren Komplikationen bei hochbetagten Frauen und Männern	11
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	16
P. Burckhardt	
RUBRIKEN	
Aktuelles:	19
Frakturprävention: Raloxifen und Knochenqualität	
N. Hasenöhl	
First to know	21
P. Stute	
Fragen aus der Praxis – Experten antworten	23
A. Raggi Nüssli	
Medizintechnik-News	26
Terminkalender	20
Impressum	22
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. 12.	

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			



Editorial

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Ich begrüße Sie herzlich zur ersten Ausgabe des *Journals für Gynäkologische Endokrinologie* im neuen Jahr 2013.

Als ich vor etwa einem Jahr an der Jahrestagung von „FertiPROTEKT“ in Münster (D) teilnahm, war dort eine rege, kontroverse Diskussion zum Thema „Social freezing“ im Gange. Das Ergebnis war ein Kriterienkatalog für die Indikation des „Social freezings“, welcher demokratisch von den FertiPROTEKT-Zentren abgestimmt wurde. Der Übersichtsartikel von **M. von Wolff** setzt sich mit diesem brisanten Thema auseinander.

Dass die Osteoporose und ihre Folgen nicht nur ein grosses individuelles Leid, sondern auch ein volkswirtschaftliches Problem darstellen, ist allgemein bekannt. Ebenso die Präferenz des weiblichen Geschlechts infolge des menopausenbedingten Östrogenmangels. In ihrer aktuellen Studie an hochbetagten Frauen und Männern in Nord-Deutschland zeigen die Autoren **H.-C. Schober et al.** zusätzlich relevante geschlechtsbezogene Unterschiede in den Komplikationsraten nach Frakturversorgung auf. Spätestens seit der Publikation der WHI-Studienergebnisse hoffen viele auf eine Äquipotenz der Phytoöstrogene am Knochen. In ihrem „Isoflavones Report 2011“ gibt die Nord-amerikanische Menopausegesellschaft (NAMS) ein Statement zum Einfluss von Isoflavonen auf verschiedene Organsysteme ab. Schon damals war die Einschätzung des ossären Effektes von Isoflavonen eher pessimistisch. In seinem aktuellen Review kommt **P. Burckhardt** zu ähnlichen Schlüssen – aber lesen Sie lieber selbst!

Damit wünsche ich Ihnen eine interessante Lektüre und verbleibe bis zum nächsten Mal mit ersten Frühlingsgrüssen aus Bern,

Ihre
Petra Stute

Éditorial

Chère consœur, Cher confrère,

J'ai le grand plaisir de vous présenter le premier numéro du *Journal d'endocrinologie gynécologique* de la nouvelle année 2013.

Lors de ma présence au congrès annuel de «FertiPROTEKT» à Münster (Allemagne) il y a environ un an, j'y ai assisté à une discussion animée sur le thème controversé du «social freezing», résultant dans l'élaboration, avec vote démocratique par les centres FertiPROTEKT, d'un catalogue de critères pour l'indication du social freezing. L'article de synthèse de **M. von Wolff** se penche sur ce thème hautement actuel.

On sait que l'ostéoporose et ses conséquences causent non seulement de grandes souffrances individuelles, mais aussi des problèmes économiques à l'échelle nationale. Il est également connu que ce problème affecte surtout les femmes à cause du manque d'œstrogène après la ménopause. Dans leur étude actuelle auprès de personnes très âgées des deux sexes, les auteurs **H.-C. Schober et al.** montrent aussi des différences entre les deux sexes en ce qui concerne les taux de complications après le traitement des fractures. Au plus tard depuis la publication des résultats de l'étude WHI, de nombreuses personnes espéraient que les phyto-œstrogènes feraient preuve d'équipissance dans leurs effets sur les os. Dans son «Isoflavones Report 2011», la NAMS (North American Menopause Society) avait pris position au sujet de l'influence des isoflavones sur différents systèmes d'organes. À cette époque déjà, l'estimation des effets des isoflavones sur les os était déjà plutôt pessimiste. Les conclusions de **P. Burckhardt** dans sa review actuelle sont similaires, mais lisez vous-même ce qu'il peut vous apprendre!

Je vous souhaite une agréable et intéressante lecture en ce début de printemps et me réjouis d'ores et déjà de la prochaine occasion de vous présenter des informations.

Bien à vous,
Petra Stute

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 Schwangerschaften 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

Résumé: Création d'une réserve de fertilité lors d'indications non médicales («social freezing»): techniques et évaluation critique. Les progrès de la biologie et de la médecine de la reproduction permettent désormais de créer une réserve de fertilité. Cette mesure étant déjà recommandée et réalisée dans de nombreux cas chez des femmes devant se soumettre à des traitements cytotoxiques, elle est de plus en plus considérée également dans le cadre d'indications non médicales («social freezing»). Sur le plan technique,

on peut recourir aujourd'hui à la cryoconservation d'ovocytes non fécondés ou de tissu ovarien. Les chances d'atteindre une grossesse par la suite à grâce à ces procédés sont difficilement évaluables, mais devraient se situer entre 30 et 60 % si l'intervention est faite à un âge de ≤ 35 ans avec une bonne réserve ovarienne. Le social freezing est relativement simple du point de vue technique, mais complexe du point de vue éthique. Les éthiciens ont raison de souligner le droit d'autonomie de la femme, tandis que les obstétriciens avertissent à juste titre contre les risques encourus par la mère et l'enfant dans le cas d'une grossesse tardive. On ignore si de telles mesures réduiraient la pratique – également problématique du point de vue de l'éthique – de dons (souvent anonymes) d'ovocytes, ou si elles contribueraient au contraire à la rendre plus fréquente. Le réseau *FertiPROTEKT* (www.fertiprotekt.com) s'efforce de réguler ces interventions par des recommandations engageant les 85 centres membres à l'auto-responsabilité ainsi que par la création d'un registre. **J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (1): 5–10.**

■ 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

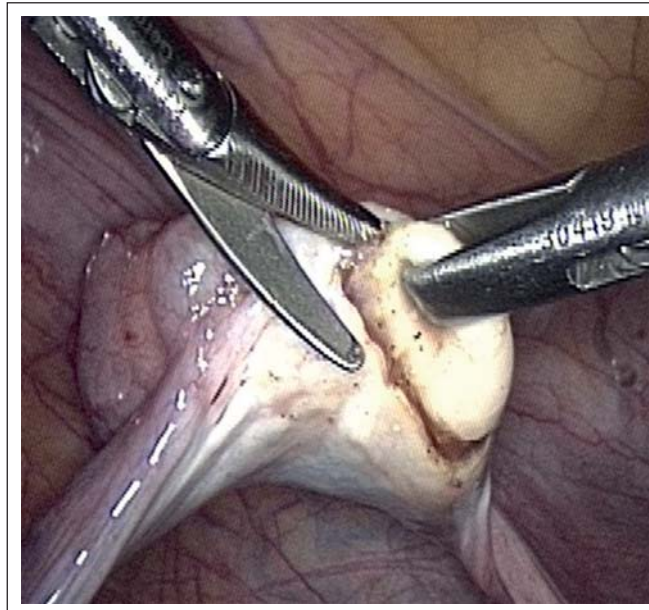


Abbildung 1: Entnahme von 50 % eines Ovars für die Kryokonservierung und ggf. spätere Transplantation in die Ovarien

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 Spontankonzeption, 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 Spontankonzeption 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.

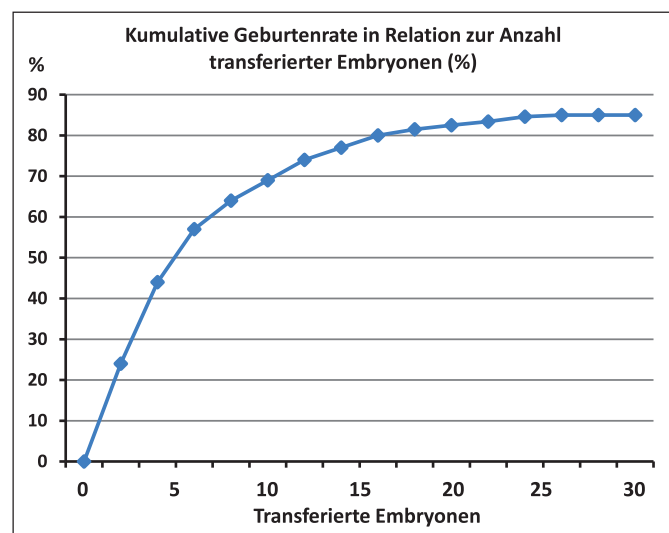


Abbildung 3: Kumulative Geburtenrate nach dem Transfer nicht-kryokonservierter Embryonen. Mod. nach [8]. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

■ 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 Möglich-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.fertirotekt.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.



Implanon NXT®

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



(keine massstabsgetreue Abbildung des Implantats)

Die innovative Weiterentwicklung

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

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

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

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



MSD

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

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

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 fertilitätserhaltende 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

Résumé: Incidences de fractures et complications de fractures au grand âge chez les hommes et les femmes. Objectif: Évaluation prospective et immédiate de l'incidence des fractures liées à l'ostéoporose et des complications de ces fractures dans une population définie.

Patients et méthodes: Les fractures du radius, du fémur et de l'humérus ainsi que les fractures cliniques de corps vertébraux ont été enregistrées, de même que les complications de ces fractures, dans la population de Rostock (200 413 habitants).

Résultats: 979 fractures ont été enregistrées. Dès l'âge de 50 ans, on constate une augmentation significative du nombre de fractures du radius chez les femmes (nombre total de 395, incidence

de 197,1/100.000). Pour les fractures du fémur et de l'humérus, on observe un développement exponentiel des incidences à partir de 75 ans et ces fractures sont associées à des taux élevés de complications. Les femmes subissent nettement plus de complications relevant de la médecine interne, dont tout particulièrement des anémies exigeant des transfusions et des infections urinaires. Les hommes meurent plus souvent, avec des incidences supérieures de pneumonie et de psychosyndrome organique. Les hommes subissent aussi davantage de complications chirurgicales.

Conclusions: Les fractures du radius peuvent être des fractures sentinelles de l'ostéoporose. Vu que les complications internes – en particulier l'anémie et la pneumonie – sont fréquentes et peuvent être graves, il semble judicieux de recourir à un spécialiste en médecine interne pour le traitement de ces complications, surtout chez les patients âgés de > 75 ans. **J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (1): 11–4.**

Mots clés: fractures du fémur, fractures de l'humérus, fractures du radius, incidence des fractures, ostéoporose, 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@klinik-sued-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.

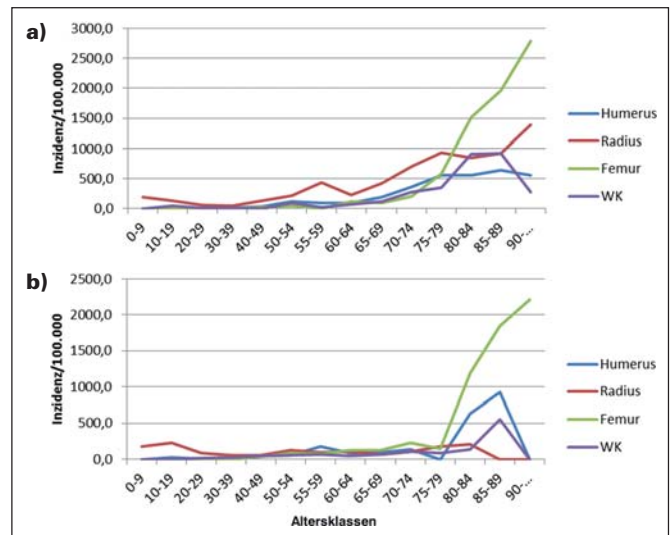
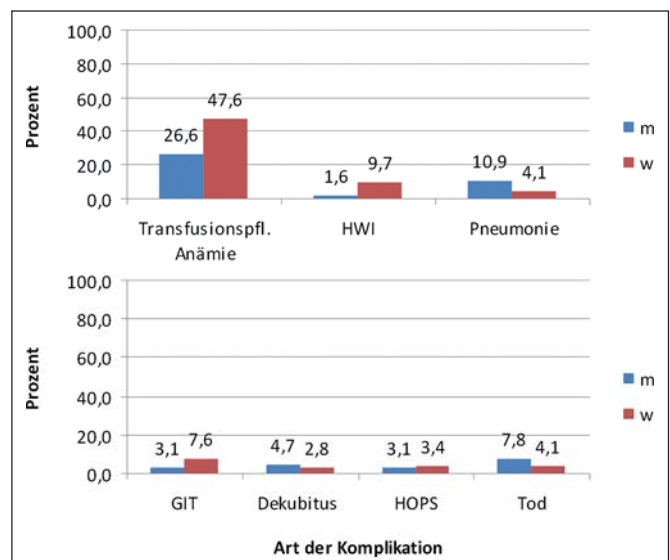
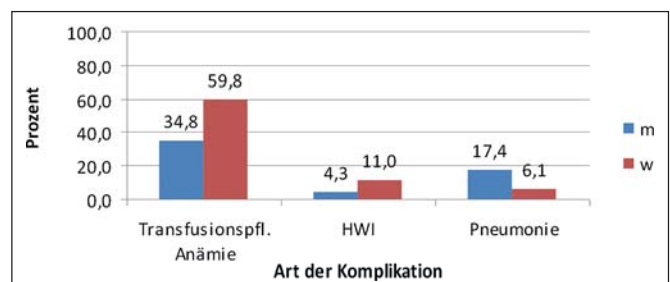
In den Kliniken und Praxen wurden die internistischen und chirurgischen Komplikationen bei und nach Versorgung der Knochenbrüche erfasst.

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 zweiphasig: 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.

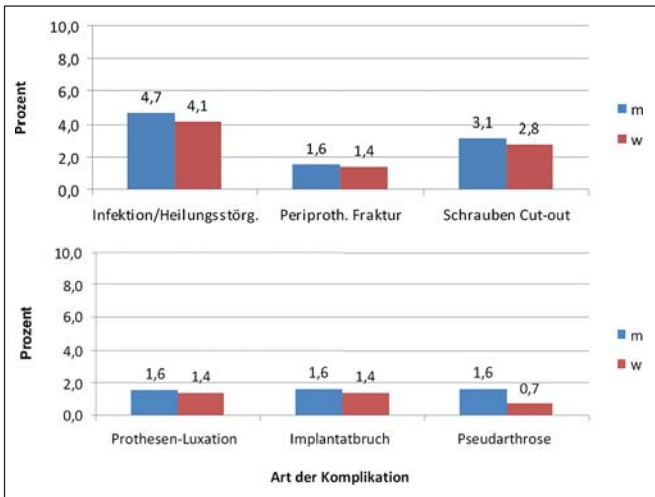


Abbildung 4: OP-spezifische Komplikationen bei der Versorgung proximaler Femurfrakturen; m: männlich (in Blau), w: weiblich (in Rot).

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.

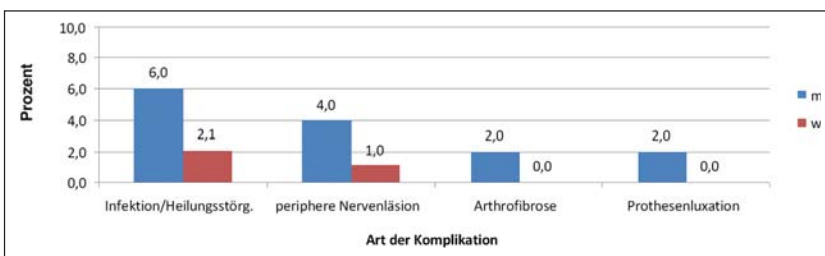


Abbildung 6: OP-spezifische Komplikationen bei der Versorgung proximaler Humerusfrakturen; m: männlich (in Blau), w: weiblich (in Rot).

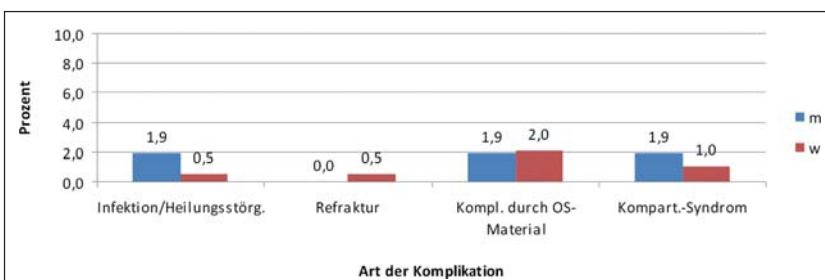


Abbildung 8: OP-spezifische Komplikationen bei der Versorgung distaler Radiusfrakturen; m: männlich (in Blau), w: weiblich (in Rot).

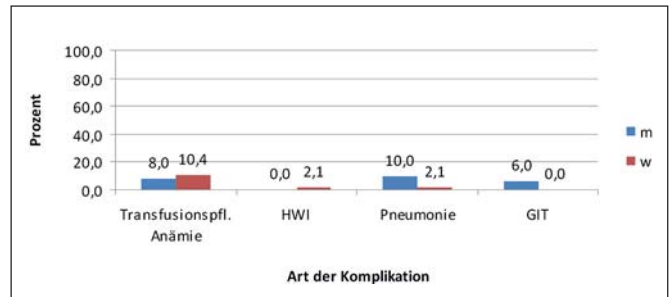


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Komplikationen bei Humerusfrakturen; m: männlich (in Blau), w: weiblich (in Rot).

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.

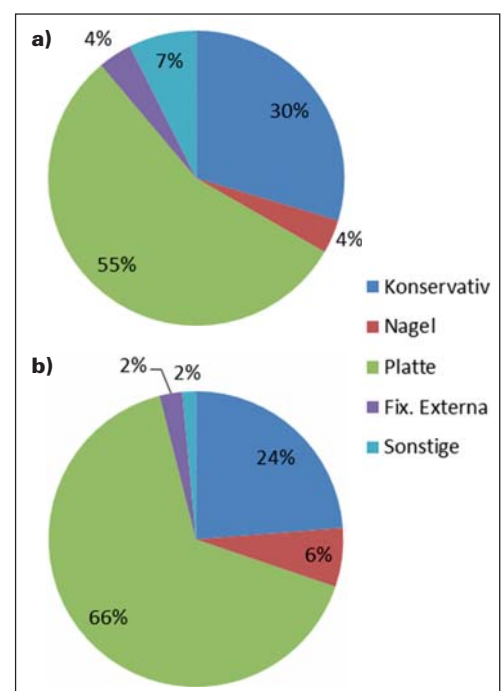


Abbildung 7: Art der Versorgung der distalen Radiusfraktur bei (a) Männern und (b) Frauen.

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.



NEU



Nach mehr als 50 Jahren kombinierter oraler Kontrazeption, gibt es jetzt:

Zoely® – die Pille mit einer innovativen Hormonkombination.¹

- Erwiesene starke kontrazeptive Wirksamkeit²
- Mit einem Gestagen, dessen Halbwertszeit bei 46 Stunden liegt²
- Kurze und leichte Blutungen^{2,3}
- Zugelassen ab 18 Jahren²

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

Referenzen

1. Dhont M. History of oral contraception. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2010; 15(S2):S12-S18. 2. Zoely®, Fachinformation, Arzneimittel-Kompodium der Schweiz (Stand Juli 2012). www.swissmedinfo.ch. 3. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011;16(6):430-43. Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der angegebenen Adresse angefordert werden.

Gekürzte Fachinformation Zoely®

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

Zoely® – Wichtige Sicherheitsinformationen

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



MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern, © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten.
Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die ausführlichen Informationen der im Arzneimittel-Kompodium der Schweiz publizierten Fachinformation.
Markeninhaber: LABORATOIRE THERAMEX, Immeuble «les Industries», 6, avenue Albert II, MC-98000 Monaco (MC)

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

Résumé: Isoflavone et soja n'ont aucun effet sur la densité osseuse. Les isoflavones sont un sous-groupe des phytoestrogènes, qui se trouve surtout dans des produits alimentaires de soja. On leur attribue une action œstrogène-like et inhibitrice sur la résorption osseuse. Mais l'analyse détaillée de la littérature scientifique montre qu'à part les expériences sur l'animal, ils n'existent que peu d'études cliniques randomisées et

contrôlées, dans lesquelles les quelques résultats positifs partiels ont été surinterprétés. Les métaanalyses des ces études montrent sans équivoque que soja et isoflavone n'ont aucun effet sur la densité osseuse. Mais il s'est avéré que la substance qui agit le plus sur les récepteurs œstrogéniques bêta est l'equol, qui est formé par des bacilles dans l'intestin à partir de l'isoflavone daidzéine, et ceci seulement dans environ 30 % des femmes, en Asie 50 %. Pour cette raison, l'equol était également testé, notamment chez des femmes qui ne peuvent pas le produire. Mais de nouveau les résultats restaient négatifs concernant un effet sur la densité osseuse. Il faut donc conclure, que les isoflavones et l'equol n'ont aucun effet dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose. **J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (1): 16–8.**

Mots clés: isoflavone, soja, densité osseuse

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 Nahrungsmitteln. 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 fern 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 vorsichtigere 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 g/m² 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:

1. Atmaca A, Kleerekoper M, Bayraktar M, et al. Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2008; 15: 748–57.
2. 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.
3. Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ, et al. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 218–30.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Castelo-Branco C, Cencel Hidalgo MJ. Isoflavones: effects on bone health. *Climacteric* 2011; 14: 204–11.
16. Lampe JW. Is equol the key to the efficacy of soy foods? *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1664S–1667S.
17. Weaver CM, Legette LL. Equol, via dietary sources or intestinal production, may ameliorate estrogen deficiency-induced bone loss. *J Nutr* 2010; 140: 1377S–1379S.
18. Morito K, Hirose T, Kinjo J, et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 351–6.
19. 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.
20. Touden 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.
21. 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.
22. 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“.



Aktuelles: Frakturprävention: Raloxifen und Knochenqualität

N. Hasenöhrli

Die Zeiten, in denen die Knochendichte als der wesentliche, ja sogar als der einzige Parameter für das Frakturrisiko galt, sind vorbei. Mittlerweile spricht man von Knochenfestigkeit, einer Grösse, die einerseits aus der Knochendichte, andererseits aber aus der Knochenqualität resultiert. Insofern scheint der vor einigen Jahren vorgeschlagene Begriff „Knochenbruchkrankheit“ zu kurz zu greifen, da die Fraktur ja lediglich das Ergebnis – gleichsam die Komplikation – bereits vorher bestehender, tiefgreifender Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens darstellt.

Epidemiologie

Die Osteoporose stellt in der Schweiz, wie in anderen Ländern, ein stark zunehmendes gesundheitliches und gesundheitsökonomisches Problem dar, vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung. Derzeit sollen mehr als 260.000 Frauen und mehr als 70.000 Männer – jeweils in der Altersgruppe ab 50 Jahren – von der Erkrankung betroffen sein. Zwischen den Jahren 2000 und 2020 wird ein Anstieg der osteoporotischen Frakturen an der Hüfte um 29 % und der Wirbelkörper um 27 % prognostiziert. Die Mortalität einer Hüftfraktur beträgt während des initialen Krankenhausaufenthalts 5–15 %, das relative Sterberisiko in den ersten 5 Jahren nach Fraktur liegt bei 3,7 für Frauen und bei 4,4 für Männer. Der Anteil der Heimeinweisungen zuvor selbständiger Personen wird auf 18–20 % geschätzt. 8,8 % aller Todesfälle (12,7 % bei Frauen, 5,0 % bei Männern) entfallen auf die erhöhte Mortalität nach Hüft- oder Wirbelkörperfrakturen – 90 % davon sind mit Osteoporose assoziiert (alle Zahlen nach Matthias Schwenkglenks, ECPM Executive Office, Universitätsspital Basel).

Dichte vs. Qualität

Das Therapieziel bei Osteoporose muss eine Reduktion des Frakturrisikos, d. h. eine Verhinderung von Frakturen, sein. Dass Knochendichte allein dabei nicht der entscheidende Parameter sein kann, zeigt die Erfahrung mit Fluoriden, die noch bis Mitte der 1990er-Jahre als The-

rapiestandard bei Osteoporose galten. Dann jedoch zeigten Studien, dass unter Fluor trotz eines Anstiegs der Knochendichte die Frakturhäufigkeit nicht ab-, sondern zunahm. Der Grund: Fluoride führen zur Bildung von qualitativ minderwertigem Knochen – ein klarer Hinweis auf die Bedeutung der Knochenqualität.

Wie sind nun die Knochenparameter definiert? Knochendichte („bone mineral density“ [BMD]) bedeutet physikalische Masse pro Volumen. Dabei wird jedoch bei der am häufigsten verwendeten Messmethode, der „dual X-ray absorptiometry“ (DEXA), lediglich der gemittelte, integrale Mineralgehalt über eine Fläche gemessen und in g/cm² ausgedrückt. Der T-Score drückt dann den Vergleich des gemessenen Werts mit dem Mittelwert junger, gesunder Erwachsener aus. Eine Reihe von Faktoren, wie die Knochengeometrie oder degenerative Veränderungen, können den BMD-Wert verfälschen.

Knochenqualität hingegen umfasst eine Reihe von Aspekten, wie die trabekuläre Mikroarchitektur, die Knochengeometrie, die Kortikalisdicke, die Materialeigenschaften und nicht zuletzt auch den Turn-over des Knochens. All das kann jedoch mit der BMD-Messung nicht erfasst werden. Deshalb ist ein fehlender Anstieg der Knochendichte unter antiresorptiver Therapie noch nicht notwendigerweise ein Hinweis auf eine fehlende fraktursenkende Wirkung; umgekehrt beweist ein solcher Anstieg diese Wirkung noch nicht.

Eine Messung der Knochenqualität ist mit modernen Methoden durchaus möglich. Mittels hochauflösender Computertomographie können Parameter wie Trabekelanzahl, mittlere Trabekeldicke, Trabekelabstand, Knochenvolumen, Kortikalisdicke und Inhomogenität des trabekulären Netzwerks auch quantitativ *in vivo* in hoher Auflösung sichtbar gemacht, gemessen und im Verlauf beurteilt werden.

Derzeitige Verschreibungspraxis

Raloxifen ist ein so genannter „selektiver Östrogenrezeptor-Modulator“ (SERM).

Unter den verschiedenen Substanzen bzw. Substanzgruppen, die für die Therapie der Osteoporose zur Verfügung stehen, wird Raloxifen bisher relativ selten verschrieben, was weder durch die Datenlage noch durch den Preis wirklich erklärbar ist. Alle derzeit gängigen Präparate (Bisphosphonate oral oder i.v., Parathormon, Denosumab, Strontium-ranelat [in der Schweiz nicht zugelassen], Raloxifen, Hormonersatztherapie, soweit auch anderweit indiziert) zeigen ungefähr vergleichbare Frakturreduktionsraten – zumindest bezüglich des vertebralen Frakturrisikos. Das Argument, dass Raloxifen keine Zulassung für nicht-vertebrale Frakturen besitzt, greift deshalb zu kurz, weil es sehr wohl Daten aus Subgruppenanalysen der zulassungsrelevanten MORE-Studie [1] gibt, die eine Verminderung der extravertebralen Frakturrate bei Patienten mit höherem Frakturrisiko zeigen [2], was jedoch in die Zulassung keinen Eingang fand. Andererseits gibt es z. B. für das bei postmenopausaler Osteoporose relativ häufig verschriebene Bisphosphonat Ibandronat keine Daten zur Reduktion von Femurfrakturen.

Auch andere Aspekte wie Wirkmechanismus, Einnahmemodus, Nebenwirkungen und positive Nebeneffekte sollten dazu beitragen, die derzeitige Verschreibungspraxis bei Osteoporose zu überdenken. So werden Bisphosphonate in den Knochen mit eingebaut und verbleiben dort sehr lange mit einer Halbwertszeit von bis zu 10 Jahren [3]. Raloxifen hingegen wirkt physiologisch auf die Knochenzellen über die dort vorhandenen Östrogenrezeptoren [4].

Weiters wirkt sich Raloxifen günstig auf das weibliche Brustgewebe aus. In der MORE-Studie fand sich neben der Frakturreduktion nach 4 Jahren Therapie mit Raloxifen im Vergleich zur Placebogruppe auch eine Reduktion des Risikos für invasive Mammakarzinome um 71 % und für invasive Östrogenrezeptor-positive Mammakarzinome um 79 % [5]. Die Auswertung der „MORE plus CORE“-Studie nach 8 Jahren zeigte eine Reduktion invasiver Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinome um 76 % [6].

Daten mit Raloxifen

Die Gruppe um Dr. Helmut Radspieler, Osteoporosezentrum München, untersuchte insgesamt 59 postmenopausale Frauen (25 retrospektiv, 34 prospektiv) mit Osteopenie bzw. Osteoporose, die mit Raloxifen behandelt wurden. Dazu wurde eine hochauflösende CT-Technik (HR-pQCT) verwendet. Dabei fanden sich unter Raloxifen signifikante Verbesserungen vor allem der trabekulären Mikroarchitektur, der Zahl der Trabekel und des Gesamtknochenvolumens. In der prospektiven Studie fand sich auch eine Erhöhung der kortikalen Dicke. Die trabekuläre Knochendichte nahm über 3 Jahre am Radius um 1,2 % und an der Tibia um 2,4 % zu, wobei aber die Zunahme der inneren Trabekeldichte wesentlich höher war (6,3 % am Radius und 10,2 % an der Tibia). Dies ist deshalb von Bedeutung, weil die innere Trabekeldichte üblicherweise viel niedriger ist als die Gesamttrabekeldichte, da gerade im inneren Knochenbereich der Verlust an Knochenmasse am höchsten ist. Somit zeigte gerade der schwächste Teil des Knochens unter Raloxifen die deutlich-

ten Verbesserungen – was für die Reduktion der Frakturinzidenz unter dem SERM zweifellos von Bedeutung ist.

Fazit

Die Verbesserung der Knochenqualität ist bei Osteoporose mindestens ebenso wichtig wie die Zunahme der Knochendichte. Der SERM Raloxifen zeigt in modernen Analyseverfahren eine hervorragende Wirksamkeit bei der Verbesserung der Knochenqualität gerade im inneren Trabekelbereich, der bei Osteoporose eine besondere Schwachstelle darstellt. Raloxifen ist damit eine heute noch zu wenig genutzte Therapieoption bei postmenopausaler Osteoporose.

Quellen:

Radspieler H. *Frakturprävention durch Steigerung der Qualität des Knochens. Therapiereport aktuell Nr. 285. Orthopädie & Rheuma* 3/2010.

Radspieler H, et al. *Raloxifene improves bone-densities and micro architectural parameters (bone quality). Poster ECTS, Wien, 2009.*

Radspieler H. *Changes of volumetric bone densities and 3D-bone structures under therapy with raloxifene measured with HRpQCT (XtremeCT) – a prospective and a retrospective trial. Poster ECTS, Stockholm, 2012.*

Literatur:

1. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
2. Delmas PD, Genant HK, Crans CG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522–32.
3. Fachinformation Fosamax®: Stand Juli 2010.
4. Fachinformation Evista®: Stand August 2012.
5. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125–34.
6. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al.; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.

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 monochorialischer 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



■ 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

Impressum

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

Herausgeber und Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und
Sterilitätsbehandlung,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20.

PD Dr. med. Petra Stute,
Universitäts-Frauenklinik, Inselspital,
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin,
CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

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

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

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

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

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

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

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

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

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

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

Fragen aus der Praxis – Experten antworten

A. Raggi Nüssli

■ Fallbeispiel

Frau D., eine 50-jährige Pflegefachfrau, kommt auf Empfehlung von ihrer Freundin in die Menopause-Sprechstunde. Sie klagt über zunehmende Gelenkschmerzen, vor allem im Schultergürtel, beidseits in den Händen und in den Knien, bei bekannter seronegativer Polyarthrititis. Die Beschwerden treten überwiegend prämenstruell auf und stellen eine schwere Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Aufgrund der starken Zunahme der Beschwerden – sowohl der Gelenkschmerzen als auch der immer wieder punktionsbedürftigen Kniegelenkergüsse – wurde vom behandelnden Rheumatologen die Möglichkeit einer Therapie mittels Methotrexat angesprochen. Die Patientin stellt sich bei uns zwecks einer zweiten Meinung vor, da sie kein Chemotherapeutikum möchte.

Ihre Polyarthrititis wurde im 32. Lebensalter diagnostiziert. Bis jetzt wurde sie nur symptomatisch behandelt, mit NSAR ohne Kortison.

Seit 2 Jahren hat sie zudem unregelmässige Zyklen zwischen 14 und 60 Tagen mit klimakterischen Beschwerden wie Herzpalpitationen, nächtlichen Hitzewallungen, Schlafstörungen, Libidoverlust, Müdigkeit, Unruhe und Stimmungsschwankungen. Eine Hormonersatztherapie (HRT) wurde bis jetzt nicht gestartet. Von der Gynäkologin bekommt sie seit ein paar Monaten Utrogestan 100 mg p.o.

In der PA zusätzlich Zöliakie. In der FA keine Auffälligkeiten, vor allem im Hinblick auf Mammakarzinom oder thromboembolische Ereignisse.

Der Hormonstatus zeigt eine hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz (Östradiol 79 pmol/l; LH 10,5 IE/l; FSH 49,7 IE/l) bei ansonsten unauffälligen übrigen Hormonkonzentrationen.

■ Diskussion

Zusammenfassend begegnen wir einer perimenopausalen Patientin mit:

- einem mittelschweren klimakterischen Syndrom mit Leidsdruck,
- einer zyklusabhängigen Verstärkung der Arthralgien bei chronischer seronegativer Polyarthrititis (cPA) und
- dem Wunsch einer Alternativtherapie zum vorgeschlagenen Methotrexat (MTX).

In der Beurteilung, welche Therapie für diese Frau am besten geeignet ist, haben wir uns folgende Fragen gestellt:

1. Was ist eine chronische seronegative Polyarthrititis (cPA)?
2. Hilft eine HRT bei einem mittelschweren klimakterischen Syndrom?
 - 2.a. Wie beeinflussen Östrogene die Gelenke?
3. Welchen Einfluss hat eine HRT bei cPA? Wird sie verschlechtert, verbessert? Ist sie eine Alternative zu MTX?
4. Welche Nebenwirkungen treten bei MTX auf?

1. Was ist eine chronische seronegative Polyarthrititis (cPA)?

Bei der chronischen seronegativen Polyarthrititis handelt es sich um eine Erkrankung, bei der es zu Entzündungen in vielen Gelenken kommt. Typischerweise sind kleine Gelenke betroffen, ebenso typisch ist der so genannte „symmetrische“ Befall, d. h. eine Gelenkbeteiligung auf beiden Seiten des Körpers. Im Gegensatz zu einer akuten Polyarthrititis gehen die Entzündungen bei einer chronischen Polyarthrititis nicht innerhalb von einigen Tagen oder Wochen zurück, sondern bleiben bestehen. Die Ursache der chronischen Polyarthrititis (seronegativ und seropositiv) ist unbekannt. Gegenwärtig zählt man die chronische Polyarthrititis zu den so genannten Autoimmunerkrankungen.



Dr. Anna Raggi Nüssli

2. Hilft eine HRT bei einem mittelschweren klimakterischen Syndrom?

Die Schweizerische Menopausengesellschaft (SMG) empfiehlt: Jede Gabe von Östrogenen (mit oder ohne Gestagengabe), Tibolon oder Raloxifen braucht eine klare Indikationsstellung und muss den individuellen Bedürfnissen jeder einzelnen Patientin angepasst werden. Das klimakterische Syndrom ist die häufigste Indikation für eine hormonelle Substitutionsbehandlung mit einem östrogenhaltigen Präparat.

Haut- und Schleimhäute sowie Bindegewebe (Wirbelsäule) profitieren von Östrogenen. Unter einer Behandlung mit Östrogenen bessern sich auch unspezifische Gelenk- und Gliederschmerzen.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit und allgemeine Arthralgien in der Menopause häufige Beschwerden sind, und speziell in einer populationsbasierten (sog. „cross-sectional“) Studie wurden diese Beschwerden bei bis zu 51–59 % der menopausalen Frauen gefunden [1–4]. In einer australischen, prospektiv angelegten longitudinalen Beobachtungsstudie konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass post- im Vergleich zu prämenopausalen Frauen 2× häufiger über Gelenkschmerzen und steife Gelenke klagen [5]. Eine Erklärung für diese Beobachtung ist, dass ein chronischer Östrogenmangel diese Beschwerden verursacht, deswegen kann eine östrogenhaltige HRT die Symptomatik bessern. In der „Women's Health Initiative“- (WHI-) Studie (gestartet 1991), in der man Frauen entweder mit einer kontinuierlich-kombinierten HRT oder mit einer unopponierten Östrogentherapie und Placebo verglichen hatte, konnte man zeigen, dass eine opponierte oder unopponierte Östrogengabe zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen, vaginaler Trockenheit und Schlafstörungen sehr effizient ist. Nach 12 Monaten Therapie berichteten zudem 47 % der Frauen eine Besserung der Gelenkschmerzen und -steifigkeit, wesentlich mehr als in der Placebogruppe (38 %). Dieser Unterschied war in allen Altersgruppen statistisch signifikant [6, 7]. Demgegenüber konnte eine schwedische Studie bei Frauen zwischen 53 und 54 Jahren unter Einnahme eines Hormonpräparates gegenüber

Frauen ohne Hormonbehandlung keinen Unterschied in der Inzidenz von Arthralgien feststellen [8].

Trotz der widersprüchlichen Datenlage ist aufgrund der erheblichen Beschwerden unserer Patientin die Indikation für eine HRT gegeben. Risikofaktoren oder Kontraindikationen sind bei ihr nicht vorhanden.

2.a. Wie beeinflussen Östrogene die Gelenke?

Östrogene können bei Autoimmunkrankheiten unterschiedliche Auswirkungen haben. Sie sind wichtige Immunmodulatoren mit signifikanten Wirkungen in der Zellproliferation, in der Produktion von Zytokinen und in der Differenzierung von hämatopoetischen Zellen. Östrogene können sowohl immunstimulierend als auch immunsupprimierend wirken [9–13]. Dieser Effekt wird im Immunsystem sowohl durch den Östrogenrezeptor- α als auch durch den Östrogenrezeptor- β gelenkt [14, 15].

Östrogene können auf verschiedene Autoimmunkrankheiten unterschiedlich Effekte ausüben; eine ungünstige beim systemischen Lupus Erythematoses (SLE) und eine vorteilhafte bei cPA. Die Datenlage über die Wirkung einer Behandlung mit Östrogenen bei anderen Autoimmunkrankheiten ist beschränkt. Beim SLE können exogene Östrogene via α -Rezeptoren den Krankheitsverlauf verschlechtern und einen neuen SLE-Schub auslösen, jedoch wurde nicht unbedingt eine erhöhte Inzidenz an Schüben unter HRT beschrieben. Dennoch ist das Thromboserisiko bei HRT höher und sicher nicht zu unterschätzen. Eine Alternative zu einer östrogenhaltigen HRT ist eine Therapie mit Raloxifen, die auch präventiv gegen Osteoporose wirkt, ohne dass die Inzidenz von Schüben zunimmt [16].

3. Welchen Einfluss hat eine HRT bei cPA? Wird sie verschlechtert, verbessert? Ist sie eine Alternative zu MTX?

Die Rolle einer exogenen Behandlung mit Östrogenen ist bei cPA anders: HRT hat bei dieser Erkrankung eine positive Wirkung, ohne die Krankheit zu aktivieren. Mehrere Studien in den 1990er-Jahren konnten diesen Effekt immer wieder bestätigen [17, 18]. Andere Studien haben eine positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf gezeigt. Erwähnenswert ist die Studie von 77 postmenopausalen Frauen mit cPA, die transdermal 50 μ g Östradiol über 6 Monate bekamen, ohne klinische Verschlechterung der Krankheit, jedoch mit besseren Gelenk- und Schmerzindizes verglichen mit der Kontrollgruppe.

Bei unserer Patientin wäre also eine Verschlechterung ihrer Grundkrankheit unter HRT nicht zu erwarten, sondern eher eine Verbesserung der Arthralgien, jedoch darf man das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung nicht unterschätzen. Frauen mit einer cPA sind bekannt für eine signifikant höhere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [19].

4. Welche Nebenwirkungen treten bei MTX auf?

Bei Autoimmunerkrankungen wird MTX eingesetzt, um eine Überaktivität des Immunsystems zu unterdrücken bzw. zu modifizieren [20, 21]. MTX ist ein Folsäure-Antagonist (Vitamin B₉). Es hemmt kompetitiv und reversibel die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR). Der Wirkstoff wird als Zytostatikum (Antimetabolit) eingesetzt. Wie bei anderen Zytostatika auch leiten

sich die Nebenwirkungen [22] vor allem von den hemmenden Auswirkungen auf sich schnell teilende Körperzellen ab. Sie sind jedoch sehr viel stärker bei hoch dosierter Gabe bei Tumoren als bei niedrig dosierter, manchmal langjähriger Gabe bei rheumatischen Erkrankungen.

In unserem Fall haben wir uns aufgrund der klimakterischen Beschwerden und aufgrund der Zunahme der Arthralgien für eine transdermale, sequenzielle kombinierte HRT mit 50 μ g Östradiol entschieden.

Aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Frauen mit rheumatoiden Erkrankungen muss die Indikation für eine HRT begründet sein und darf nicht länger als 5 Jahre dauern. Die Prävention von Osteoporose und die mögliche Besserung der Polyarthritiden selbst müssen als sekundärer Gewinn betrachtet werden. Bei Bedarf kann eine andere gezielte Therapie gestartet werden [23].

Würde sich die Gelenksymptomatik dadurch innerhalb von 6 Monaten bei unserer Patientin nicht bessern, würden wir die Therapie mit einem Immunsuppressivum wie MTX, oder vorher sogar mit Kortison, unbedingt in Erwägung ziehen und die Indikation für die HRT jeweils neu evaluieren.

Bei der 3-monatigen Kontrolle nach Beginn der Therapie berichtete Frau D. über eine deutliche Verbesserung der allgemeinen Beschwerden und eine Abnahme der Gelenkschmerzen, aber über weiterhin perimenstruell stärkere Schmerzen. Daraufhin wurde die Dosis auf 75 μ g Östradiol erhöht. Jetzt sind alle Symptome verschwunden. Eine Therapie mit MTX wurde bis jetzt nicht gestartet.

Literatur:

1. Olaolun FM, Lawoyin TO. Experience of menopausal symptoms by women in an urban community in Ibadan, Nigeria. *Menopause* 2009; 16: 822–30.
2. Szoek CE, Cicuttini F, Guthrie J, et al. Self-reported arthritis and the menopause. *Climacteric* 2005; 8: 49–55.
3. Obermeyer CM, Reher D, Alcalá LC, et al. The menopause in Spain: results of the DAMES (Decisions At Menopause) study. *Maturitas* 2005; 52: 190–8.
4. Chim H, Tan BH, Ang CC, et al. The prevalence of menopausal symptoms in a community in Singapore. *Maturitas* 2002; 41: 275–82.
5. Szoek CE, Cicuttini FM, Guthrie JR, et al. The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study. *Climacteric* 2008; 11: 55–62.
6. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.
7. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Obstet Gynecol 2005; 105: 1063–73.
8. Jansson C, Johansson S, Lindh-Astrand L, et al. The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linköping, Sweden. *Maturitas* 2003; 45: 129–35.
9. Nalbandian G, Kovats S. Estrogen, immunity & autoimmune disease. *Curr Med Chem Immunol Endocr Metab Agents* 2005; 5: 85–91.
10. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 538–47.
11. Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol* 2004; 113: 224–30.
12. Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Hill L, et al. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 528–32.
13. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 412–5.
14. Shim GJ, Kis LL, Warner M, et al. Autoimmune glomerulonephritis with spontaneous formation of splenic germinal centers in mice lacking the estrogen receptor alpha gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 1720–4.
15. Bynoté KK, Hackenberg JM, Korach KS, et al. Estrogen receptor-alpha deficiency attenuates autoimmune disease in (NZB x NZW)F1 mice. *Genes Immun* 2008; 9: 137–52.
16. Walker SE. Estrogen and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 60–5.
17. Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, et al. A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 112–6.

18. MacDonald AG, Murphy EA, Capell HA, et al. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 54–7.
19. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 399–408.
20. Brody M, Böhm I, Bauer R. Mechanism of action of methotrexate: experimental evidence that methotrexate blocks the binding of interleukin 1 beta to the interleukin 1 receptor on target cells. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 667–74.
21. Boehm IB, Boehm GA, Bauer R. Management of cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate: indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatol Int* 1998; 18: 59–62.
22. Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic disease – efficacy, side effects and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 310–27.
23. Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2012; 38: J170–J176.

Korrespondenzadresse:

Dr. Anna Raggi Nüssli

Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsspital Basel

CH-4031 Basel, Spitalstrasse 21

E-Mail: araggi@uhbs.ch

Medizintechnik-News



Zestica™ Kinderwunsch – Gib den Spermien eine Chance!

Beweglichere Spermien erhöhen die Befruchtungswahrscheinlichkeit. In der Schweiz haben jedes Jahr ca. 20.000 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. M. S. Majid, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe FMH, Baden, Schweiz: „Zestica Kinderwunsch stellt für mich eine große Bereicherung des frühen Kinderwunsches dar. Besonders bei Paaren, die noch keine größeren Therapien beanspruchen möchten, sehe ich es als sinnvoll. Sowie auch als psychischen Anstoß, um den Paaren eine leichte, aber wirkungsvolle Hilfe zu bieten.“

Direktbezug für Ärzte sofort zu CHF 29,90 (Mindestmenge 6 Packungen) über office@kairos-life.com

Ab Mitte März bei Apotheken und für Ärzte über den Großhandel erhältlich. Publikumspreis: CHF 44,90.

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
Österreich/Autriche/Austria

Tel.: +43 2236 710 777

E-Mail: office@kairos-life.com

Nützen Sie die Welt von Kairos:

www.kairos-life.com

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. Spermio-gramm) 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 Säugetier-spezies 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.“

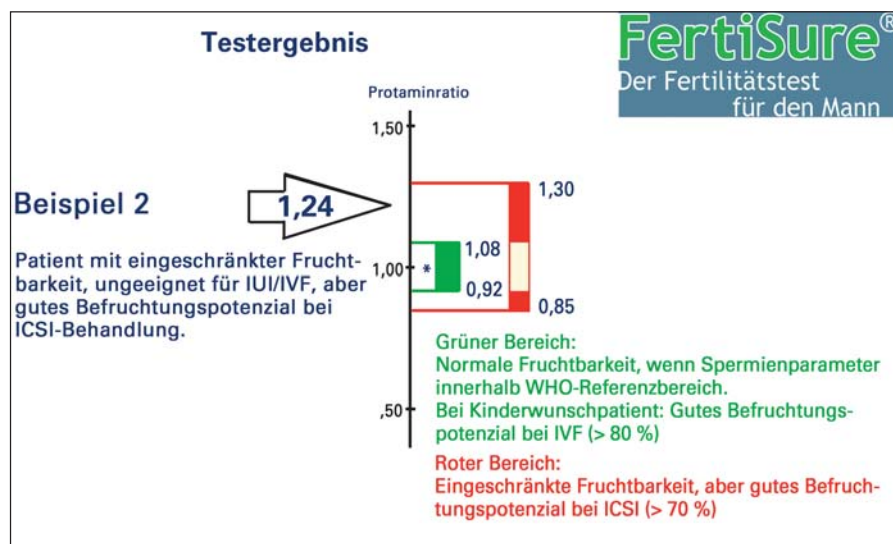


Abbildung 1: Beispielhafte Auswertung und Interpretation

Preis für Institute und Ärzte:
CHF 430,-

Weitere Informationen und Bestellungen:



Kairos Life Sciences GmbH
Hauptstraße 5
A-2344 Maria Enzersdorf
Österreich/Autriche/Austria
Tel.: +43 2236 710 777
E-Mail: office@kairos-life.com
Nützen Sie die Welt von Kairos:
www.kairos-life.com

Entgeltliche Einschaltung

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



EVISTA®

Zur Behandlung und **Prävention**
der postmenopausalen Osteoporose

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

Evista® **Z:** Raloxifenhydrochlorid I: Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Voraussetzung für die Einleitung einer Präventionsbehandlung: Densitometrisch (DXA) festgehaltener T-Wert von mindestens -1 an der Wirbelsäule oder am distalen Vorderarm. **D:** 1 Filmtablette zu 60 mg/Tag. **KI:** Gebärfähige Frauen. Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, einschliesslich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose. Überempfindlichkeit gegen Raloxifen oder andere Inhaltsstoffe der Tablette. Eingeschränkte Leberfunktion einschliesslich Cholestase. Schwere Niereninsuffizienz. Ungeklärte Uterusblutungen. Klinische Zeichen oder Symptome eines Endometriumkarzinoms. **VM:** Längere Phase der Immobilität. Keine ausreichende Erfahrung bei Patientinnen mit Brustkrebs. Sorgfältige Überwachung von Gesamtbilirubin im Serum, GGT, AP, ALT sowie AST. Kombinierte Anwendung mit systemisch wirkenden Östrogenen. Keine Anwendung bei Männern. **IA:** Überwachung der Prothrombinzeit bei gleichzeitiger Anwendung mit Kumarinderivaten. Keine gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin (oder anderen Anionenaustauscher-Harzen). Stark an Proteine bindende Medikamente (z.B. Clofibrat, Naproxen, Ibuprofen, Diazepam, Diazoxide). **UAW:** Hitzewallungen, Wadenkrämpfe, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme und Cholelithiasis. **P:** Filmtabletten zu 60 mg: 28* und 84*. **Abgabekategorie:** **B:** *kassenzulässig ab T-Score -1. **Zulassungsinhaber:** Daiichi Sankyo (Schweiz) AG, 8800 Thalwil. Für ausführliche Angaben, siehe www.swissmedic.ch.



Daiichi-Sankyo

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