

Journal für
Gynäkolo
Endok

Gynäkologie • Kontrazeptio

austria
sono=
trade

Ihr Partner für Ultraschallsysteme

NEU - 4D System

PHILIPS
ClearVue 650

ab 7.500,-*

SIUI
Apogee 1200



DigisonoTM

Gratis Bildarchiv
zu jedem Neusystem

Sonotrade GmbH
Leithen 13
5121 Ostermiething
Tel.: 0664 2553666
Fax: 0662 23466510
office@sonotrade.com
www.sonotrade.com

* siehe umseitige Informationen
& Beilage im Heft

SIUI

Apogee

CTS-8800 Plus

S/W SYSTEM

EC-Sonde

OB/GYN-Messprogramme



EUR 7.500,-

APOGEE 1200 touch

2D SYSTEM

Farbdoppler

2D-Convexsonde

EC-Sonde

OB/GYN-Messprogramme



EUR 15.750,-

APOGEE 1200 touch 4D

4D SYSTEM

Farbdoppler

4D Volumensonde

& 4D Software

EC-Sonde

OB/GYN-Messprogramme



EUR 19.900,-



Trolley optional, auch mit Zweitmonitor

3 Jahre Garantie

Mögliche Optionen:

4D Convex

4D Endocavitär

Q-Cut

4D Pro

nSlice

SonoAir

WiFi

Elastographie

Auto IMT

Hochauflösende

Sonden bis 192 Elemente

Trolley mit Zweitmonitor

4 fach Sondenadapter

Preise verstehen sich

in EUR netto

zzgl. 20 % Mwst.

Frei Haus incl. Einweisung.

austria
sono
trade

Sonotrade GmbH

Leithen 13

5121 Ostermiething

Tel.: 0664 2553666

Fax: 0662 23466510

office@sonotrade.com

www.sonotrade.com

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Menopause, Hitzewallungen und Herzfrequenzvariabilität – eine Übersicht

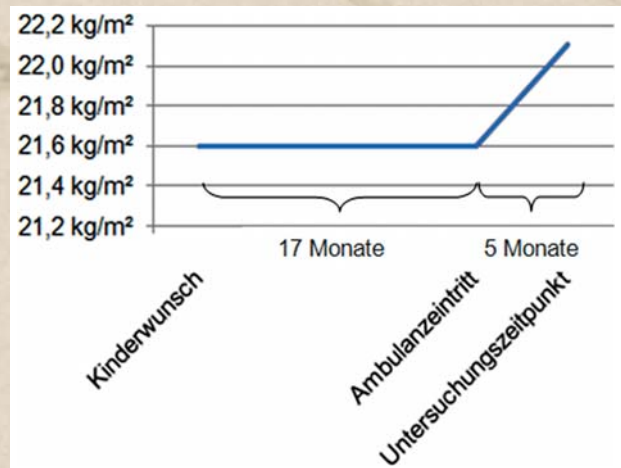
G. Capaldo, M. Wilhelm, P. Stute

Kontrazeption mit natürlichen Östrogenen

G. Merki-Feld

Ernährungstherapie und Essverhalten bei Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung

J. Prückler, G. Leitner, M. Klein, I. Gruber



RUBRIKEN

News-Screen

First to know

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Medizintechnik-News

Pharma-News

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopausegesellschaft**

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the



femibion[®]

einzigartig mit dem
Wirkstoff Metafolin[®]

Nr. 1
in Österreich*



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



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

Ab Kinderwunsch



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

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

Bis zum Ende der Stillzeit

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

Inhalt

Editorial	5
F. Fischl	
DIAGNOSTIK & THERAPIE	
Menopause, Hitzewallungen und Herzfrequenzvariabilität – eine Übersicht	6
G. Capaldo, M. Wilhelm, P. Stute	
Kontrazeption mit natürlichen Östrogenen	10
G. Merki-Feld	
Ernährungstherapie und Essverhalten bei Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung	14
J. Prückler, G. Leitner, M. Klein, I. Gruber	
RUBRIKEN	
News-Screen Assistierte Reproduktion	18
K. Walch	
News-Screen Menopause	20
P. Frigo	
First to know	22
P. Stute	
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall	24
C. Brezinka	
Medizintechnik-News	26
Pharma-News	27
Terminkalender	9
Impressum	29

Titelbild: Body-Mass-Index (Median) von Frauen mit PCOS (n = 11) im Verlauf. Abb. 1 aus J. Prückler, G. Leitner, M. Klein, I. Gruber: Ernährungstherapie und Essverhalten bei Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung; S. 15.

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			



esmya®

Die innovative Therapieoption bei Myomen



GELBE BOX
(RE1)

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



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Nachdem der Sommer letztendlich noch wunderschön und auch sehr heiß geworden ist, melden wir uns nach der Sommerpause wieder mit einer neuen spannenden und interessanten 3. Ausgabe unseres Journals zurück. Wir hoffen, Sie hatten erholsame Urlaubstage und erwarten mit Spannung und Freude diese neue Ausgabe.

Giuliana Capaldo et al. setzen sich in ihrer Arbeit „Menopause, Hitzewallungen und Herzfrequenzvariabilität – eine Übersicht“ mit den Zusammenhängen der menopausalen Beschwerden und der Herzfrequenzvariabilität auseinander. Schon während des Menstruationszyklus der Frau zeigen sich zyklusabhängig Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität (HRV), wobei in der Menopause ein Anstieg des Sympathikotonus mit einer HRV-Reduktion zu beobachten ist. So postulieren die Autoren, dass das mit klimakterischen Hitzewallungen verbundene erhöhte kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko ebenso auf die Sympathikusaktivierung zurückzuführen sein könnte. Eine Hormonersatztherapie, abhängig von den angewandten Hormonen, kann unter Umständen die autonome Balance wiederherstellen. Auch nichthormonelle Behandlungsmethoden, die zur Senkung von Häufigkeit und Schweregrad der Hitzewallungen beitragen, führen zu einem verbesserten autonomen Tonus.

Gabriele Merki-Feld behandelt in ihrer Arbeit „Kontrazeption mit natürlichen Östrogenen“ die Vor- und Nachteile dieser neuen hormonellen Kontrazeptiva. Um die Risiken und Nebenwirkungen hormoneller Kontrazeptiva zu minimieren, wird ständig an der Verbesserung derselben gearbeitet. Eine davon ist, das künstliche Ethinylestradiol, dem in den Kombinationspräparaten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse zugeschrieben wird, durch das natürliche 17 β -Östradiol zu ersetzen. Die Autorin beschäftigt sich mit den Vor- und Nachteilen dieser neuen Kombinationspräparate, wobei die Auswirkungen im Gerinnungssystem hinsichtlich etwaiger thromboembolischer Risiken im Gesamten noch nicht beurteilt werden können, da entsprechende epidemiologische Studien noch ausstehend sind. Gesamt gesehen scheinen jedoch die Benefits dieser neuen Kombinationen deutlich zu überwiegen.

Judith Prückler et al. setzen sich mit dem Essverhalten und der Ernährungstherapie bei Polyzystischem Ovarialsyndrom in ihrer Arbeit „Ernährungstherapie und Essverhalten bei Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung“ auseinander. Das PCOS ist eine der am häufigsten auftretenden endokrinen Störungen der hormonaktiven Frau. Es ist durch die Beeinträchtigung des Hormonhaushalts u. a. mit Fertilitätsstörungen, Adipositas und Störung der Insulinresistenz verbunden. Um bei diesen Patientinnen einen sinnvollen Ernährungsplan erstellen zu können, sollten die Ernährungsweise, der Gewichtsverlauf und das Essverhalten bekannt sein. All dies wurde in dieser Arbeit untersucht, ebenso der Einfluss auf das PCO-Syndrom. Es konnte gezeigt werden, dass besonders bei der ambulanten Kinderwunschbehandlung von PCO-Patientinnen eine entsprechende Ernährungstherapie indiziert ist, damit sich sowohl schneller als auch häufiger ein positiver Behandlungserfolg einstellen kann. Das verbesserte Essverhalten sollte natürlich auch während einer Schwangerschaft fortgeführt werden.

News-Screens, Pharma-News und vieles mehr runden das Bild dieser Ausgabe in gewohnter Weise ab. Der Verlag und ich wünschen Ihnen für den kommenden Herbst eine interessante und spannende Lektüre mit vielen Anregungen für die Praxis!

Ihr

Franz Fischl,
Herausgeber



Menopause, Hitzewallungen und Herzfrequenzvariabilität – eine Übersicht

G. Capaldo¹, M. Wilhelm², P. Stute¹

Kurzfassung: Sowohl das Klimakterium als auch eine Dysregulation des autonomen Nervensystems (ANS) sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden. Als Marker für das kardiale ANS gilt die Herzfrequenzvariabilität (HRV). Bereits während des Menstruationszyklus zeigen sich zyklusabhängige Veränderungen der HRV und mit der Menopause ist ein Anstieg des Sympathikotonus mit HRV-Reduktion zu beobachten. Das mit klimakterischen Hitzewallungen verbundene, erhöhte kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko ist möglicherweise ebenso auf eine Sympathikusaktivierung zurückzuführen. Eine Hormonersatztherapie vermag eventuell eine Wiederherstellung der autonomen Balance herbeizuführen, ist allerdings abhängig von den angewendeten Hormonen und Hormonkombinationen. Für die Behandlung von Hitzewallungen stehen auch nichthormonelle Behandlungsmethoden zur Ver-

fügung, die zu einer Verbesserung von Häufigkeit und Schweregrad der Hitzewallungen und zu einem verbesserten autonomen Tonus führen.

Schlüsselwörter: autonomes Nervensystem, Herzfrequenzvariabilität, Menopause, Hitzewallungen, Hormonersatztherapie

Abstract: Menopause, Hot Flashes, and Heart Rate Variability – A Review. Both menopause and the dysregulation of the autonomic nervous system (ANS) are associated with a higher cardiovascular risk. The cardiac ANS can be assessed by means of heart rate variability (HRV). Cycle-dependent HRV fluctuations have been found during menstrual cycle, and an HRV reduction occurs upon estrogen withdrawal after menopause. Postmenopausal HRV reduction is associated with a higher sympathetic tone and accompanied by a higher cardiovascular risk.

Recent findings suggest a role of the sympathetic drive in the genesis of menopausal hot flashes, as an abrupt reduction of the parasympathetic tone with a predominance of the sympathetic tone during a hot flash. This would explain the higher cardiovascular risk in women experiencing hot flashes when compared to asymptomatic postmenopausal women. Hormone replacement therapy may restore the autonomic balance. However, type and combination of hormones may be crucial. Non-hormonal methods of treatment may be effective in reducing severity and frequency of hot flashes and improve autonomic tone as well. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (3): 6–9.**

Key words: autonomic nervous system, heart rate variability, menopause, hot flashes, hormone replacement therapy

■ Einleitung

Mit dem Wegfall der ovariellen Hormone im Rahmen der Menopause lassen auch die kardioprotektiven Einflüsse der Östrogene nach und das kardiovaskuläre Risiko der menopausalen Frauen nimmt zu [1]. Unter den menopausalen Frauen scheinen diejenigen mit klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen besonders vulnerabel zu sein, denn sie weisen ein noch höheres kardiovaskuläres Risiko auf als asymptomatische postmenopausale Frauen [2]. Hitzewallungen im Rahmen der hormonellen Umstellungen kommen bei 74 % aller postmenopausalen Frauen vor [3]. Die genaue Pathogenese dieser Hitzewallungen ist noch unklar; es wird eine Verschmälerung der thermoneutralen Zone im Hypothalamus vermutet [4], doch der Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System ist nicht ersichtlich. Zugrunde liegende Gefäßveränderungen wurden mit den Hitzewallungen assoziiert [5], doch nebst Gefäß-, Gerinnungs- und Entzündungsfaktoren hat auch das autonome Nervensystem (ANS) einen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Das ANS ist aufgeteilt in einen sympathischen und einen parasympathischen Ast. Diese regulieren verschiedene Körperfunktionen und sind wichtig für das Aufrechterhalten der Homöostase. Eine mögliche Methode für das Erfassen des ANS ist die Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) [6].

Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die Veränderungen des ANS, gemessen mittels HRV, vor und nach der Menopause unter besonderer Berücksichtigung der autonomen Funktion bei Hitzewallungen und der Therapiemöglichkeiten aufzuzeigen.

■ Herzfrequenzvariabilität als Marker für den autonomen Tonus

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) bezeichnet die Fluktuationen der Abstände zwischen zwei Herzschlägen [7]. Diese resultiert hauptsächlich aus der Modulation des vom Sinusknoten generierten automatischen Rhythmus durch das kardiale autonome Nervensystem (ANS) [7]. Die HRV agiert somit als Marker für das ANS. Parasympathische Einflüsse auf das Herz über den Vagusnerv fördern die Variabilität der Herzfrequenz, während der Sympathikus die Automatisierung des Sinusrhythmus fördert und somit eine verringerte HRV zur Folge hat [8]. Um sich inneren und äußeren Einflüssen anpassen zu können, stehen Sympathikus und Parasympathikus in einem Gleichgewicht. Eine Verschiebung dieses Gleichgewichts zugunsten des Sympathikus mit einer verminderten vagalen Aktivität führt zu einer reduzierten HRV und kann mit einer kardialen elektrischen Instabilität assoziiert werden [7]. Ein solcher Zustand wird mit einer erhöhten kardialen und nichtkardialen Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht.

Anhand einer Spektralanalyse können nebst zeitbezogenen auch frequenzbezogene Parameter berechnet werden. So können hochfrequente (HF) Herzfrequenzfluktuationen zwischen 0,15 und 0,4 Hz dem Parasympathikus zugeordnet werden, während tieffrequente (LF) Fluktuationen zwischen 0,04 und 0,15 Hz sowohl sympathischen als auch parasympathischen Einflüssen zugeordnet werden [7, 9]. Nach einem Orthostatetest zeigen die LF-Power und die adrenerge Aktivität eine gute

Eingelangt am 25. März 2013; angenommen am 31. März 2013

Aus der ¹Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, und der ²Kardiovaskulären Prävention und Rehabilitation, Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital Bern, Schweiz

Korrespondenzadresse: Cand. med. Giuliana Capaldo, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Inselspital, CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102; E-Mail: giuliana.capaldo@students.unibe.ch

Korrelation. Dies gilt auch für den LF/HF-Quotienten, der besonders nach einem Orthostasetest einen Marker der sympatho-vagalen Balance darstellt [10].

■ Herzfrequenzvariabilität und menopausaler Status

Im Leben einer Frau verändert sich die HRV, als Marker für den autonomen Tonus, mit den endokrinen Phasen. Bereits während des Menstruationszyklus zeigt sich je nach Hormonkonstellation ein unterschiedliches sympatho-vagales Gleichgewicht. So ist in der Lutealphase, bei relativ höherem Progesteronlevel und vermindertem Serum-Östrogen, der Sympathikotonus dominanter als in der Follikelphase, während der das Progesteron-Östrogen-Verhältnis zugunsten des Östrogens verschoben und die parasympathische Aktivität größer ist [11–14]. Auch zeigt sich nach einem Orthostasetest ein deutlich gesteigerter LF/HF-Quotient in der Menstrual-, Luteal- und Prämenstrualphase [15].

Mit dem Wegfall der ovariellen Hormone im Rahmen der Menopause nimmt der parasympathische Einfluss auf das Herz ab und der sympathische Tonus zu. Dies zeigen verschiedene Studien, die nach der Menopause höhere Werte für LF und die LF/HF-Ratio fanden [16, 17], während sich tiefere Werte für HF zeigten [16–19].

Diese Verschiebung des sympatho-vagalen Gleichgewichts hin zu einer Dominanz des Sympathikus nach der Menopause scheint ebenfalls am erhöhten kardiovaskulären Risiko bei postmenopausalen Frauen beteiligt zu sein.

■ Herzfrequenzvariabilität und Hitzewallungen

Mit der Menopause setzen bei vielen Frauen klimakterische Beschwerden ein, wobei Hitzewallungen zu den häufigsten gehören. Noch ist die genaue Pathophysiologie von Hitzewallungen nicht bekannt, es wird aber davon ausgegangen, dass sich die thermoneutrale Zone im Hypothalamus mit dem Wegfall der Östrogene im Rahmen der Menopause verschmälert und die Frauen schon bei kleinen Änderungen der Körperkern-temperatur mit Hitzewallungen bzw. Frösteln gegenregulieren [4].

Studien zeigen ein höheres kardiovaskuläres Risiko bei symptomatischen postmenopausalen Frauen verglichen mit Frauen ohne menopausale Beschwerden [2]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten vorliegende Gefäßveränderungen sein [5], doch zeigen aktuelle Studien, dass bei symptomatischen postmenopausalen Frauen auch der autonome Tonus verändert sein könnte. In Kurzzeitmessungen der HRV hatten Frauen mit klimakterischen Beschwerden höhere LF/HF-Quotienten als asymptomatische und bei Frauen mit Hitzewallungen nahm der LF/HF-Quotient mit steigendem Schweregrad der Symptome zu [20]. Auch hatten symptomatische Frauen eine verminderte totale Variabilität (TP) [21]. Andere Studien hingegen fanden keine signifikanten Unterschiede in den Kurzzeitmessungen zwischen Frauen mit und ohne menopausale Hitzewallungen [22].

Beim gleichzeitigen Monitoring von HRV und Hitzewallungen fanden sich folgende Ergebnisse: In der Minute vor dem Einsetzen der Hitzewallung nahm die HF ab und blieb während einiger Minuten vermindert [23]. Wegen des höheren Parasympathikotonus nachts nahm die HF in der Nacht noch stärker ab als tagsüber [24]. Die LF nahm während der Hitzewallung zu, verglichen mit vorhergehenden Sequenzen [25], und der LF/HF-Quotient stieg ebenfalls an [24]. Dies spricht für eine akute Dysbalance des sympatho-vagalen Gleichgewichts während einer Hitzewallung. Freedman et al. [26] hatten schon früher beobachtet, dass es bei postmenopausalen Frauen mit Hitzewallungen mehrere Hinweise auf eine stärkere sympathische Aktivierung gibt, wie beispielsweise die höheren Plasmakonzentrationen von Noradrenalin-Metaboliten bei diesen Frauen. Ebenfalls konnten Hitzewallungen mit Sympathikus-aktivierenden Substanzen, wie Yohimbin, ausgelöst [27] oder mit Sympathikus-inhibierenden Substanzen, wie Clonidin, verbessert werden [26, 28].

■ Therapie von Hitzewallungen und Auswirkung auf die Herzfrequenzvariabilität

Für postmenopausale Hitzewallungen gibt es verschiedene Behandlungsmethoden, wobei sich keine gezielt auf das ANS ausrichtet. Der Goldstandard für die Therapie ist nach wie vor die Hormonersatztherapie [29], wobei vermutet wird, dass die Östrogene die thermoneutrale Zone im Hypothalamus verbreitern [30]. Eine reine Östrogentherapie mit einer täglichen Einnahme von 0,625 mg konjugierten Östrogenen (CEE) hat auf die HRV positive Auswirkungen und konnte bei hysterektomierten Frauen die HF erhöhen, die LF und den LF/HF-Quotienten senken und somit das sympatho-vagale Gleichgewicht wiederherstellen [31]. Ebenso scheint dies bei einer transdermalen Östrogentherapie mit 50 µg Östradiol täglich der Fall zu sein [19]. Ambivalent ist allerdings die Datenlage bei anderen Östrogenen oder Kombinationstherapien. Eine leicht erhöhte Variabilität, ohne jedoch das sympatho-vagale Gleichgewicht signifikant zu beeinflussen, wird durch eine orale kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie mit 0,625 mg CEE und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) täglich erreicht [32]. Eine kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie mit 2 mg Östradiol (E₂) und 2,5 mg MPA täglich vermag den parasympathischen Parameter HF besser zu erhöhen als eine Monotherapie mit 2 mg E₂ täglich [33], wobei unter dieser Kombinationstherapie vermehrt supraventrikuläre Extrasystolen aufgetreten sind [34]. Weiter hatte eine Kombinationstherapie mit einem Nortestosteronderivat (2 mg/d E₂ plus 1 mg/d Norethisteron [NET]) keinen wesentlichen Einfluss auf die HRV [35].

Für die nichthormonelle pharmakologische Behandlung von Hitzewallungen haben sich vor allem selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Analoga zur Gamma-Aminobuttersäure (GABA) als effizient erwiesen [36]. SSRIs können die Häufigkeit und den Schweregrad von Hitzewallungen senken [4], möglicherweise aufgrund eines verminderten sympathischen Tonus [37]. Die Gabe von Pregabalin, einem Analogon der GABA, hat in einem anderen Zusammenhang gezeigt, dass die HRV verbessert wird, mit tieferen Werten für LF und höheren Werten für HF [38], und somit einen direkt Einfluss auf das ANS besitzt.

Auch langsames und tiefes diaphragmatisches Atmen (so genanntes „paced breathing“) führt zu einer Verminderung der Aktivität des Sympathikus und fördert die Relaxation [39]. Eine Studie untersuchte, ob ein Paced-breathing-Programm die Frequenz und den Schweregrad von Hitzewallungen senken könnte [40]. Das „paced breathing“, täglich zweimal während 15 Minuten angewendet, führte bei 52 % der symptomatischen postmenopausalen Frauen zu einer Reduktion der Hitzewallungen [40]. Dies könnte auch den positiven Effekt von Entspannungsmethoden auf postmenopausale Hitzewallungen, wie beispielsweise Yoga, erklären.

Schlussfolgerung

Die ovariellen Steroidhormone Östrogen und Progesteron scheinen das autonome Gleichgewicht am Herzen zu beeinflussen. Während des Menstruationszyklus zeigen sich zyklusabhängige Veränderungen der sympathischen und parasympathischen Aktivität und das sympatho-vagale Gleichgewicht verschiebt sich nach der Menopause zugunsten des Sympathikus. Zudem scheint das ANS eine Rolle bei der Pathogenese von Hitzewallungen zu spielen, da ein akuter Abfall der parasympathischen Aktivität während einer Hitzewallung zu beobachten ist. Der autonome Tonus kann teils durch eine Hormonersatztherapie kompensiert werden, wobei die Datenlage zu verschiedenen Hormontherapien kontrovers ist. Um den autonomen Tonus zu regulieren, stehen auch alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Nicht-hormonelle Behandlungen erleben bereits seit Jahren aufgrund der Angst vor mit einer Hormontherapie assoziierten Risiken bzw. aufgrund von Kontraindikationen gegenüber einer Hormontherapie eine große Nachfrage. Ein besseres Verständnis der Pathogenese der Hitzewallungen würde zu verbesserten Therapiemöglichkeiten beitragen.

Relevanz für die Praxis

- Nach der Menopause verändert sich die Aktivität des autonomen Nervensystems.
- Das autonome Nervensystem scheint bei der Pathogenese von Hitzewallungen eine Rolle zu spielen.
- Die konventionelle Hormontherapie und alternative nicht-hormonelle Therapiemöglichkeiten für Hitzewallungen können den autonomen Tonus und somit auch die Häufigkeit und den Schweregrad von Hitzewallungen verbessern.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447–52.
2. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 32–5.
3. Kritz-Silverstein D, Goldani Von Mühlen D, Barrett-Connor E. Prevalence and clustering of menopausal symptoms in older women by hysterectomy and oophorectomy status. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9: 747–55.
4. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 97–106.
5. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118: 1234–40.
6. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220–2.
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–65.
8. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997; 34: 623–48.
9. Stauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R927–R931.
10. Montano N, Ruscone TG, Porta A, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90: 1826–31.
11. Bai X, Li J, Zhou L, et al. Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H765–H774.
12. Sato N, Miyake S, Akatsu J, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosom Med* 1995; 57: 331–5.
13. Yildirim A, Kabakci G, Akgul E, et al. Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002; 7: 60–3.
14. Guasti L, Grimoldi P, Mainardi LT, et al. Autonomic function and baroreflex sensitivity during a normal ovulatory cycle in humans. *Acta Cardiol* 1999; 54: 209–13.
15. Saeki Y, Atogami F, Takahashi K, et al. Reflex control of autonomic function induced by posture change during the menstrual cycle. *J Auton Nerv Syst* 1997; 66: 69–74.
16. Moodithaya SS, Avadhany ST. Comparison of cardiac autonomic activity between pre and post menopausal women using heart rate variability. *Indian J Physiol Pharmacol* 2009; 53: 227–34.
17. Liu CC, Kuo TB, Yang CC. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H2188–H2193.
18. Davy KP, DeSouza CA, Jones PP, et al. Elevated heart rate variability in physically active young and older adult women. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 579–84.
19. Mercurio G, Podda A, Pitzalis L, et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol* 2000; 85: 787–9, A9.
20. Lee JO, Kang SG, Kim SH, et al. The relationship between menopausal symptoms and heart rate variability in middle aged women. *Korean J Fam Med* 2011; 32: 299–305.
21. Akiyoshi M, Kato K, Owa Y, et al. Relationship between estrogen, vasomotor symptoms, and heart rate variability in climacteric women. *J Med Dent Sci* 2011; 58: 49–59.
22. Hautamäki H, Piirilä P, Haaplahti P, et al. Cardiovascular autonomic responsiveness in postmenopausal women with and without hot flushes. *Maturitas* 2011; 68: 368–73.
23. Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? *Menopause* 2010; 17: 456–61.
24. Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives. *Menopause* 2012; 19: 406–12.
25. Freedman RR, Kruger ML, Wasson SL. Heart rate variability in menopausal hot flashes during sleep. *Menopause* 2011; 18: 897–900.
26. Freedman RR. Hot flash trends and mechanisms. *Menopause* 2002; 9: 151–2.
27. Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 573–8.
28. Freedman RR, Dinsay R. Clonidine raises the sweating threshold in symptomatic but not in asymptomatic postmenopausal women. *Fertil Steril* 2000; 74: 20–3.
29. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–71.
30. Freedman RR, Blacker CM. Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertil Steril* 2002; 77: 487–90.
31. Neves VF, Silva de Sá MF, Gallo L Jr, et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 491–9.
32. Gökçe M, Karahan B, Yilmaz R, et al. Long term effects of hormone replacement therapy on heart rate variability, QT interval, QT dispersion and frequencies of arrhythmia. *Int J Cardiol* 2005; 99: 373–9.
33. Farag NH, Nelesen RA, Parry BL, et al. Autonomic and cardiovascular function in postmenopausal women: the effects of estrogen versus combination therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 954–61.
34. Lantto H, Haapalahti, Tuomikoski P, et al. Vasomotor hot flashes and heart rate variability: a placebo-controlled trial of postmenopausal hormone therapy. *Menopause* 2012; 19: 82–8.
35. Niskanen L, Laitinen T, Tuppurainen M, et al. Does postmenopausal hormone replacement therapy affect cardiac autonomic regulation in osteoporotic women? *Menopause* 2002; 9: 52–7.

36. Imai A, Matsunami K, Takagi H, et al. New generation nonhormonal management for hot flashes. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 63–6.
37. Shores MM, Pascualy M, Lewis NL, et al. Short-term sertraline treatment suppresses sympathetic nervous system activity in healthy human subjects. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 433–9.
38. Jiang W, Ladd S, Martsberger C, et al. Effects of pregabalin on heart rate variability in patients with painful diabetic neuropathy. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 207–13.
39. Bernardi L, Wdowczyk-Szulc J, Valenti C, et al. Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1462–9.
40. Sood R, Sood A, Wolf SL, et al. Paced breathing compared with usual breathing for hot flashes. *Menopause* 2013; 20: 179–84.

Cand. med. Giuliana Capaldo

Geboren 1989. Seit 2008 Medizinstudium in Freiburg (CH) und Bern und seit 2011 Doktorandin und wissenschaftliche Assistentin am Menopausen-Zentrum der Frauenklinik des Inselspitals Bern.



Patientinnen mit menopausalen Beschwerden für Wechselstudie im AKH gesucht

Die Universitätsklinik für Frauenheilkunde untersucht in Kooperation mit dem AKH Wien und dem Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien derzeit im Rahmen einer Studie den Einfluss von Isoflavonen und einer Hormonersatztherapie auf die menschliche Darm-Mikrobiota in Zusammenhang mit einer Linderung von postmenopausalen Symptomen.

Menschen haben die Fähigkeit erworben, aus dem in Soja enthaltenen Isoflavon Daidzein S-Equol zu synthetisieren. Zusammen mit anderen Faktoren hängt die Isoflavon-Bioverfügbarkeit stark mit der Aktivität der intestinalen Bakterien – der Darm-Mikrobiota – zusammen. Diese Eigenschaft der menschlichen gastrointestinalen Mikrobiota beeinflusst stark die Wirksamkeit von Isoflavon-Supplementen in der Behandlung von menopausalen Beschwerden. Dementsprechend wird nun S-Equol selbst als neues diätetisches Supplement in der Prävention dieser Beschwerden verwendet. Equol besitzt eine starke chemische Ähnlichkeit zu Östrogen und zeigte in verschiedenen Studien eine bestätigte Wirksamkeit in der Prävention von Wechseljahresbeschwerden sowie weiteren hormon- und altersabhängigen Krankheiten wie Prostatakrebs, Brustkrebs, Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen.

Telefonische Terminvereinbarung unter:

01/40400 – 2344 (Montag–Donnerstag 9–12 Uhr)

Dr. Dana Muin, Dr. Maximilian Franz

Kongresse Veranstaltungen

- **26.–28. September 2013; Innsbruck:** Gemeinsame Jahrestagung Österreichische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie und Österreichische IVF-Gesellschaft und Österreichische Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie.
Tagungspräsidenten/Veranstalter: Univ.-Prof. Dr. Ludwig Wildt (Österreichische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie), Dr. Josef Zech (Österreichische IVF-Gesellschaft), Univ.-Prof. Dr. Christian Egarter (Österreichische Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie).
Programm/Themenschwerpunkte: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin • Präimplantationsdiagnostik – Rechtsfragen • Endometriose/PCO-Syndrom • Reproduktionsmedizin • Reproduktionsmedizin – Psychologie • Reproduktionsmedizin – Rechtsfragen • Reproduktionsmedizin – Stimulation und Endometrium.
Zertifizierung: Die Veranstaltung ist für das DFP der ÖÄK mit 21 Punkten für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe approbiert.
Begleitende Veranstaltung: 28. September 2013: EFA-Treffen.
Anmeldung/Kongressorganisation: CE-Management, Mag. Yasmin B. Haunold, A-1180 Wien, Scheibenbergstraße 39, Tel.: +43(0) 699/104 300 38, Fax: +43 (0) 1/478 45 59, E-Mail: office@ce-management.com; www.ce-management.com
- **24.–27. Oktober 2013; Wien:** The 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI): All about Woman's Health.
Wissenschaftliche Leitung: Zion Ben Rafael, Christian Egarter, Alfred O. Mueck, Bart C. J. M. Fauser.
Weitere Informationen: E-Mail: cogi@congressmed.com; www.congressmed.com/COGIVienna

Kontrazeption mit natürlichen Östrogenen

G. Merki-Feld

Kurzfassung: Die Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse. Diese Effekte werden dem Östrogen Ethinylestradiol (EE) zugeschrieben, welches ausgeprägte Stoffwechselwirkungen in der Leber induziert. Die Idee, ein Verhütungspräparat mit dem natürlichen Östrogen Östradiol zu entwickeln, ließ sich über Jahrzehnte nicht umsetzen, da Östradiol (E_2) ein Substrat der 17β -Dehydrogenase im Endometrium ist. Die schnelle Metabolisierung von E_2 im Endometrium führt zu Zwischenblutungen und verhindert eine ausreichende Zyklusstabilität. Inzwischen sind zwei Verhütungspillen mit natürlichen Östrogenen auf dem Markt. Sie unterscheiden sich im Östrogen, im Gestagen und im Anwendungsschema. Qlaira® (EV/DNG) enthält Östradiolvalerat und Dienogest in einem 4-Phasen-Schema, welches über die Dauer von 26 Tagen eingenommen wird, gefolgt von 2 Tagen Placebotablette. Zoely® (E_2 /Nomac) ist eine monophasische Pille mit 1,5 mg Östradiol und 2,5 mg Nomegestrol. Die Pillen mit natürlichen Östrogenen bieten eine hohe Verhütungssicherheit und eine gute Verträglichkeit. Auftretende Nebenwirkungen sind vergleichbar mit niedrig dosierten ethinylestradiolhaltigen Präparaten. Ein Unterschied besteht im weniger stabilen Blutungsmuster. Das häufigere Ausbleiben von Abbruchblutungen und das besonders in den ersten Zyklen etwas vermehrte Auftreten von Zwischenblutungen sollten unbedingt im Beratungsgespräch erwähnt werden. Metabolische Effekte auf in der Leber gebildete Faktoren sind geringer, aber nur teilweise signifikant verschieden von EE-haltigen Präparaten.

Triglyzeride steigen weniger an, allerdings auch das HDL. Hier gibt es Unterschiede zwischen EV/DNG und E_2 /Nomac. Ob die geringeren Veränderungen der neuen Pillen auf das Gerinnungssystem das thromboembolische Risiko im Vergleich zu anderen Kombinationspräparaten senken, muss offen bleiben, bis epidemiologische Daten vorliegen. EV/DNG ist sehr gut untersucht hinsichtlich zusätzlicher nichtkontrazeptiver Benefits. Neben der eindrucksvollen Reduktion des monatlichen Blutverlusts bei Frauen mit Hypermenorrhö konnte eine signifikante Verbesserung zyklusabhängiger Kopf- und Unterbauchschmerzen in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden.

Schlüsselwörter: Qlaira®, Zoely®, Dienogest, Nomegestrol, Verhütung, kardiovaskuläres Risiko, Blutungsmuster

Abstract: Contraceptive Pills with Estradiol Valerate and 17β Estradiol. Combined hormonal contraceptives (CHC) have been found to be associated with an increased risk for thromboembolic and cardiovascular events. These side effects have been attributed to the estrogen ethinylestradiol, which exerts strong effects on haemostasis and plasma lipids. Attempts to develop a contraceptive pill with the more natural estrogen estradiol were largely unsuccessful because of poor cycle control. However, meanwhile two preparations with natural estrogens in combination with progestins designed to provide acceptable cycle control have been launched. Qlaira® (EV/DNG) comprises estradiolvalerate and

dienogest in a 4-phasic estrogen step-down and progestin step-up regimen over 26 days. Zoely® (E_2 /Nomac) contains 1.5 mg estradiol and 2.5 mg nomegestrol in a 24-day monophasic regimen. Either of these preparations are highly efficient. Side effects and adverse events are comparable with those observed with low-dosed EE-containing preparations. However, the bleeding pattern differs with regard to a higher risk for breakthrough bleeding and a higher frequency of absence of scheduled withdrawal bleeding. The latter can cause uncertainty in users and fear of pregnancy. Therefore this new bleeding pattern should be definitely explained during counseling visits prior to prescription. Metabolic effects on haemostatic parameters and plasma lipids are less pronounced in comparison to a CHC with EE/levonorgestrel. There are small differences with regard to the hepatic effect between the two new preparations. Whether the lower hepatic effects will result in a lower rate of thromboembolic events has to be investigated in future epidemiologic studies. For EV/DNG prospective randomized studies have been performed to study its effect on non-contraceptive benefits. Two studies demonstrate the high efficiency of EV/DNG in the treatment of heavy menstrual bleeding. In addition EV/DNG has been significantly superior to EE/levonorgestrel in the treatment of the hormone-withdrawal-associated symptoms headache and pelvic pain. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (3): 10–3.**

Key words: Qlaira®, Zoely®, dienogest, nomegestrol, contraception, cardiovascular risk, bleeding pattern

■ Einführung

Die Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse assoziiert. Diese Effekte werden dem Östrogen Ethinylestradiol (EE) zugeschrieben, welches ausgeprägte Stoffwechselwirkungen in der Leber induziert. Die vor Jahren erfolgte Dosisreduktion des EE von 50 µg auf 30 µg und dann später auf 15–20 µg war ein Erfolg, da tatsächlich die Anzahl der thromboembolischen Ereignisse zurückging [1]. Aber auch mit den modernen Mikropillen ist das thromboembolische Risiko noch 2–4× höher im Vergleich zu Frauen, die keine KHK einnehmen [2–6]. Mit der Reduktion der EE-Dosis sinkt unerwünschterweise auch die Zyklusstabi-

lität der KHK, weshalb eine noch weitere EE-Reduktion nicht sinnvoll erscheint. Die Idee, ein Verhütungspräparat mit dem natürlichen Östrogen Östradiol zu entwickeln, ließ sich über Jahrzehnte nicht umsetzen, da Östradiol (E_2) ein Substrat der 17β -Dehydrogenase im Endometrium ist. Die schnelle Metabolisierung von E_2 im Endometrium führt zu Zwischenblutungen und verhindert eine ähnliche Zyklusstabilität, wie sie mit EE erreicht werden kann. Auch Gestagene haben Effekte auf das Endometrium und beeinflussen sowohl die Präsenz von Östrogenrezeptoren als auch die Metabolisierung von Östradiol. Für die erfolgreiche Entwicklung einer zyklusstabilen Pille mit natürlichen Östrogenen war somit die Suche nach einem passenden Gestagen entscheidend.

Inzwischen sind zwei Verhütungspillen mit natürlichen Östrogenen auf dem Markt. Sie unterscheiden sich im Östrogen, im Gestagen und im Anwendungsschema. Qlaira® (EV/DNG) enthält Östradiolvalerat und Dienogest in einem 4-Phasen-Schema, welches über die Dauer von 26 Tagen eingenommen wird, gefolgt von 2 Tagen Placebotablette. Zoely® (E_2 /Nomac) ist eine monophasische Pille mit 1,5 mg Östradiol und 2,5 mg Nomegestrol [7]. In diesem Artikel soll besonders auf die im

Eingelangt am 22. März 2013; angenommen am 31. März 2013

Aus der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Gabriele Susanne Merki-Feld, Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital, CH-8091 Zürich, Rämistrasse 100; E-Mail: gabriele.merki@usz.ch

Vergleich zu den älteren KHK speziellen Eigenschaften dieser neuen Pillen eingegangen werden.

■ Die Gestagene

Nomegestrol

Nomegestrol ist ein 19-Norprogesteronderivat mit hoher Bindungsaffinität an den Progesteronrezeptor [8]. Es hat keine östrogenen Partialeffekte und eine geringe antagonistische Wirkung am Androgenrezeptor. In älteren Studien zeigt es in einer Dosierung von 5 mg über 10 Tage eine deutliche Reduktion des monatlichen Blutverlusts [9]. Eine tägliche Dosis von 2,5 mg wirkt ovulationshemmend [10].

Dienogest

Dienogest ist ein C19-Nortestosteronderivat, hat aber als einziges Gestagen dieser Gruppe keine Ethinylgruppe an C13 und entfaltet antiandrogene Eigenschaften. Seine potente gestagene Wirkung am Endometrium ist von Relevanz für die Zyklusstabilität in Kombination mit natürlichen Östrogenen.

■ Pearl-Index und Nebenwirkungen dieser Verhütungspillen

Sowohl EV/DNG als auch E₂/Nomac haben eine hohe Verhütungssicherheit mit einem Pearl-Index von 0,73 (bei korrekter Pilleneinnahme 0,34) und 0,38 [11].

Für E₂/Nomac waren in der Vergleichsstudie mit 30 µg EE/3 mg Drospirenon die häufigsten Nebenwirkungen Akne (15,2 % vs. 7,1 %), irreguläre Abbruchblutung (11,7 % vs. 0,4 %), Gewichtszunahme (7,9 % vs. 6,2 %) und Kopfschmerzen (6,6 % vs. 6,2 %). Akne (3,3 %), Ausbleiben der Abbruchblutung (4,0 %) und Gewichtszunahme (1,4 %) waren die häufigsten Gründe für das Absetzen dieser Pille wegen Nebenwirkungen im Rahmen der Studie. Die mittlere Gewichtszunahme über 13 Zyklen betrug 1 kg für E₂/Nomac und 0,3 kg für das Präparat mit Drospirenon. Auch wenn sich die Haut bei einigen Frauen mit E₂/Nomac negativ veränderte, zeigte sich bei knapp 20 % der Studienteilnehmerinnen ein positiver Effekt auf die Haut [7].

Unter der Therapie mit EV/DNG traten folgende Nebenwirkungen bei > 1 % der Frauen auf: Brustschmerzen und Brustspannen (4,8 %), Akne (2,6 %), Kopfschmerzen (1,9 %), Menorrhagie (1,9 %) und Gewichtsanstieg (1,5 %) [11].

■ Hämostase und metabolische Effekte

Hämostase

Beide Verhütungspillen mit natürlichen Östrogenen wurden hinsichtlich ihrer Effekte auf das Gerinnungssystem mit einer levonorgestrelhaltigen Pille, welche 30 µg EE enthält, verglichen. Für beide Präparate zeigte sich eine geringere induzierende Wirkung auf die meisten pro- und antikoagulatorischen Faktoren. Die Mehrzahl dieser Effekte unterscheidet sich aber nicht signifikant. Positiv ist der geringere Anstieg der D-Dimere mit EV/DNG und E₂/Nomac [12, 13]. Unter E₂/Nomac fallen

die D-Dimere sogar leicht ab. Die geringere Aktivierung der Prothrombinfragmente 1 und 2 ist für beide Präparate im Vergleich zu EE/LNG nicht in allen Studien signifikant [12–15]. Bevor epidemiologische Studien zum Thromboserisiko mit diesen Präparaten vorliegen, bleibt die klinische Bedeutung dieser Laborbefunde auf das Gerinnungssystem unklar. Die üblichen Risikofaktoren müssen bei der Verschreibung beachtet werden.

Lipide und Kohlenhydratmetabolismus

Die Effekte von Pillenpräparaten auf das Lipidsystem sind von Bedeutung, weil ungünstige Lipidmuster im Blut langfristig Einfluss auf die arterielle Gefäßwand haben können. Auch zur Untersuchung der Blutfette wurden beide Präparate mit EE/LNG verglichen. Levonorgestrel ist ein Gestagen mit androgener Partialwirkung. In Bezug auf Lipidveränderungen führt diese dazu, dass der als positiv beurteilte östrogenbedingte Anstieg von HDL wieder teilweise antagonisiert wird (HDL nach 7 Zyklen: –2,3 % bis –13,1 %). EV/DNG führt zu einem HDL-Anstieg um im Mittel 7,9 %, einem LDL-Abfall von 6,5 % sowie einem Anstieg der Triglyzeride um etwa 30 % [15]. E₂/Nomac führte nach 6 Zyklen zu keiner nennenswerten Änderung (< 1 %) von Cholesterin, HDL und LDL. Die Triglyzeride steigen günstigerweise deutlich weniger an als mit EE/Levonorgestrel (7,5 % vs. 17 %) [14]. Weiterhin wird die Synthese des in der Leber synthetisierten arteriellen Risikomarkers CRP weniger als mit EE/Levonorgestrel induziert (66,7 % vs. 25,8 %). Sowohl EV/DNG als auch E₂/Nomac verändern den Kohlenhydratstoffwechsel nur minimal.

Endokrine Effekte und Auswirkungen auf die Funktion des Ovars

Unter der Therapie mit EV/DNG liegen die mittleren Östradiolspiegel bei 51,9 pg/ml, unter E₂/Nomac liegen sie um 180 pmol/l [16]. Diese Spiegel sind signifikant höher im Vergleich zu einer Pille mit 30 µg EE/3 mg Drospirenon und entsprechen physiologischen Werten in der frühen Follikelphase. Die höheren Plasmaspiegel an natürlichem Östrogen sind erforderlich, weil durch die neuen Pillen kein EE zusätzlich zum Erreichen ausreichender Östrogenspiegel beiträgt. Die SHBG-Spiegel steigen um etwa 40 % an (EE/DRSP etwa 320 %; EE/LNG 53 %) [17]. Die Androgenspiegel verändern sich weniger im Vergleich zu einem ethinylestradiolhaltigen Pillenpräparat: Reduktion von Testosteron 1,5 auf 1,1 nmol/l, Reduktion von freiem Testosteron 23,5 auf 14,6 pmol/l und Suppression von Androstendion um etwa 20 %. Die in der Leber produzierten Bindungsglobuline TBG und CBG werden wie SHBG weniger induziert als während einer Therapie mit einem EE-haltigen Präparat. Freies Thyroxin und TSH waren unter E₂/Nomac unverändert.

Unter EV/DNG kommt es im Vergleich zu Kombinationspräparaten mit EE zu einem geringeren Anstieg des SHBG (40 %) [18].

■ Blutungsmuster

Das 4-phasige Einnahmeschema von EV/DNG in Form einer absteigenden Östrogen- und ansteigenden Gestagendosierung wurde konzipiert, um das in Kombination mit natürlichen

Östrogenen erfahrungsgemäß schwierige Blutungsmuster zu optimieren. Gut akzeptierte Blutungsmuster sind die vorhersehbaren regulären Abbruchblutungen in der Pillenpause. Auch eine im pillenfreien Intervall ausbleibende Abbruchblutung wird in der Regel bei entsprechender Aufklärung und Information vor Pillenverschreibung gut akzeptiert. Dagegen sind Zwischen-, häufigere und stärkere Blutungen unerwünscht. Zwischenblutungen treten vor allem in den ersten Anwendungsmonaten von KHK auf. Das Blutungsprofil unter EV/DNG wurde über 7 Zyklen im Vergleich zu EE/Levonorgestrel untersucht [19]. Dagegen wurde das Blutungsmuster von E₂/Nomac mit 30 µg EE/3 mg Drospirenon (EE/DRSP) über 13 Zyklen verglichen [7]. Die Auswertung der Blutungsmuster erfolgt entsprechend WHO-Referenzperioden (RF) von 90/91 Tagen.

EV/DNG

- Zwischenblutungshäufigkeit: Intrazyklische Blutungen traten bei etwa 14 % der behandelten Frauen auf.
- Dauer und Intensität der regulären Abbruchblutung: Die Dauer der Abbruchblutung war kürzer unter EV/DNG mit 4,1–4,7 Tagen im Vergleich zu EE/Levonorgestrel (5,0–5,2 Tage).
- Gesamtblutungs- und Spottingtage: Diese gingen zurück von im Mittel 17,3 in Referenzperiode 1 auf 13,4 in Referenzperiode 2, wobei sich die Zahl der Blutungsepisoden von einer Referenzperiode bis zur nächsten mit 3,7 vs. 3,0 nur wenig änderte.
- Ausbleiben der Abbruchblutung: Vom 1.–7. Anwendungsmonat blieb bei etwa 20 % der Frauen die Abbruchblutung aus (EE/LNG um 7 %). Nur wenige Frauen (3,25 %) hatten nie eine Abbruchblutung.

E₂/Nomac

- Zwischenblutungshäufigkeit: Die Inzidenz von Zwischenblutungen ging unter E₂/Nomac von 31 % in Zyklus 1 auf 14 % in Zyklus 13 zurück. Ab dem 2. Behandlungszyklus betrug die Dauer der Zwischenblutungen in der Regel nicht mehr als 2 Tage.
- Dauer und Intensität der regulären Abbruchblutung: Die Dauer der regulären Abbruchblutung ist für E₂/Nomac geringer als für EE/DRSP (4 Tage vs. 5 Tage; n.s.).
- Gesamtblutungs- und Spottingtage: Diese gingen unter E₂/Nomac von 14,9 Tagen in RF 1 auf 10,6 in RF 4 zurück (Vergleich EE/DRSP 18,5 und 19,2).
- Ausbleiben der Abbruchblutung: Mit längerer Einnahmedauer von E₂/Nomac bleibt die Abbruchblutung häufiger

aus (Inzidenz 21 % in Zyklus 4 vs. 31 % in Zyklus 12). Bei 43 % der Frauen blieb die Abbruchblutung nie aus, bei weiteren 21 % nur einmal. Das Ausbleiben der Abbruchblutung war nicht assoziiert mit dem häufigeren Auftreten von Zwischenblutungen im nächsten Einnahmezyklus.

Aufgrund der oben genannten Daten erscheint es wichtig, in der Beratung zu erwähnen, dass die neuen Präparate tendenziell zu weniger Blutungen, aber auch zu einem häufigeren Ausbleiben der Abbruchblutung führen. Ein konstantes Ausbleiben der Abbruchblutung bei derselben Patientin ist eher außergewöhnlich.

■ Benefits

In der Weiterentwicklung von hormonalen Kontrazeptiva sind neben der Reduktion von gesundheitlichen Risiken zusätzliche nichtkontrazeptive gesundheitliche Benefits ein wichtiges Thema. Viele Frauen leiden unter zyklischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Dysmenorrhö oder Stimmungsschwankungen. Verstärkte und lang anhaltende Menstruationsblutungen sind nicht nur störend, sondern können die Lebensqualität sehr einschränken. Wissenschaftliche Daten zu Benefits der neuen Präparaten liegen bisher hauptsächlich für EV/DNG vor [20].

Hypermenorrhö, Polymenorrhö und Menorrhagie

In einer prospektiv randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde der Effekt von EV/DNG auf die Reduktion des monatlichen Blutverlusts bei Frauen mit in vorhergehenden Zyklen verifizierten verstärkten oder verlängerten Menstruationsblutungen untersucht (Blutverlust > 80 ml in 2 von 3 Zyklen) [21]. Der jeweilige Blutverlust wurde nach Sammlung von Binden/Tampons mit der alkalischen Hämatinmethode gemessen. Eine zu lange Menstruation wurde in dieser Studie definiert als eine Blutung von mindestens 8 Tagen in 2 von 3 vorhergehenden Zyklen. Eine zu häufige Blutung wurde definiert als das Auftreten von mindestens 5 Blutungsepisoden in der Beobachtungsphase von 90 Tagen. Die Therapie mit EV/DNG führte bereits bei der Abbruchblutung des 2. Pillenzyklus zu einer signifikanten Reduktion des Blutverlusts. Im Verlaufe dieser Studie reduzierte EV/DNG den Blutverlust bei > 50 % der Frauen um > 80 %. Auch die Blutungsdauer ging um 3 Tage zurück in einer Referenzperiode von 90 Tagen. Aufgrund dieser positiven Resultate wurde E₂/DNG für die Therapie von Hypermenorrhöen zugelassen.

Tabelle 1: Relative Bindungsaffinität verschiedener Gestagene an den Progesteronrezeptor und andere Steroidrezeptoren. Mod. nach [8].

	Progesteronrezeptor	Androgenrezeptor	Östrogenrezeptor	Glukokortikoidrezeptor	Mineralokortikoidrezeptor
Progesteron	50	0	0	10	100
Norethisteron	75	15	0	1	75
Levonorgestrel	150	45	0	1	75
Gestoden	90	85	0	27	290
Norgestimat	15	0	0	1	0
Dienogest	5	10	0	1	0
Drospirenon	35	65	0	6	230
Nomegestrolacetat	125	42	0	6	0

Hormonentzugssymptome: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen

In einer multizentrischen, prospektiv randomisierten Doppel-blindstudie wurde der Effekt von EV/DNG im Vergleich mit EE/Levonorgestrel auf die Häufigkeit und Intensität von Kopfschmerzen und perimenstruellen Bauchschmerzen bei > 400 Frauen untersucht. 180 (183) Frauen schlossen die Behandlung über 6 Zyklen ab. Die Intensität der Hormonentzugssymptome Kopf- und Bauchschmerz wurde auf einer visuellen Skala von 0–100 mm Länge angegeben (VAS: 100 mm Länge, wobei 0 mm = keine Beschwerden und 100 mm = starke Beschwerden). Die Reduktion der Kopfschmerzen war signifikant ausgeprägter für E₂V/DNG im Vergleich zum levonorgestrelhaltigen Präparat (mittlere Reduktion auf der VAS-Skala für das Mittel der höchsten 3 Werte im Vergleich zum Ausgangszyklus von 44,2 mm vs. 32,8 mm). Noch stärker war der Unterschied zwischen den Präparaten für die Verbesserung von Unterbauchschmerzen (EE/DNG 51,7 mm vs. EE/LNG 36,3 mm). Eine Erklärung für den positiven Effekt auf diese Symptome ist das Einnahmeschema über 26 Tage mit absteigender Östrogendosierung.

Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Die neuen kombinierten Pillen mit natürlichen Östrogenen bieten eine hohe Verhütungssicherheit und eine gute Verträglichkeit. Auftretende Nebenwirkungen sind vergleichbar mit niedrig dosierten ethinylestradiolhaltigen Präparaten. Ein Unterschied besteht im weniger stabilen Blutungsmuster. Das häufigere Ausbleiben von Abbruchblutungen und das besonders in den ersten Zyklen etwas vermehrte Auftreten von Zwischenblutungen sollten unbedingt im Beratungsgespräch erwähnt werden. Lipidveränderungen scheinen im Vergleich zu ethinylestradiolhaltigen Präparaten geringer zu sein. Hier gibt es Unterschiede zwischen EV/DNG und E₂/Nomac. Ob die geringeren Veränderungen der neuen Pillen auf das Gerinnungssystem das thromboembolische Risiko im Vergleich zu anderen Kombinationspräparaten senken, muss offen bleiben, bis epidemiologische Daten vorliegen. EV/DNG ist sehr gut untersucht hinsichtlich zusätzlicher nichtkontrazeptiver Benefits. Neben der eindrucksvollen Reduktion des monatlichen Blutverlustes bei Frauen mit Hypermenorrhö konnte eine signifikante Verbesserung zyklusabhängiger Kopf- und Unterbauchschmerzen in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden.

Interessenkonflikt

Die Autorin weist auf folgende Interessenkonflikte hin: Referentin, Teilnehmerin an Advisory Boards von Bayer Schering AG und Merck Sharp Dohme AG.

Literatur:

1. Lidegaard O. Low-dose oral contraceptives are safer than high-dose pills. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1950–1.
2. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 342: d2151.
3. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
4. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 342: d2139.
5. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
6. Lidegaard O. Oral contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996; 1: 13–20.
7. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel 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: 430–43.
8. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl 1): 3–63.
9. Persiani P, Radici E, Lombardi PA, et al. [Use of norgestrel acetate in the treatment of menstruation disorders. Our experience in 56 cases]. *Minerva Ginecol* 1997; 49: 181–5.
10. Bazin B, Thevenot R, Bursaux C, et al. Effect of norgestrel acetate, a new 19-nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1199–204.
11. Palacios S, Wildt L, Parke S, et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 57–62.
12. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, norgestrel acetate/17β-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost* 2011; 105: 560–7.
13. Klipping C, Duijkers I, Parke S, et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D* 2011; 11: 159–70.
14. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 444–57.
15. Junge W, Mellinger U, Parke S, et al. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 573–84.
16. Duijkers IJ, Klipping C, Grob P, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: 314–25.
17. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 458–67.
18. Zeun S, Lu M, Uddin A, et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 221–32.
19. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinylestradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–44.
20. Fraser IS, Jensen J, Schaeffers M, et al. Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest. *Contraception* 2012; 86: 96–101.
21. Fraser IS, Römer T, Parke S, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod* 2011; 26: 2698–708.

PD Dr. Gabriele Susanne Merki-Feld

Medizinstudium und Facharztausbildung in Bochum (D) bis 1991. Mehrjährige Tätigkeit an der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich (USZ). Seit 2006 Leitung des Zentrums für Schwangerschaftsverhütung und Jugendgynäkologie, USZ. 2009 Habilitation. Präsidentin der schweizerischen Arbeitsgruppe für Kontrazeption. Vizepräsidentin der Gesellschaft für Reproduktionsmedizin. Vorstandsmitglied: Schweizerische Gesellschaft für Jugendgynäkologie und Schweizerische Kopfschmerzgesellschaft.



Ernährungstherapie und Essverhalten bei Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung

J. Prückler¹, G. Leitner¹, M. Klein², I. Gruber²

Kurzfassung: Das Polyzystische Ovarialsyndrom ist die womöglich häufigste endokrine Störung prämenopausaler Frauen. Es ist mit einer Beeinträchtigung des Hormonhaushalts, der Fertilität sowie mit Insulinresistenz und Adipositas verbunden.

Zur Planung der Ernährungstherapie bei übergewichtigen Patientinnen sind Kenntnisse über Ernährungsweise, Gewichtsverlauf und Essverhalten relevant. Diese wurden von Dezember 2011 bis Mai 2012 in Form eines Fragebogens für Frauen mit und ohne PCOS ($n = 24$) an der Kinderwunschambulanz des Landeskrankenhauses St. Pölten eingeholt.

Der BMI (Median) der untersuchten PCOS-Patientinnen blieb zwar zwischen Auftreten des Kinderwunsches ($21,6 \text{ kg/m}^2 \pm 1,9 \text{ IQR}$) und Ambulanzeintritt ($21,6 \text{ kg/m}^2 \pm 2,3 \text{ IQR}$) konstant, jedoch stieg er während der Behandlung auf $22,1 \text{ kg/m}^2 \pm 3,7 \text{ IQR}$ an. Je häufiger Frauen mit PCOS aufgrund äußerer Reize/Emotionen essen, desto öfter leiden sie unter Heißhunger ($r = 0,608$; $p = 0,047$). Auch ein subjektiv schlechteres Hunger-/Sättigungsgefühl korreliert mit der Heißhungerhäufigkeit ($r = 0,576$; $p = 0,064$) und mit dem BMI ($r = 0,376$; $p = 0,254$). Letzteres könnte auf veränderte Hunger-/Sättigungshormonspiegel zurückzuführen sein, was auch eine erhöhte Nahrungsaufnahme und somit Übergewicht bedingen könnte.

Die meisten Patientinnen nahmen nicht ausreichend gesunde Lebensmittel zu sich. 54,5 %

waren sich nicht bewusst, dass Ernährung das Syndrom beeinflussen könne. Ebenso viele würden gerne bezüglich Ernährung beraten werden.

Für die diätologische Praxis kann der Schluss gezogen werden, dass gerade während der ambulanten Kinderwunschbehandlung Ernährungstherapie indiziert ist. Damit sollen Gewichtszunahmen eingedämmt und die Nährstoffversorgung für die erwünschte Schwangerschaft optimiert werden.

Schlüsselwörter: Polyzystisches Ovarialsyndrom, PCOS, Diät, Ernährung, Essverhalten, Kinderwunsch, Sättigung, Heißhunger, Gewichtszunahme

Abstract: Polycystic Ovary Syndrome: Dietary Intervention Needed While Fertility Treatment. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is probably the most common reproductive disorder among women of reproductive age. The syndrome is strongly associated with a disordered menstrual cycle, infertility, insulin resistance, and obesity.

It is of prime importance that effective strategies for weight loss for obese women with PCOS are found to support fertility. In order to realise optimal dietetic treatment, information about diet, changes in weight, and eating patterns of women with PCOS must be given. These data were collected between December 2011 and May 2012 at the infertility treatment centre at the St.

Pölten regional hospital (Landeskrankenhaus St. Pölten). A questionnaire was filled out by 24 women with and without PCOS.

For the surveyed women suffering from PCOS, BMI did not increase from the first desire for a child ($21,6 \text{ kg/m}^2 \pm 1,9 \text{ IQR}$) until fertility treatment ($21,6 \text{ kg/m}^2 \pm 2,3 \text{ IQR}$; 17 months), but while treatment (5 months) to $22,1 \text{ kg/m}^2 \pm 3,7 \text{ IQR}$. Most of these women did not fulfil the criteria of a healthy diet and 54,5 % were not aware of possible effects of diet on PCOS. The same proportion, however, wished to be nutritionally counselled.

It was shown that the more often women with PCOS ate because of extrinsic factors, the more often they had adipsia ($r = 0,608$; $p = 0,047$). Their BMI correlates with disordered feelings of hunger and satiety ($r = 0,376$; $p = 0,254$). This can probably be attributed to a disturbed level of satiety hormones, which could probably cause overweight in PCOS. This must be proven in further studies.

This thesis will conclude that dietetic therapy plays an important role while infertility treatment in order to prevent weight gains and thus support fertility. An optimised diet and nutrient supply is of special importance for the planned pregnancy. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (3): 14–7.**

Key words: polycystic ovary syndrome, PCOS, diet, nutrition, eating behaviours, desire for a child, satiety, adipsia, weight gain

Einleitung

Frauen mit Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) und unerfülltem Kinderwunsch erhoffen sich von der Behandlung in einem Kinderwunschzentrum oft die Lösung eines gynäkologischen Problems. Das PCOS kann jedoch auch schwerwiegende metabolische Konsequenzen wie Adipositas [1], Insulinresistenz [2], Diabetes [3] oder kardiovaskuläre Ereignisse [4] mit sich bringen. Diese wiegen nicht minder schwer, denn chronisch erhöhte Insulinspiegel können zur weiteren Androgensynthese beitragen [5] und Adipositas als Triggerfaktor des Syndroms [6] kann den Erfolg einer Infertilitätsbehandlung beeinträchtigen [7]. Dieser Teufelskreis verdeutlicht die Notwendigkeit, auch Lebensstil, Ernährung und Essverhalten in die Infertilitätsbehandlung miteinzubeziehen.

Denn selbst bei Clomifen- oder Metformingabe oder einer Kombinationstherapie daraus erreichten Frauen mit PCOS und einem Body-Mass-Index (BMI) $< 30 \text{ kg/m}^2$ eine signifikant höhere Lebendgeburtenrate ($p < 0,001$) als Frauen mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ – unabhängig von der tatsächlich gewählten Therapieart [8].

Bei Frauen mit PCOS (BMI $19\text{--}35 \text{ kg/m}^2$), die durch Clomifen keine Erfolge erzielten, konnte mit höherem Körpergewicht auch ein erhöhter Bedarf und ein längerer Einsatz von Gonadotropinen festgestellt werden, auch wenn Schwangerschaftsraten dadurch unbeeinflusst blieben [9].

Schlussendlich war auch die Schwangerschaftsrate nach einer *In-vitro*-Fertilisation (IVF) bei Frauen mit PCOS und einem BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$ signifikant niedriger als bei Frauen mit PCOS und einem BMI $< 40 \text{ kg/m}^2$. Ebenfalls niedriger (jedoch nicht signifikant) waren die Lebendgeburtenraten [10].

Auch die Ernährung könnte die Erfolge von assistierten Reproduktionstherapien verbessern: 40 % höhere Schwangerschaftsraten konnten Paare mit mediterranem Ernährungsmus-

Eingelangt am 30. Jänner 2013; angenommen am 6. Juni 2013

Aus der ¹DI/Diätologie, Fachhochschule St. Pölten GmbH, und dem ²Kinderwunschzentrum, Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Landeskrankenhaus St. Pölten

Korrespondenzadresse: Judith Prückler, A-2500 Baden, Kaiser-Franz-Joseph-Ring 38/5; E-Mail: judithprueckler@gmail.com

ter (Pflanzenöle, Gemüse, Fisch) nach IVF und Intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) erzielen [11].

Auch die Embryo-Morphologie konnte durch höhere Aufnahme von α -Linolensäure und Docosahexaensäure signifikant verbessert werden [12].

Grundsätzlich spiegeln sich bei Frauen mit PCOS aber auch Ernährung und Lebensstil in den Fertilitätsparametern wider. Testosteron sinkt durch Lifestyletherapie signifikant ($p = 0,004$), was in 6 randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt wurde [13]. Altieri et al. konnten signifikant positive Korrelationen zwischen Androstendion und der Gesamtenergie- ($p = 0,024$; $r = 0,231$) und Eiweißaufnahme ($p = 0,004$; $r = 0,290$) zeigen. Ein negativer Zusammenhang bestand zwischen Sexualhormon-bindendem Globulin und der Gesamtenergie- ($p = 0,004$; $r = -0,293$) sowie der Kohlenhydratzufuhr ($p = 0,002$; $r = -0,319$). Der freie Androgenindex (FAI) korrelierte mit stärkeren Lebensmitteln wie Brot oder Teigwaren [14].

Bei der Beratung von Frauen mit PCOS zur Lebensstilmodifikation sollten jedoch auch Einflussfaktoren auf das Essverhalten – insbesondere physiologische (Wahrnehmung von Hunger, Sättigung und Sättigung) und ernährungspsychologische (Emotionen, äußere Reize) – eine wichtige Rolle spielen. Ziel vorliegender Untersuchung war es herauszufinden, inwieweit sich diese Einflussfaktoren des Essverhaltens und die tatsächliche Ernährung auf die Gewichtsentwicklung der Frauen mit PCOS auswirken. Denn Frauen mit PCOS, die größere Tendenzen eines emotionalen und stressbedingten Essverhaltens aufweisen, haben auch einen signifikant höheren BMI [15].

■ Patienten und Methoden

Diese retrospektive Querschnittstudie zielte darauf ab, zwei Untersuchungsgruppen (infertile Frauen mit bzw. ohne PCOS während einer Kinderwunschbehandlung) miteinander zu vergleichen. Zur Erhebung aller notwendigen Daten wurden zwei unterschiedliche Fragebögen erstellt. Der Bogen für Frauen mit PCOS beinhaltet 5 Abschnitte (anthropometrische Daten, Fragen zum subjektiven Heißhungerempfinden, Food Frequency Questionnaire, Fragen zum erlebten Essverhalten). Der Fragebogen für Frauen ohne PCOS enthält weniger Abschnitte, da nicht alle Fragestellungen einen Vergleich beider Gruppen verlangten.

Zwischen Dezember 2011 und Mai 2012 haben 24 Frauen in Behandlung an der Kinderwunschambulanz des Landesklinikums St. Pölten mit ($n = 11$) und ohne PCOS ($n = 13$) Fragebögen ausgefüllt. Das Austeilen der Fragebögen an die richtige Zielgruppe oblag dem Team der Kinderwunschambulanz. Frauen ohne PCOS durften nicht wissentlich vom PCOS betroffen sein bzw. musste für Frauen mit PCOS eine ärztliche Diagnose vorliegen. Sonst lagen keinerlei weitere Aus- bzw. Einschlusskriterien vor.

Die im Untersuchungszeitraum gewonnenen Daten wurden anhand des Statistikprogramms IBM® SPSS® Statistics 19 ausgewertet. Für alle angewandten statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit) von 5 % fest-

gelegt, d. h. die Nullhypothese H_0 wurde bei $p < 0,05$ zurückgewiesen.

So wurde anhand des T-Tests, Welch-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests (je nach Skalenniveau, Normalverteilung und Varianzhomogenität) auf Mittelwertsunterschiede geprüft. Zusammenhänge („r“) wurden mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson bzw. Spearman festgestellt.

Zur statistischen Auswertung des Essverhaltens wurde ein metrischer Wert aus den Antwortmöglichkeiten zur Häufigkeit gebildet, denen Zahlenwerte zugeordnet wurden.

■ Ergebnisse

Gewichtsverlauf

Es konnte gezeigt werden, dass der BMI (Median) der untersuchten PCOS-Patientinnen zwischen Auftreten des Kinderwunsches und Ambulanzeintritt zwar konstant blieb, jedoch während der Behandlung anstieg (Abb. 1). Vier Frauen (36,3 %) wollten zum Untersuchungszeitpunkt abnehmen bzw. waren unzufrieden mit ihrem Gewicht ($24,7 \text{ kg/m}^2 \pm 7 \text{ IQR}$). Diese Frauen hatten zwischen dem Zeitpunkt des Kinderwunsches und dem Untersuchungszeitpunkt im Mittel 7,2 % zugenommen. Nur eine dieser Probandinnen hat es geschafft abzunehmen. Die restlichen 3 Frauen hatten die stärksten Gewichtszunahmen von allen Frauen mit PCOS zu verzeichnen.

Ernährungsweise

Die Gewichtszunahmen spiegeln sich auch in der Ernährungsweise der PCOS-Patientinnen wider. Vielen (54,5 %) war nicht bewusst, dass Ernährung einen Einfluss auf das Syndrom ausüben könne. Zwar essen 6 PCOS-Patientinnen (54,5 %) mindestens einmal pro Tag Obst, jedoch nur 27,3 % mindestens 3× pro Tag Gemüse. Nur eine Frau (9,1 %) isst mindestens 4× pro Woche Vollkornprodukte (ausgenommen Vollkornbrot) und nur 3 Frauen (27,3 %) verzehren mindestens einmal pro Tag Vollkornbrot. Vier Frauen mit PCOS (36,4 %) konsumieren mindestens einmal pro Tag Süßigkeiten bzw. süße Getränke. Immerhin würden aber 6 Patientinnen (54,5 %) eine Ernährungsberatung in Anspruch nehmen.

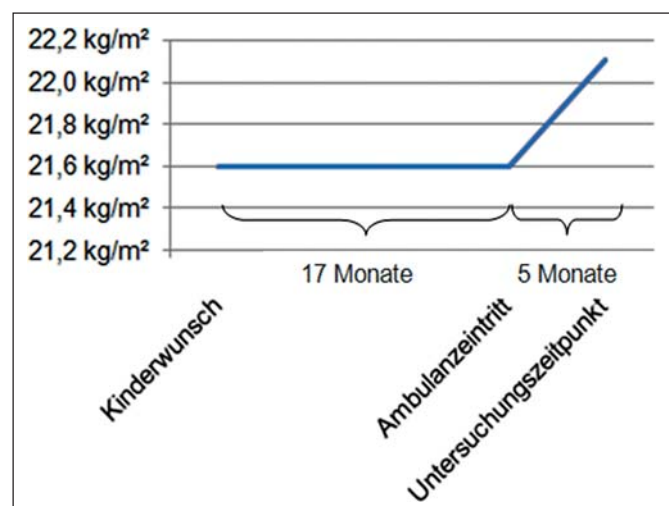


Abbildung 1: Body-Mass-Index (Median) von Frauen mit PCOS ($n = 11$) im Verlauf.

Essverhalten

Bei den Patientinnen der St. Pöltener Kinderwunschambulanz konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Heißhungerhäufigkeit und der Häufigkeit des Auftretens einer Nahrungsaufnahme aus emotionalen Gründen bzw. aufgrund von äußeren Reizen nachgewiesen werden ($r = 0,608$; $p = 0,047$). Ein subjektiv schlechteres Hunger-/Sättigungsgefühl korreliert ebenfalls mit der Heißhungerhäufigkeit ($r = 0,576$; $p = 0,064$), aber auch mit dem BMI ($r = 0,376$; $p = 0,254$) und außerdem mit der prozentuellen Gewichtszunahme seit Auftreten des Kinderwunschs ($r = 0,33$; $p = 0,322$).

Es konnte allerdings nicht gezeigt werden, dass es bei der untersuchten Fragestellung signifikante Unterschiede zwischen den St. Pöltener PCOS-Patientinnen und der infertilen Kontrollgruppe gibt. PCOS-Patientinnen gaben nicht signifikant häufiger Situationen an, in denen das subjektive Hunger-/Sättigungsgefühl beeinträchtigt ist. Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beeinflussung des Essverhaltens durch äußere Faktoren und Emotionen.

Diskussion

In früheren Untersuchungen konnten häufig Heißhungeranfälle bei Frauen mit PCOS festgestellt werden [16]. In vorliegender Untersuchung ergab sich jedoch kein Unterschied zur Vergleichsgruppe. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die relativ kleine Stichprobe allgemein sehr homogen war und sich schließlich auch keine signifikanten Unterschiede im Körpergewicht zwischen den Gruppen feststellen ließen.

Dass bei PCOS-Patientinnen veränderte Spiegel von Hunger-/Sättigungshormonen vorliegen können, wurde bereits gezeigt [17]. Die St. Pöltener Patientinnen wiesen eine beeinträchtigte Wahrnehmung von Hunger- und Sättigungssignalen auf, was auch darauf zurückzuführen sein könnte. Dieses Gefühl korrelierte hier mit dem BMI – ob sich hier ein ursächlicher Zusammenhang darstellte, konnte in diesem Rahmen nicht bestätigt werden. Denn die Ernährungsweise vieler Frauen mit PCOS war ebenfalls ungünstig. Außerdem wurden die Auswirkungen des Bewegungsverhaltens und des sozioökonomischen Standes auf den Ernährungs- und Gewichtsstatus in diesem Rahmen völlig außer Acht gelassen. Denn selbst das Risiko für PCOS stellte sich für Frauen mit hohem Ausbildungsgrad, deren Eltern jedoch wenig gebildet waren, signifikant erhöht dar (OR 2,5). Das Risiko stieg bei diesen Frauen sogar um das 4,4-Fache, wenn sie Adipositas aufwiesen [18]. Und auch die Ausprägung des PCOS dürfte von sozioökonomischen Merkmalen geprägt sein: Nur 21 % der Frauen mit niedrigem Einkommen und 12 % mit niedriger Ausbildung wiesen ovulatorisches PCOS auf, wobei es bei Frauen mit hohem Einkommen bzw. Bildungsstatus 43 % bzw. 47 % waren. Das durchschnittliche Familieneinkommen korrelierte negativ mit dem BMI und dem Bauchumfang [19]. In einer weiteren Untersuchung konnten zwar keine Unterschiede beim Eating Disorder Inventory-2 zwischen Frauen mit PCOS und gesunden Frauen festgestellt werden, jedoch hatten auch 62,5 % der untersuchten Frauen mit PCOS eine höhere Ausbildung [20].

Es lässt sich schlussfolgern, dass zumindest zur Vorbeugung bzw. Eindämmung von Gewichtszunahmen während der Kinderwunschbehandlung Ernährungstherapie für Frauen mit

PCOS indiziert ist. Voraussetzung ist der Wille, eine Ernährungsberatung in Anspruch zu nehmen und Gewicht zu reduzieren, welcher offensichtlich besteht.

Eine breitenwirksame Strategie zur Verhaltensänderung könnten Gruppenschulungen über das Krankheitsbild, Ernährung und Bewegung darstellen. Dadurch konnten PCOS-Patientinnen ($n = 57$) im Mittel mit $-5,2$ kg ($-5,7$ %) signifikant höhere Gewichtsverluste erzielen (Schwangerschaftsrate 32 %) als diejenigen ($n = 319$), die lediglich vom Arzt ein Informationsblatt zur Ernährung bei Übergewicht erhielten ($-0,2$ kg; Schwangerschaftsrate 14,4 %) [21].

Auch durch eine diätologische Ernährungs- und Bewegungsberatung können Gewicht, BMI, Bauchumfang, Körperfettanteil ($p < 0,05$) und selbsterlebte PCOS-Symptome signifikant ($p < 0,001$) verbessert werden [22]. Hierfür könnten dann auch vermehrt verhaltenstherapeutische Ansätze Anwendung finden. Die Basis dafür stellt das individuelle Erarbeiten und Erkennen der Auslösestimuli für die Nahrungsaufnahme durch Selbstbeobachtung dar, wofür spezielle Übungen zum Wahrnehmungstraining Anwendung finden könnten. Nach der Definition von lang- und kurzfristigen Zielen wird ein entsprechender Maßnahmenkatalog erarbeitet und nach einer subjektiven Zielhierarchie und Umsetzbarkeit geordnet. Erfolgsfaktoren stellen hierbei die Bestärkung der Patientin durch regelmäßige kleine Erfolge dar. Flexible – statt rigide – Kontrolle und die Kompetenz, mit Rückfällen richtig umzugehen, erleichtern langfristig die Beibehaltung des neu erlernten Lebensstils [23].

Relevanz für die Praxis

Primärer Ansatzpunkt für die Behandlung des unerfüllten Kinderwunschs bei übergewichtigen und adipösen Frauen mit PCOS ist eine Gewichtsreduktion durch Änderung des Lebensstils, die Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen beinhaltet [7]. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass ein Gewichtsverlust von 5–15 % reproduktive Funktionen wie Menstruation und Ovulation verbessert [24]. Sowohl in frauenärztlicher Praxis als auch in Kinderwunschzentren sollte somit die nichtinvasive und vor allem gesamtgesundheitlich sinnvolle Strategie „Lebensstilmodifikation“ bei bestehender Indikation durch Schulung oder Einzelberatung den Patientinnen nähergebracht werden.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–9.
2. Franks S, Joharatnam J. Pathogenesis and management of adiposity and insulin resistance in PCOS: prevention and treatment of the metabolic disease components. In: Freemark M. *Pediatric obesity: etiology, pathogenesis, and treatment*. 1st ed. Humana Press, New York, 2010; 357–67.
3. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 347–63.

4. Sharma S, Nestler J. The risks of cardiovascular disease and diabetes in the polycystic ovary syndrome. In: Farid NR, Diamanti-Kandarakis E. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. 1st ed. Springer Science+Business Media, Boston, MA, 2009; 121–33.
5. Wehr E, Obermayer-Pietsch B. Das polyzystische Ovarialsyndrom: Im Spannungsfeld von Hormonen und Stoffwechsel. J Kin Endokrinol Stoffw 2010; 3 (1): 7–16.
6. Wallwiener LM, Rösner S, Goeckenjan M, et al. Therapieoptionen bei polyzystischem Ovarialsyndrom mit oder ohne Kinderwunsch. Gynäkologische Endokrinologie 2011; 9: 97–101.
7. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2008; 23: 462–77.
8. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2007; 356: 551–66.
9. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. BJOG Int J Obstet Gynaecol 2006; 113: 1195–202.
10. Jungheim ES, Lanzendorf SE, Odem RR, et al. Morbid obesity is associated with lower clinical pregnancy rates after in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2009; 92: 256–61.
11. Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, et al. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. Fertil Steril 2010; 94: 2096–101.
12. Hammiche F, Vujkovic M, Wijburg W, et al. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. Fertil Steril 2011; 95: 1820–3.
13. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011; (7): CD007506.
14. Altieri P, Cavazza C, Pasqui F, et al. Dietary habits and their relationship with hormones and metabolism. Clin Endocrinol 2013; 78: 52–9.
15. Grocki J, Christalid J. Emotional eating screening as potential steppingstone for treatment in individuals with polycystic ovary syndrome. J Acad Nutr Diet 2012; 112 (Suppl 3): A95.
16. Herriot AM, Whitcroft S, Jeanes Y. An retrospective audit of patients with polycystic ovary syndrome: the effects of a reduced glycaemic load diet. J Hum Nutr Diet 2008; 21: 337–45.
17. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3337–44.
18. Merkin SS, Azziz R, Seeman T, et al. Socioeconomic status and polycystic ovary syndrome. J Womens Health (Larchmt) 2011; 20: 413–9.
19. Di Fede G, Mansueto P, Longo RA, et al. Influence of sociocultural factors on the ovulatory status of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2009; 91: 1853–6.
20. Colombo O, Pinelli G, Comelli M, et al. Dietary intakes in infertile women a pilot study. Nutr J 2009; 8: 53.
21. Hoffmann C, Schüder A, Gula J, et al. Effekte eines strukturierten Schulungsprogrammes bei Patientinnen mit Polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS). Ern Um 2012; 5: 270–6.
22. Berentsen V, Gallardo LE, Gimenez E, et al. A diet and physical activity education program improves the symptoms of endometriosis and polycystic ovary syndrome. J Am Diet Assoc 2008; 108 (Suppl 3): A118.
23. Röscher R. Essen und Psyche. Ansätze für Beratung und Bildung. 4. Aufl. Aid Infodienst Special, Bonn, 2010; 24–7.
24. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Fertil Steril 2009; 92: 1966–82.

Judith Prückler

2012 Abschluss des Bachelorstudiums Diätologie an der Fachhochschule St. Pölten. Derzeit am Rehabilitationszentrum Engelsbad in Baden als Diätologin tätig.



GYNÄKOLOGIE UPDATE REFRESHER

28. – 30. November 2013

24 DFP-Punkte

Wissenschaftliche Leitung:

Univ. Prof. Dr. Franz Fischl, Medizinische Universität Wien
Univ. Prof. DDr. Johannes Huber, Medizinische Universität Wien

Aula der Wissenschaften Wien

Information / Anmeldung

Tel.: 02252 263 263 10
Fax: 02252 263 263 40
info@fomf.at
www.fomf.at

FORUM
FÜR MEDIZINISCHE
FORTBILDUNG



News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

Can Anti-Müllerian Hormone Predict the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome? A Systematic Review and Meta-Analysis of Extracted Data

Iliodromiti S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3332–40

Abstract

Context: Existing biochemical tests for polycystic ovary syndrome (PCOS) have poor sensitivity and specificity. Many women with PCOS have high AMH concentrations, thus this may be a useful addition to the diagnostic criteria. **Objective:** A systematic literature review was performed to assess the true accuracy of AMH in the prediction of PCOS and to determine the optimal diagnostic threshold. **Data sources:** Published and grey literature were searched for all years until January 2013. **Study selection:** Observational studies defining PCOS according to the Rotterdam criteria and assessing the value of AMH in diagnosing PCOS were selected. Ten studies out of the initial 314 hits reporting AMH values in the diagnosis of PCOS were included in the meta-analysis and the construction of the summary ROC curve. Four studies which plotted individual AMH serum levels of women with PCOS and controls on graphs were selected for individual data extraction. **Data extraction:** Two researchers independently assessed the abstracts resulted from the initial search against the inclusion criteria, graded the papers for selection and verification biases and selected the papers which assessed the value of AMH in diagnosing PCOS. Data were extracted from four studies with plotted individual data on graphs with the help of computer software. **Data synthesis:** The meta-analysis of the extracted data demonstrated specificity and sensitivity in diagnosing PCOS in symptomatic women of 79.4 % and 82.8 % respectively for a cut off value of AMH of 4.7 ng/ml. The AUC was 0.87 (95 % CI 0.83, 0.92), identical to the AUC of 0.87 for the summary ROC curve involving ten separate studies. **Conclusions:** AMH may be a useful initial diagnostic test for PCOS subject to validation in prospective population cohorts.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser rezent publizierten Metaanalyse wird die mögliche Rolle von AMH in der Diagnosestellung des Polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS) näher beleuchtet. Insgesamt flossen Daten aus 10 Beobachtungsstudien (publiziert in den Jahren 2006–2013) ein, in welchen insgesamt 683 Frauen gemäß den Rotterdam-Kriterien als PCOS klassifiziert und inkludiert worden waren. Bei 4 zusätzlichen Studien wurde eine individuelle Datenextraktionsanalyse durchgeführt. Im Mittel lagen die AMH-Spiegel in der PCOS-Gruppe mit 8,71 ng/ml fast um das Vierfache über den Werten der Kontrollgruppe (2,36 ng/ml). Ein AMH-Spiegel von 4,7 ng/ml wird in dieser Metaanalyse als sinnvoller Cut-off-Spiegel zur Stellung der Diagnose PCOS angesehen, wobei die Spezifität bei 79,4 % und die Sensitivität bei 82,8 % liegt.

Es ist aus vorangegangenen Publikationen bekannt, dass eine hohe Korrelation zwischen AMH und AFC, eine schwache zwischen AMH und den klassischen PCOS-Diagnosemerkmalen Oligomenorrhö und Hyperandrogenämie besteht.

Im Rahmen der rezent geführten Diskussion um die Anhebung des Cut-off-Wertes von 12 auf 19 (oder gar 26) antrale Follikel pro Ovar zur Diagnosestellung PCO ist die Einführung eines Untersucher- und Technik-unabhängigen Wertes, der die ovarielle Reserve zuverlässig reflektiert, als Diagnosekriterium wünschenswert. Hier könnte das AMH mittelfristig die Ultraschalluntersuchung ersetzen, diese aber bereits zum jetzigen Zeitpunkt sinnvoll ergänzen – insbesondere auch, um bei extrem hohen AMH-Spiegeln eine etwaige COH besonders „vorsichtig“ und niedrigdosierte einzuleiten, um das OHSS-Risiko zu reduzieren.

Antimüllerian Hormone Levels Are Strongly Associated with Live-Birth Rates After Assisted Reproduction

Brodin T, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1107–14.

Abstract

Context: Previous studies have suggested that antimüllerian hormone (AMH) levels are positively associated with in vitro fertilization (IVF) outcome through their relationship with oocyte yield and not by reflecting oocyte or embryo quality. **Objective:** The aim was to investigate whether AMH levels are associated with pregnancy and live-birth rates and whether the results may also reflect qualitative aspects of oocytes and embryos. **Design:** The study was a prospective cohort study between April 2008 and June 2011. **Setting:** The study was done at a university-affiliated private infertility center. **Patients:** The study cohort consisted of 892 consecutive women undergoing 1230 IVF-intracytoplasmic sperm injection cycles. **Intervention(s):** AMH levels, analyzed using the DSL ELISA kit, were statistically adjusted for repeated treatments and age and analyzed for associations with treatment outcome. **Main Outcome Measures:** Pregnancy rates, live-birth rates, and stimulation outcome parameters were measured. **Results:** AMH was log-normally distributed with a mean (SD) of 2.3 (2.5) ng/mL. Live-birth rates per started cycle (mean [95 % confidence interval]) increased log-linearly from 10.7 % [7.2–14.1] for AMH < 0.84 ng/mL (25th percentile) to 30.8 % [25.7–36.0] for AMH > 2.94 ng/mL (75th percentile), $P_{trend} < .0001$, being superior in women with polycystic ovaries. These findings were significant also after adjustments were made for age and oocyte yield. AMH was also associated with ovarian response variables and embryo scores. **Conclusions:** AMH is strongly associated with live-birth rates after IVF-intracytoplasmic sperm injection. AMH may therefore serve as a prognostic factor for the

chance of a pregnancy and live birth. Treatment outcome was superior in patients with polycystic ovaries. The findings also indicate that AMH may partially comprise information about oocyte quality.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Diese große schwedische prospektive klinische Kohortenstudie widmet sich der interessanten Frage, inwiefern eine Assoziation zwischen AMH-Spiegeln und Lebendgeburtenrate (LBR) in IVF-/ICSI-Zyklen vorliegt. Insgesamt wurden 892 Patientinnen und 1230 Behandlungszyklen analysiert und die Probandinnen anhand der AMH-Spiegel in 3 AMH-Gruppen eingeteilt: unter der 25. Perzentile (AMH < 0,84 ng/ml), zwischen 25. und 75. Perzentile (AMH ≥ 0,84 und ≤ 2,94 ng/ml) und über der 75. Perzentile (AMH > 2,94 ng/ml). Die LBR pro begonnenem Zyklus stieg log-linear von 10,7 % in der Gruppe mit den niedrigsten AMH-Spiegeln bis auf 30,8 % in der Gruppe mit den höchsten AMH-Spiegeln. Auch nach Korrektur für die Faktoren „Alter“ und „Anzahl der gewonnenen Eizellen“ blieb der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant, sodass AMH offensichtlich nicht nur die quantitative, sondern auch die qualitative ovarielle Reserve in Form euploider Eizellen widerspiegelt. Bei AMH-Spiegeln < 0,2 ng/ml konnte – altersunabhängig – nur in 34 % der Fälle ein Embryotransfer

durchgeführt werden und nur sehr vereinzelt endeten diese Zyklen in einer klinischen Schwangerschaft oder Lebendgeburt. AMH gilt somit neben maternalem Alter und AFC als wichtiger Prognosefaktor in Bezug auf klinische Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate und kann künftig in die Aufklärung des Paares über realistische Chancen auf eine Lebendgeburt im Rahmen des IVF-/ICSI-Programms miteinbezogen werden.

Eine Schwäche, aber zugleich auch Stärke der vorliegenden Studie besteht in der Inklusion eines unselektionierten „Patientinnengutes“ – die Studie repräsentiert somit „real life“, da viele heterogene Paare unterschiedlichster Vorgeschichte und Sterilitätsursache (inkl. PCO-Syndrom) inkludiert wurden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Katharina Walch

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: katharina.walch@meduniwien.ac.at

2ND EUROPEAN CONGRESS ON ENDOMETRIOSIS



© www.ekaterina-more.com

Deep-infiltrating endometriosis – Prevention or eradication?

Venue
Hilton Hotel Berlin

Date
28–30 November 2013

Congress President & Organizer
Andreas D. Ebert (Berlin/DE)
European Endometriosis League (EEL) e. V.

Scientific Programme Committee
Charles Chapron (Paris/FR)
Andreas D. Ebert (Berlin/DE)
Felice Petraglia (Siena/IT)
Stefan P. Renner (Erlangen/DE)
Hans-Rudolf Tinneberg (Gießen/DE)

Live-Surgery & Pre-Congress Course



BERLIN • GERMANY



www.eel-congress.de

News-Screen Menopause

Gewichtszunahme in der Menopause

P. Frigo

■ Weight Change in Adulthood and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: The HUNT Study of Norway

Alsaker MD, et al. Br J Cancer 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Adult weight gain is associated with increased risk of postmenopausal breast cancer. Most previous studies are limited by using recalled or self-reported data, and it is not known if age-specific weight changes are important for breast cancer risk. **Methods:** In a Norwegian cohort of 28 153 women (and 900 incident breast cancers) with longitudinal anthropometric measurements over up to 30 years, we studied both overall and age-related weight changes in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer. **Results:** Overall, weight gain in adulthood was associated with increased breast cancer risk (hazard ratio (HR) per kg per year 1.31, 95 % confidence interval (CI) 1.11–1.54). Weight gain before (HR per kg per year 1.38, 95 % CI 1.09–1.75) or around menopause (1.69, 95 % CI 1.32–2.16) was associated with increased risk, but there was no clear risk increase associated with later weight gain (HR per kg per year 0.92, 95 % CI 0.73–1.18). **Conclusion:** Weight gain in adulthood was associated with increased risk of breast cancer. Our results suggest that weight gain before and around menopausal age may be particularly important for breast cancer risk among postmenopausal women.

Relevanz für die Praxis

Die Gewichtszunahme vor und während der Menopause wird in dieser repräsentativen Studie, in die 28.153 Frauen eingeschlossen waren, als erhöhtes Risiko für Brustkrebs angesehen. Dieses erhöhte Risiko betrifft im Weiteren die postmenopausalen Frauen. Eine Gewichtszunahme nach der Menopause lässt sich nicht eindeutig mit erhöhtem Brustkrebsrisiko assoziieren.

Daher ist es wichtig, in der Sprechstunde auch das Gewicht und im Besonderen die Gewichtszunahme der Frau zur Sprache zu bringen und die gesundheitlichen Folgen zu besprechen.

■ Hormonal Changes in Menopause and Oresin-A Action

Messina G, et al. Obstet Gynecol Int 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Menopause is a period of significant physiological changes that may be associated with increased body weight and obesity-related diseases. Many researches were conducted to

assess the contribution of factors such as estrogen depletion, REE decline, and aging to weight gain. An increase in orexin-A plasma levels, paralleling lower estrogen levels, was found during menopause. Orexins are hypothalamic neuropeptides recently discovered, involved in the regulation of feeding behaviour, sleep-wakefulness rhythm, and neuroendocrine homeostasis. Orexins might offer the missing link between postmenopausal hypoestrogenism and other manifestations of the menopausal syndrome, including appetite and weight changes and increase in cardiovascular risk.

Relevanz für die Praxis

In dieser Arbeit werden die Orexine beschrieben; prinzipiell gibt es Orexin-A und Orexin-B. Bei diesen handelt es sich um Neuropeptide, die im Hypothalamus erzeugt werden und Einfluss auf den Appetit, den Schlaf-Wach-Rhythmus, das Suchtverhalten und auch den Stoffwechsel im Allgemeinen haben. Bei menopausalen Frauen zeigte sich ein niedriger Plasmaspiegel an Orexin-A; dies könnte z. B. mit einem gesteigerten Appetit assoziiert sein. Allerdings steht die Forschung hier erst am Anfang.

■ Smoking Cessation, Weight Change, and Coronary Heart Disease Among Postmenopausal Women With and Without Diabetes

Luo J, et al. JAMA 2013; 310: 94–6.

Abstract

Cigarette smoking is an important cause of cardiovascular disease, and smoking cessation reduces the risk. However, weight gain after smoking cessation may increase the risk of diabetes and weaken the benefit of quitting. One study found an association between smoking cessation and a lower risk of cardiovascular events among participants without diabetes that was not modified by weight gain. However, this study had limited power for participants with diabetes and the more specific outcome of coronary heart disease (CHD). We used data from the Women's Health Initiative (WHI) to assess the association between smoking cessation, weight gain, and subsequent CHD risk among postmenopausal women with and without diabetes.

Relevanz für die Praxis

Daten aus der WHI-Studie wurden hier für eine Raucherstudie verwendet: Der Benefit des Nichtrauchens wird zwar durch die Gewichtszunahme leicht gemindert, doch insgesamt profitieren die Frauen, die mit dem Rauchen aufhören, deutlich durch ein vermindertes Risiko einer koronaren Herzerkrankung.

■ Premature Menopause in Young Breast Cancer: Effects on Quality of Life and Treatment Interventions

Rosenberg SM, et al. *J Thorac Dis* 2013; 5 (Suppl 1): S55–S61.

Abstract

Many young women are at increased risk for premature menopause following adjuvant treatment for breast cancer. These women must deal with consequences of menopause, including loss of fertility and physiologic symptoms such as night sweats, hot flashes, vaginal dryness, and weight gain. These symptoms can be particularly distressing for young women and can adversely affect both health-related and psychosocial quality of life (QOL). While there are a wide range of pharmacologic and non-pharmacologic interventions available to help with these symptoms and in turn, improve QOL, there is little data available about the use and efficacy of these interventions in younger women who become menopausal as a result of their breast cancer treatment. Future studies should focus on this vulnerable population, with the goal of identifying effective strategies to re-

lieve symptoms and improve quality of life in young breast cancer survivors.

Relevanz für die Praxis

Eine besondere Gruppe bilden junge Frauen nach Chemotherapie, die vorzeitig in die Menopause kommen und neben vielen anderen Symptomen auch unter Gewichtszunahme leiden; diese stellt neben einer Belastung der Lebensqualität auch ein Gesundheitsrisiko dar (s. o.). Die Autoren kritisieren zu Recht, dass es über die zahlreichen Therapiestrategien kaum Daten gibt und es an Studien fehlt.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Frigo

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätstherapie

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: peter.frigo@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Insetat auf der 4. Umschlagseite:

BRAVELLE 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 82,5 I.E. hochreines urinäres follikelstimulierendes Hormon (FSH), Urofollitropin, sowie Lactose-Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumdihydrogenphosphat und Phosphorsäure. Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält Natriumchlorid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. Nach Rekonstitution mit dem beigegefügteten Lösungsmittel beträgt die entnehmbare Menge einer Durchstechflasche 75 I.E. FSH. Anwendungsgebiete: BRAVELLE ist indiziert zur Behandlung der weiblichen Infertilität in folgenden klinischen Situationen: Anovulation [inklusive polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)] bei Frauen, nach erfolgloser Behandlung mit Clomiphencitrat. Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation zur Entwicklung multipler Follikel für die assistierte Reproduktionstechnologie (ART) [z. B. bei in vitro-Fertilisation/Embryotransfer (IVF/ET), Gameten-Intra-Fallopian-Transfer (GIFT) und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI)]. Gegenanzeigen: BRAVELLE ist kontraindiziert bei Frauen mit 1.) Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile, 2.) Tumoren der Hypophyse oder des Hypothalamus, 3.) Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom, 4.) Schwangerschaft und Stillzeit, 5.) gynäkologischen Blutungen unbekannter Ursache. Da in den folgenden Situationen ein Therapieerfolg unwahrscheinlich ist, sollte BRAVELLE nicht angewendet werden bei a) grundlegender Fehlfunktion der Ovarien, b) Ovarialzysten oder vergrößerte Ovarien, die nicht mit dem polyzystischen Ovarsyndrom zusammenhängen, c) Missbildungen der Sexualorgane, die einer Schwangerschaft entgegenstehen, d) fibroiden Tumoren des Uterus, die einer Schwangerschaft entgegenstehen. Schwangerschaft und Stillzeit: BRAVELLE ist in Schwangerschaft oder Stillzeit kontraindiziert. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: Mai 2011

DECAPEPTYL 0,1 mg – Fertigspritzen. Zusammensetzung: 1 Fertigspritze mit 1 ml gebrauchsfertiger Injektionslösung enthält als Wirkstoff 105 Mikrogramm Triptorelinacetat (D-Trp6-LHRH) entsprechend 95,6 Mikrogramm Triptorelin und 9 mg Natriumchlorid sowie Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure zum Einstellen des pH auf 4–5. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Das Arzneimittel enthält 3,54 mg/ml Natrium, entsprechend 0,154 mmol/ml. Anwendungsgebiete: DECAPEPTYL 0,1 mg – Fertigspritzen werden angewendet bei Frauen: Zur Downregulation im Rahmen der Reproduktionsmedizin (In-vitro-Fertilisation (IVF), Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT), Follikelreifungsinduktion bei nicht-assistierten Behandlungsmethoden etc.). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Überempfindlichkeit gegen Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) oder ein anderes GnRH-Analogon; Schwangerschaft, Stillzeit und nicht abgeklärte vaginale Blutungen. Schwangerschaft und Stillzeit: DECAPEPTYL darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: August 2012

MENOPUR 75/75 I.E. – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Zusammensetzung: Wirkstoff: Menotropin. 1 Durchstechflasche mit Pulver enthält hochgereinigtes Menotropin (humanes Menopausengonadotropin, HMG) entsprechend 75 I.E. FSH und 75 I.E. LH. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: ca. 0,05 mg Natrium pro Durchstechflasche. Sonstige Bestandteile: **Pulver:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Lactose-Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumhydroxid und Salzsäure-Lösung zur pH-Einstellung. **Lösungsmittel:** Eine Ampulle mit 1 ml Lösungsmittel enthält Natriumchlorid, Salzsäure-Lösung zur pH-Einstellung und Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: MENOPUR ist zur Behandlung der weiblichen Infertilität in folgenden Fällen bestimmt: 1) Anovulation, inklusive polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS), oder bedingt durch hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz, zur Stimulation des Follikelwachstums bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifenzitrat nicht ansprechen. 2.) Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation zur Entwicklung multipler Follikel im Rahmen der assistierten Reproduktionsmedizin (ART) [z. B.: In-vitro-Fertilisation/Embryotransfer (IVF/ET), Gameten-Intra-Fallopian-Transfer (GIFT) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)]. MENOPUR ist zur Behandlung der männlichen Infertilität in folgenden Fällen bestimmt: Sterilität des Mannes bedingt durch hypogonadotropen Hypogonadismus zur Anregung der Spermatogenese. Gegenanzeigen: **Allgemein:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Tumoren des Hypothalamus und der Hypophyse. **Frau:** Schwangerschaft, Stillzeit; Ovarvergrößerung oder Zysten, die nicht auf ein polyzystisches Ovarialsyndrom zurückzuführen sind; gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache; Uterus-, Ovar- und Brusttumoren; primäre Ovarialinsuffizienz; Missbildung der Sexualorgane oder massive Myome, die eine Schwangerschaft ausschließen. **Mann:** Prostatakarzinom; Hodentumoren; primäre Hodeninsuffizienz mit hypergonadotropen Werten; jede Infertilität, die nicht auf einem hypogonadotropen Hypogonadismus beruht (normale Hypophysenhormonwerte). Schwangerschaft und Stillzeit: MENOPUR ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstraße 11, 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: März 2013



First to know

P. Stute

Der Einfluss von Soja-Isoflavon auf die postmenopausale Atherosklerose

Bidet Hodis HN, Mack WJ, Kono N, et al.; Women's Isoflavone Soy Health Research Group. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. Stroke 2011; 42: 3168–75.

Hintergrund

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Haupttodesursache von postmenopausalen Frauen. Soja-Isoflavone besitzen eine östrogenähnliche Struktur. Epidemiologische Studien (z. B. an Asiatinnen) und Untersuchungen an Primaten weisen auf einen antiatherogenen Effekt von isoflavonreichen Sojaproteinen (ISP) auf die Koronargefäße hin. Im Gegensatz zur Ernährung der westlichen Industrienationen sind ISP Teil der asiatischen Ernährungsform (30–50 g Sojaprotein/Tag bzw. 20–200 mg Isoflavone/Tag). Es ist unklar, inwiefern eine Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) durch eine Supplementation von ISP in der Postmenopause möglich ist. Die „Women's Isoflavone Soy Health“- (WISH-) Studie ist eine randomisiert-kontrollierte Studie an gesunden, postmenopausalen Frauen ohne vorbestehende CVD, die den Einfluss einer ISP-Supplementation auf verschiedene gesundheitsrelevante Endpunkte wie Atherosklerose, Osteoporose, Kognition und Brustdichte untersucht.

Zusammenfassung

In dieser randomisierten, placebokontrollierten Studie erhielten 350 postmenopausale Frauen im Alter von 45–92 Jahren und ohne Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen über einen Zeitraum von 2,7 Jahren täglich entweder 25 g Sojaprotein mit 91 mg Aglykon-Isoflavon-Äquivalenten (entspr. 154 mg Isoflavonkonjugate plus Aglykone; ISP) oder Placebo (PLZ). Primärer Endpunkt war die Veränderungsrate der sonographisch gemessenen Intima-media-Dicke der rechten distalen A. carotis (CIMT), welche einen Surrogatmarker für die Atherosklerose darstellt. Insgesamt betrug die CIMT-Progressionsrate 4,77 (3,39–6,16) mcm/Jahr in der ISP- und 5,68 (4,30–7,06) mcm/Jahr in der PLZ-Gruppe ($p = 0,36$). In der Subgruppe von Frauen, die in der frühen Postmenopause (d. h. in den ersten 5 Jahren nach der Menopause) in die Studie aufgenommen wurden, zeigte sich in der ISP-Gruppe eine signifikante, um 68 % geringere CIMT-Progressionsrate als in der PLZ-Gruppe. Der Start einer ISP-Supplementation in der späten Postmenopause war jedoch ohne Effekt.

Kommentar

Ein positiver Begleiteffekt der Diskussion über die Women's Health Initiative ist das Bewusstsein der „Timing Hypothese“, d. h. die vermutete Existenz eines kritischen Zeitfensters für

den Beginn einer peri- und postmenopausalen Hormontherapie (HT). Demnach ist ein HT-Beginn zeitnah zur Menopause evtl. mit einer echten Prävention von atherosklerotischen Plaques verbunden. Die vorliegende Studie unterstützt diese Hypothese und (1) betont einen weiteren präventiven CVD-Ansatz, (2) zeigt einen lipidunabhängigen antiatherogenen ISP-Effekt, der (3) nicht von der Fähigkeit abhängt, Daidzein zu Equol zu metabolisieren. Der prädiktive Wert von CIMT zur Beurteilung des CVD-Risikos wird kontrovers diskutiert. Daher wäre es für die Zukunft wünschenswert, auch „harte“ kardiovaskuläre Endpunkte (Herzinfarkt, Apoplex, CVD-Mortalität) zu untersuchen.

Weiterführende Literatur:

Erdman JW Jr. AHA Science Advisory: Soy Protein and Cardiovascular Disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA. *Circulation* 2000; 102: 2555–9.

Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 182–5.

Walker SE, Register TC, Appt SE, et al. Plasma lipid-dependent and -independent effects of dietary soyprotein and social status on atherogenesis in premenopausal monkeys: implications for postmenopausal atherosclerosis burden. *Menopause* 2008; 15: 950–7.

Östrogene und Gelenkschmerzen

Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. Menopause 2013; 20: 600–8.

Hintergrund

Viele Frauen berichten über Gelenkschmerzen nach der Menopause. Inwiefern eine Östrogentherapie zu einer Symptomreduktion führt, wird jedoch kontrovers diskutiert.

Zusammenfassung

In einer *Post-hoc*-Analyse des placebokontrollierten Östrogenmono-Studienanteils der Women's Health Initiative (WHI) wurde der Einfluss einer Östrogentherapie auf Gelenkschmerzen untersucht. Insgesamt wurden 10.739 postmenopausale Frauen nach Hysterektomie entweder mit konjugierten equinen Östrogenen (CEE; 0,625 mg/die) oder Placebo behandelt. Alle Teilnehmerinnen wurden bei Studienstart und nach einem Jahr per Fragebogen nach der Häufigkeit und Schwere von Gelenkschmerzen und Gelenkschwellung befragt. Nach 3 und 6 Jahren wurde eine zufällig gewählte Stichprobe (9,9 %; $n = 1062$) erneut befragt. Bei Studienstart gaben Frauen beider Behandlungsgruppen etwa gleich häufig Gelenkschmerzen (ca. 77 %) und -schwellung (40 %) an. Nach 1-jähriger Behandlung traten bei Frauen im Östrogenmono-Arm (76,3 %) signifikant seltener Gelenkschmerzen als im Placeboarm (79,2 %) auf ($p = 0,001$). Ähnliche Unterschiede zeigten sich für den Schweregrad von Gelenkschmerzen. Nach 3-jähriger Behandlung berichteten „nur“ 72,5 % der Teilnehmerinnen mit guter Östrogentherapie-Compliance über Gelenkschmerzen; im Placeboarm waren es 81,7 % ($p = 0,006$). Allerdings traten Gelenkschwellungen

etwas häufiger in der mit CEE behandelten Gruppe auf (42,1 % vs. 39,7 %; $p = 0,02$). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Östrogenmonotherapie in der Postmenopause einen schwach positiven Einfluss auf die Häufigkeit von Gelenkschmerzen hat.

Kommentar

Bereits eine frühere Auswertung der WHI-Daten hinsichtlich der Häufigkeit eines operativen Gelenkersatzes zeigte, dass Frauen mit einer Östrogenmonotherapie signifikant seltener operative Eingriffe mit Gelenkersatz benötigten als jene im Placeboarm. Dieser positive Effekt war bei Frauen mit Östrogen-Gestagen-Therapie jedoch nicht vorhanden [1]. Die Endocrine Society spricht daher exklusiv für Östrogene einen protektiven Effekt hinsichtlich Osteoarthritis aus (Evidenzlevel B) [2]. Die beschriebenen positiven Einflüsse einer Östrogentherapie auf Gelenkschmerzen sind möglicherweise auf antiinflammatorische Effekte und eine Reduktion des Knorpelturnovers zurückzuführen. Allerdings profitieren nur wenige Frauen

von Östrogenen hinsichtlich Gelenkschmerzen, sodass der Einsatz einer Hormontherapie nur für diese Indikation nicht gerechtfertigt ist.

Literatur:

1. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, et al. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3194–204.
2. 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.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Inselspital Bern

CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

E-Mail: petra.stute@insel.ch

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

NORPROLAC 0,075 mg – Tabletten. Zusammensetzung: Wirkstoff: Quinagolidhydrochlorid. 1 Tablette Norprolac 0,075 mg enthält 81,9 Mikrogramm Quinagolidhydrochlorid (entsprechend 75 Mikrogramm Quinagolid), 86,99 mg Lactosemonohydrat, Cellulose, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 86,99 mg Lactosemonohydrat/0,075 mg Tablette. Anwendungsgebiete: Norprolac wird angewendet bei Erwachsenen. Zur Behandlung der Hyperprolaktinämie (idiopathisch oder als Folge eines Prolaktin-seziernden Mikro- oder Makroadenoms der Hypophyse). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion; EPH-Gestose (Präeklampsie). Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstrasse 11, 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: November 2012

PABAL 100 Mikrogramm/ml – Injektionslösung. Zusammensetzung: Carbetocin 100 Mikrogramm/ml, Oxytocin-Aktivität: ca. 50 I.E. Oxytocin/Ampulle. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Essigsäure, Wasser. Anwendungsgebiete: Prävention von Uterusatonie nach Kaiserschnittgeburt unter epiduraler oder spinaler Anästhesie. Gegenanzeigen: Schwangerschaft und Wehen vor der Geburt des Kindes; Darf nicht zur Induktion der Wehentätigkeit verwendet werden; Überempfindlichkeit gegenüber Carbetocin oder Oxytocin, oder einen der sonstigen Bestandteile; Nieren- oder Lebererkrankungen; Präeklampsie oder Eklampsie; schwerwiegende Herz-Kreislauf Erkrankungen; Epilepsie. Schwangerschaft und Stillzeit: PABAL ist in der Schwangerschaft zur Einleitung der Wehentätigkeit kontraindiziert. Während der klinischen Studien wurde kein signifikanter Einfluss auf das Einschießen der Muttermilch beobachtet. Bei stillenden Frauen wurden geringe Mengen von Carbetocin in der Muttermilch festgestellt. Die kleinen Mengen Carbetocin, die nach einer einmaligen Gabe ins Kolostrum oder in die Muttermilch übergehen und vom Säugling aufgenommen werden, werden dort im Magen-Darm-Trakt abgebaut. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstrasse 11, 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: September 2010

PROPESS 10 mg vaginales Freisetzungssystem. Zusammensetzung: Jedes vaginale Freisetzungssystem besteht aus einem biologisch nicht abbaubaren polymeren Substanz-Freisetzungssystem, in dem 10 mg Dinoprost (Prostaglandin E₂) dispers in der Matrix enthalten ist, sowie Polyethylenglykol Polymer (Hydrogel), Rückholband aus Polyester. Anwendungsgebiete: PROPESS ist indiziert zur Einleitung der Zervixreifung in der Spätschwangerschaft (ab 38. Schwangerschaftswoche). Gegenanzeigen: PROPESS darf in den folgenden Fällen nicht angewendet oder die Anwendung muss abgebrochen werden: 1.) Bei Einsetzen der Wehen; 2.) Wenn Oxytocin-haltige Arzneimittel gegeben werden; 3.) Wenn starke längere Uteruskontraktionen nicht erwünscht sind, etwa bei Patientinnen: a) mit früheren größeren Gebärmutteroperationen z.B. wie Kaiserschnitt, Myomektomie, etc. (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Nebenwirkungen) b) mit Missverhältnis zwischen fetaler Kopfgröße und Becken der Patientin; c) mit Lageanomalien des Kindes; d) mit Verdacht oder Nachweis auf fetal distress; e) mit mehr als drei termingerechten Entbindungen; f) mit früheren Operationen oder Rupturen an der Zervix. 4.) Bei Vorliegen von entzündlichen Erkrankungen des Beckens, wenn nicht vorher eine entsprechende Behandlung durchgeführt wurde; 5.) Bei Überempfindlichkeit gegen Dinoprost oder einen der anderen Bestandteile des Arzneimittels; 6.) Bei Placenta praevia oder genitalen Blutungen ungeklärter Ursache in der vorliegenden Schwangerschaft. Schwangerschaft und Stillzeit: PROPESS ist nicht indiziert für die Anwendung in frühen oder anderen Phasen der Schwangerschaft oder während der Stillzeit. Besondere Lagerungshinweise: Tiefgekühlt lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: Februar 2007

TRACTOCILE 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung. Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche mit 0,9 ml Lösung enthält 6,75 mg Atosiban (als Acetat), Mannitol, Salzsäure und Wasser (für Injektionszwecke). Anwendungsgebiete: TRACTOCILE ist indiziert zur Hinauszögerung einer drohenden Frühgeburt bei erwachsenen Schwangeren, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Regelmäßige Uteruskontraktionen mit einer Dauer von mindestens 30 Sekunden und einer Häufigkeit von ≥ 4 pro 30 Minuten; Öffnung des Muttermundes auf eine Weite von 1 bis 3 cm (0–3 bei Nullipara) und Cervixverstreichung ≥ 50 %; Schwangerschaft in der 24. bis 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche; Normale Herzfrequenz des Fetus. Gegenanzeigen: TRACTOCILE darf nicht angewendet werden bei: Schwangerschaft vor der 24. oder nach der 33. abgeschlossenen Woche; Vorzeitigem Blasensprung > 30 . Schwangerschaftswoche; Gestörter Herzfrequenz des Fetus; Präpartalen Uterusblutungen, die eine sofortige Entbindung notwendig machen; Eklampsie und schwere Präeklampsie, die eine Entbindung erforderlich machen; Intrauterinem Fruchttod; Verdacht auf intrauterine Infektion; Placenta praevia; Abruptio placentae; Anderen Zuständen der Mutter oder des Fetus, bei welchen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko wäre; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit: TRACTOCILE darf nur eingesetzt werden, wenn eine vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche diagnostiziert wurde. Zulassungsinhaber: Ferring Pharmaceuticals A/S, Kay Fiskers Plads 11, DK-2300 Kopenhagen S, Dänemark. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: Februar 2013

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Das prämenstruelle und das menstruelle Endometrium

C. Brezinka

Der Uterus ist ein Hohlorgan mit einer Vorderwand, einer Hinterwand, einem oberen Anteil und 2 im nichtschwangeren Zustand kaum darstellbaren Seitenwänden. Das Endometrium selbst ist eine Gewebestruktur, die innerhalb weniger Tage ihr Erscheinungsbild in Bildgebung, Histologie und Ultrastruktur enorm verändert und bei diesen Veränderungen auch noch eine große Variabilität aufweist. Anatomisch besteht es aus 2 Schichten: dem Stratum basale, das direkt dem Myometrium anliegt, und dem Stratum functionale, das die Gebärmutterhöhle ausfüllt. Die konventionelle Ultraschallmessung der Endometriumdicke erfolgt vom äußeren Rand des Stratum basale der Vorderwand und dem Stratum basale der Hinterwand [1].

Wir sehen uns diesmal nicht Bilder aus der von uns allen sehr ernst genommenen Phase um die Ovulation an (Abb. 1), sondern von

der scheinbar uninteressanten Phase um die Menstruation – in diesen Tagen und aufgrund der dabei erhobenen Ultraschallbefunde müssen oft weitreichende Entscheidungen getroffen werden, z. B. ob ein stimulierter Zyklus gestartet werden soll. Die Menstruation ist ein komplexer Vorgang aus Apoptose, Autolyse, Gerinnungsvorgängen und Fibrinolyse, ähnlich unterschiedlich kann das Erscheinungsbild des Uteruscavums während der ersten Tage des Zyklus sein. Daher sollte jedem, der solche Entscheidungen zu treffen hat, auch die große Variabilität des Erscheinungsbildes des Uterus in den ersten Tagen des Zyklus bewusst sein (Abb. 2–6).

Es gibt für die Beurteilung des Endometriums im Ultraschall eine sehr brauchbare Klassifikation von Lindenberg aus dem Jahr 1994, bei der während der Menstruation ein „M-Muster“

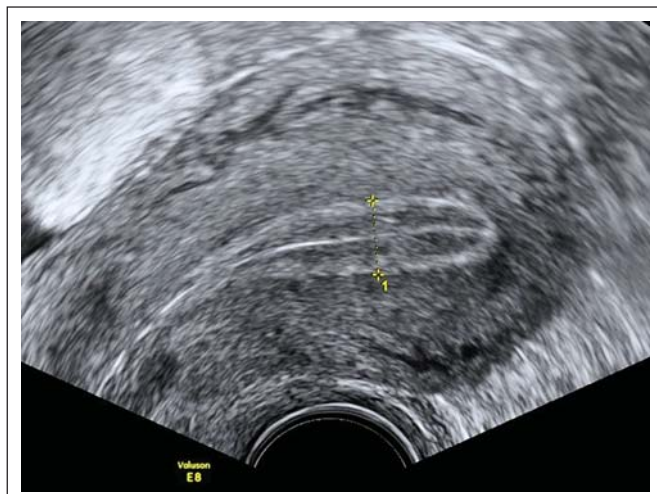


Abbildung 1: Um die Ovulation zeigt sich eine deutliche „triple line“. Das Stratum basale ist echodens und hebt sich sichtlich gegenüber dem Endometrium ab, die zentrale 3. Linie wird durch das Aufeinanderliegen der beiden Schichten des Stratum functionale gebildet (C-Muster nach Lindenberg). Die abgegriffene Strecke ist 10 mm breit.

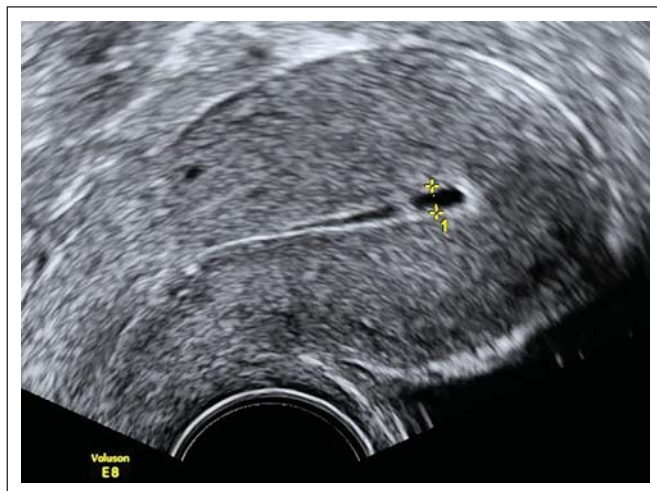


Abbildung 2: Am 2. Zyklustag kann sich manchmal ein echoarmer Streifen im Sinus einer Serometra zeigen (M-Muster nach Lindenberg). Die abgegriffene Strecke ist 3 mm breit.



Abbildung 3: Ein kaum sichtbarer, nicht genau abgrenzbarer Streifen (A-Muster nach Lindenberg) lässt das Cavum uteri nur erahnen; gleichzeitig im Douglas ein 6 mm breiter Flüssigkeitssaum bei retrograder Menstruation.



Abbildung 4: Dünnes, diffuses Endometrium mit einer Breite von 2 mm ist der häufigste Befund in den ersten beiden Tagen des Zyklus (A-Muster nach Lindenberg).

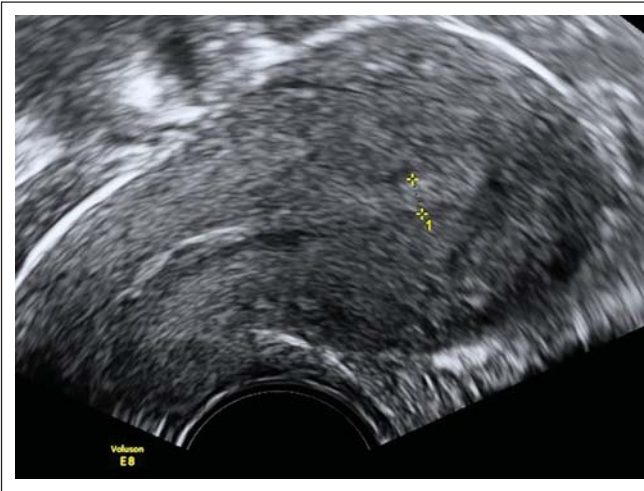


Abbildung 5: Das menstruelle Endometrium muss nicht immer ein dünner Strich sein, eine eher diffuse Zone von 4 mm Breite wie in diesem Bild ist ein häufiger Befund (A-Muster nach Lindenberg).

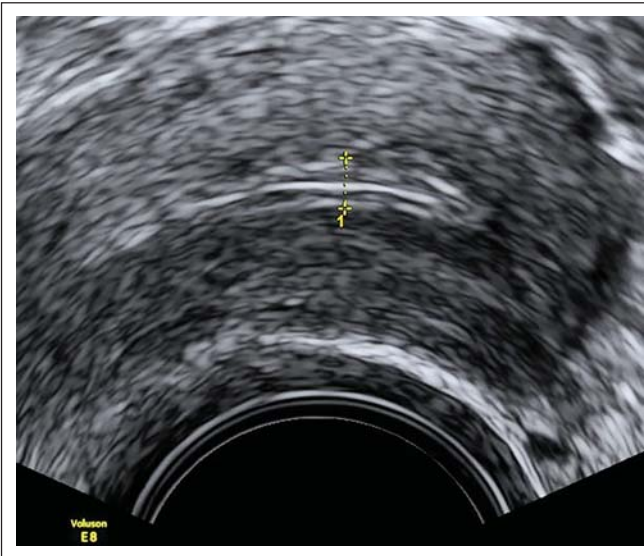


Abbildung 6: Ab dem 5. Zyklustag entsteht aus dem bisher diffusen Bild eine Struktur mit einem markanten Mittelleiste (B-Muster nach Lindenberg). Die abgegriffene Strecke ist 3 mm breit.

von einem „A-Muster“ unterschieden wird. Dies wird dann prä-ovulatorisch von einem „B-Muster“, periovulatorisch von einem „C-Muster“ und in der Lutealphase von einem „D-Muster“ abgelöst (Tab. 1) [2].

Das Endometrium in der 2. Zyklushälfte

Nach der Ovulation, meist zwischen dem 19. und 23. Zyklustag, besteht beim Uterus die größte Rezeptivität, es ist das „window of implantation“, in dem eine Blastozyste vom Endometrium aufgenommen werden kann. Seit > 20 Jahren haben sich in der Reproduktionsmedizin Faustregeln etabliert, wonach das im Ultraschall gemessene Endometrium mindestens 6, 7 oder 8 mm dick sein muss, damit eine erfolgreiche Implantation stattfinden kann. Während ein hoch aufgebautes Endometrium zwar keine Garantie für eine erfolgreiche Implantation ist, so sind die Chancen für eine Schwangerschaft bei einem Endometrium, das in der Phase des „window of implantation“ schmal und dünn bleibt, ausgesprochen gering bis gar nicht vorhanden [3].



Abbildung 7: Prämenstruelles Bild in der 2. Zyklushälfte: Stratum basale und Stratum functionale sind nicht mehr zu unterscheiden, auch die mediane Linie ist nicht mehr sichtbar. Die abgegriffene Strecke ist 11 mm breit (D-Muster nach Lindenberg).

Tabelle 1: Charakteristika der Erscheinungsmuster des Endometriums im Zyklusverlauf – die Lindenberg-Kriterien. Nach [2].

Muster Kriterien

M	Aktiver Menstruationsfluss (Abb. 2)
A	Dünne, einfache Linie, keine erkennbare Unterscheidung von Stratum functionale und Stratum basale (Abb. 3–5)
B	Frühe folliculäre Phase; erste Zeichen einer „triple line“; erste erkennbare Differenzierung in Stratum functionale und basale (Abb. 6)
C	Periovulatorisch; dick, markante „triple line“; Stratum functionale und Stratum basale gut zu unterscheiden (Abb. 1)
D	Lutealphase; dick, homogene Echogenität mit irregulären Auflockerungen zur Menstruation hin (Abb. 7)

Es empfiehlt sich, als ultraschallender Arzt Verständnis für die große Vielfalt von Erscheinungsbildern innerhalb dessen, was ein „normales“ Endometrium darstellen kann, zu entwickeln. Faustregeln mit Cut-off-Punkten können eine gewisse Entscheidungshilfe darstellen, sollen aber nie die ausschließliche Basis für klinisches Handeln sein.

Literatur:

1. Baerwald AR, Pierson RA. Endometrial development in association with ovarian follicular waves during the menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 453–60.
2. Lindenberg S. Ultrasonographic assessment of the endometrium during the normal menstrual cycle. In: Jaffe R, Pierson RA, Abramowicz JS (eds). *Imaging in Infertility and Reproductive Endocrinology*. Lippincott, Philadelphia, 1994; 131–6.
3. Abdallah Y, Naji O, Saso S, et al. Ultrasound assessment of the peri-implantation uterus: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 612–9.

Korrespondenzadresse:

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

Medizintechnik-News

Der neue UGEO H60 – Einzigartige Bildqualität und maximale Diagnosesicherheit

Der UGEO H60 von Samsung Medison steht für Innovation im medizinischen Ultraschall: einzigartige Performance kombiniert mit ergonomischem und funktionellem Design für ein flexibles Handling. Der weltweit führende Hersteller medizintechnischer Systeme setzt dabei auf zahlreiche innovative Technologien und auf eine völlig neue 4D-Imaging-Qualität. Mit den interaktiven Tools stellt dieses Ultraschallsystem zudem in kürzester Zeit eine deutlich größere Informationsdichte bereit und bietet mehr Präzision und Übersichtlichkeit. In Österreich übernimmt das auf Ultraschallsonden und -systeme spezialisierte Grazer Unternehmen MIDES die Generalvertretung für den UGEO H60.

Optimierte Bildgebung

Der UGEO H60 ermöglicht ein weit höheres Level der Diagnosesicherheit als seine Vorgängermodelle. Grund dafür ist die integrierte 4D-Imaging-Technologie, die optimale Ergebnisse in zahlreichen Anwendungsgebieten liefert. Ärzte sind aufgrund der neuen, leistungsfähigen 4D-Algorithmen und des extrem schnellen Farbdopplers in der Lage, ihre Entscheidungsfindungsprozesse auf Basis von präziseren Informationen zu treffen, wodurch die Diagnosesicherheit gesteigert werden kann. Durch den Einsatz einer Hybrid-Beamforming-Engine konnte Samsung Medison zudem eine perfekte Kombination aus hochentwickelten Hardwarekomponenten und der neuen intelligenten Software-Engine schaffen. Das Resultat sind klarere und präzisere Bilder sowie eine optimierte Farb-Performance. Die Hybrid-Beamforming-Technologie ermöglicht überdies eine schnelle und sichere Datenverarbeitung und führt so zu zeiteffizienten Diagnosen.

Ergonomisch und effizient

Neben der Vielzahl an Optimierungen im Bereich der Bild- und Datenverarbeitung

bietet der UGEO H60 jedoch noch zahlreiche weitere nützliche Features, die dabei helfen, wertvolle Zeit zu sparen und die Arbeitsprozesse effizienter zu gestalten. Das moderne Design dient in diesem Sinne nicht allein der ansprechenden Optik, sondern garantiert eine ergonomische und komfortable Bedienung für einen wirtschaftlichen Workflow mit hohem Patientendurchsatz. Ein intuitives Touchpanel ermöglicht einen schnellen und einfachen Zugriff auf alle Funktionen, die in der Untersuchungssituation gerade benötigt werden. Aufgrund der Beweglichkeit und des geringen Gewichts des UGEO H60 können Untersuchungen selbst auf kleinem Raum unkompliziert durchgeführt werden. Der 18,5“ LED-Flachbildschirm lässt sich dank eines neuen Monitorarms flexibel verstellen und den individuellen Bedürfnissen entsprechend positionieren. So kann eine komfortable Arbeitsumgebung geschaf-

fen werden, in der sich sowohl Patient als auch Arzt wohlfühlen.

Weitere Features im Überblick

Die neu entwickelte SDMR™-Technologie sorgt für eine verbesserte 2D-Bildqualität, erhöhte Kantenschärfe und minimiertes Bildrauschen. Der S-Flow™, ein innovativer Farbdoppler mit hoher Sensitivität, ermöglicht zudem eine leichtere Erkennung peripherer Blutgefäße. Durch die QuickScan™-Funktion wird die Bedienung zusätzlich vereinfacht, da mit nur einem Tastendruck eine vollautomatische Bildoptimierung durchgeführt werden kann. Die 3D eXtended imaging™, eine Suite aus drei innovativen Bildgebungsanwendungen – Multi-Slice View™, Oblique View™ und Volume CT™ – bietet zudem eine umfassende und genaue Kontrolle über 3D-/4D-Volumendaten für maximale Diagnosegenauigkeit. Zusätzlich verfügt der UGEO H60 über ein Volume NT™. Dabei handelt es sich um das neueste Instrument zur Durchführung der Nackentransluzenz- (NT-) Untersuchung. Diese einzigartige Technologie ermittelt aus 3D-Daten automatisch die Sagittalebene und misst anschließend die Nackentransparenz. Mithilfe des Volume NT™ können Ärzte genetische Abweichungen bei Föten viel schneller, einfacher und genauer diagnostizieren.

Gerne stellen Ihnen die Verantwortlichen der Firma MIDES den UGEO H60 persönlich vor.



© Samsung

Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:



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

Entgeltliche Einschaltung

Optimale Folatversorgung aller Frauen durch Kombination von Folsäure und Metafolin®

Folsäure ist ein essenzieller Nährstoff, den der Körper nicht selbst herstellen kann. Die wichtigste Funktion ist eine Beteiligung an der Synthese von DNS-Bausteinen. Deshalb ist Folat speziell während der Schwangerschaft unverzichtbar. Folsäure allerdings besitzt keine Vitaminfunktion und muss zunächst mithilfe des Enzyms 5,10-Methylenetetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) in ihre aktive Folatform (5-MTHF) umgewandelt werden.

Gleichzeitig hilft MTHFR beim Abbau des Stoffwechselprodukts Homocystein. Bereits ein leicht erhöhter Homocysteinspiegel ist ein Risiko für Gefäßkrankheiten und Schwangerschaftskomplikationen wie Fehlgeburten, Plazentaablösungen und Neuralrohrdefekte. Zahlreiche Menschen haben eine Mutation im MTHFR-Gen. Sie stellen zu wenig Folat her und können eine Hyperhomocysteinämie entwickeln.

Studie: Eine häufige Mutation im MTHFR-Gen* als Risikofaktor für Plazentaablösungen

In einer Studie wurde das Risiko für eine Plazentaablösung aufgrund einer Mutation im MTHFR-Gen bewertet. Es wurden in der Versuchsgruppe (165 Frauen,

hatten bereits eine Plazentaablösung) und der Kontrollgruppe (139 Frauen ohne Komplikationen bei der Geburt) Homocystein- und Folatspiegel im Blut sowie die MTHFR-Genotypisierung (homozygot [TT], heterozygot [CT] oder Wildtyp [CC]) untersucht.

- In der Versuchsgruppe gab es signifikant mehr Frauen mit dem TT-Genotyp (12 %) als in der Kontrollgruppe (5 %). Durchschnittlich 47 % der Frauen waren heterozygot.
- In der Versuchsgruppe war die mittlere Plasma-Homocysteinkonzentration signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Fünfmal mehr Frauen litten an einer milden Hyperhomocysteinämie.
- In der Versuchsgruppe hatten Frauen mit dem TT-Genotyp eine 37 % geringere Serum-Folatkonzentration und eine 45 % höhere Homocysteinkonzentration im Plasma als Frauen mit dem CC-Genotyp.
- Das Risiko für eine Plazentaablösung bei Frauen mit milder Hyperhomocysteinämie war 4,7-fach erhöht.
- Bei Frauen mit geringer Serum-Folatkonzentration und dem TT-Genotyp war das Risiko für eine Plazentaablösung 2,91-fach höher.

Ergebnis

- Der TT-Genotyp oder eine milde Hyperhomocysteinämie sind Risikofaktoren für eine Plazentaablösung.
- Frauen mit dem TT-Genotyp oder milder Hyperhomocysteinämie profitieren wegen einer starken Senkung des Risikos von Plazentaablösungen

durch die Gabe von Folsäure während der gesamten Schwangerschaft am meisten.

Optimale Versorgung durch Metafolin®

Optimale Versorgung stellen Sie durch die Einnahme von Metafolin®, der Kalziumverbindung von 5-MTHF, einer patentierten Folatform, sicher. Aktuelle Studiendaten zeigen, dass nicht nur Personen mit der Mutation von der Einnahme von Metafolin® profitieren. Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Studie gelang es mit 5-MTHF, die Folat-Plasmaspiegel gesunder Frauen wesentlich effektiver anzuheben, als dies mit Folsäure möglich war.

Daher sollte die Supplementierung während Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit dringend empfohlen werden.

Literatur:

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

van der Molen EF, Arends GE, Nelen WL, et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene as a new risk factor for placental vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1258–63.

Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH

Mag. (FH) Andrea Meitz

A-1147 Wien, Zimbagasse 5

Tel.: +43 1 576 00 268

E-Mail: andrea.meitz@merckgroup.com

* 5,10-Methylenetetrahydrofolat-Reduktase-Gen

Im Fokus: Wirkweise von Belara bei Dysmenorrhö

Das CMA-haltige Kontrazeptivum Belara zeigte in Anwendungsbeobachtungen einen positiven Einfluss auf Dysmenorrhö. Eine Studie ging nun der Wirkweise nach.

Eine Ursache einer primären Dysmenorrhö scheint ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Östrogen und Progesteron zu sein. Dieser relative „Progesteronmangel“ bewirkt im Endometrium einen Überschuss an krampfförderndem Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) gegenüber relaxierend wirkendem Prostazyklin (PGI_2). Dies kann zu Beschwerden durch spasmenartige Kontraktionen des Uterus führen.

Hanjalic-Beck et al. [1] untersuchten in ihrer *Ex-vivo*-Studie CMA im Vergleich zu Dexamethason (DEX) in humanen endometrialen Gewebeproben. In die Studie wurden 15 Frauen im Alter von

18–42 Jahren eingeschlossen, die aufgrund einer gutartigen gynäkologischen Erkrankung operiert wurden und seit mindestens 3 Monaten keine Hormone angewendet hatten.

Die endometrialen Gewebeproben wurden mittels Kürettageabsaugung gewonnen und *ex vivo* mit Interleukin-1 β stimuliert (als Kontrollgruppe „IL-1 β “) und anschließend mit CMA oder DEX inkubiert („IL-1 β CMA“ und „IL-1 β DEX“). Die mRNA-Konzentrationen von Cyclooxygenase-2 (COX-2) und Annexin-1A sowie die Konzentrationen der Progesteronrezeptor- und Glukokortikoidrezeptor-mRNA wurden mittels reverser Transkriptions-Polymerasekettenreaktion bestimmt. Die Konzentrationen von $PGF_{2\alpha}$ wurden mittels Enzymimmunoassay gemessen.

Das Hauptergebnis dieser Studie ist die suppressive Wirkung, die CMA *ex vivo* auf COX-2-mRNA und $PGF_{2\alpha}$ -Konzentrationen in humanen Endometrium-Ge-

webeproben ausübt. Der Zusatz von DEX zeigte keine suppressive Wirkung auf COX-2-mRNA- und $PGF_{2\alpha}$ -Konzentrationen.

Die Ergebnisse zeigen, dass CMA die Prostaglandin-Biosynthese durch Downregulation des Schlüsselenzyms COX-2 vermindert. Dieser Effekt scheint eine Progesteron-ähnliche Wirkung zu sein und keine glukokortikoide Wirkung, da DEX keinen entsprechenden Einfluss zeigte.

Literatur:

1. Hanjalic-Beck A, Schäfer WR, Deppert WR, et al. Chlormadinone acetate suppresses prostaglandin biosynthesis in human endometrial explants. *Fertil Steril* 2012; 98: 1017–22.

Weitere Informationen:

Gedeon Richter Austria GmbH

Gabor Hetenyi

A-1030 Wien, Hainburgerstraße 20

E-Mail: hetenyig@gedeonrichter.eu

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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

Stand der Information: September 2012

Impressum

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

Herausgeber und Chefredakteur:

Univ. Prof. Dr. Franz Fischl,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und
Sterilitätsbehandlung,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20.
E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at

PD Dr. med. Petra Stute,
Universitäts-Frauenklinik, Inselfspital,
Abteilung für gynäkologische Endokrinolo-
gie und Reproduktionsmedizin,
CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102.
E-Mail: petra.stute@insel.ch

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

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

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

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

Grundlegende Richtung: Gynäkologische Fach-
zeitschrift zur Information und Weiterbildung.
Veröffentlichung von wissenschaftlichen Original-
arbeiten 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 Hil-
fe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die
Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Bei-
träge und Abbildungen sind urheberrechtlich ge-
schützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich
vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der
vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages.
Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Be-
arbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen
und die Einspeicherung und Verarbeitung in elek-
tronischen Systemen. Auch die Rechte der Wieder-

gabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendun-
gen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem
Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-
schrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeich-
nung 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 Ge-
währ übernommen werden. Derartige Angaben
müssen vom jeweiligen Anwender im Einzel-
fall anhand anderer Literaturstellen auf ihre
Richtigkeit überprüft werden.

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

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form ver-
wendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.

Einladung zur Fortbildungsveranstaltung

MANAGEMENT

DER OSTEOPOROSE 2013

Donnerstag, 17. Oktober 2013

8.30 – 13.00 Uhr

Wiener Rathaus, Nordbuffet

Wissenschaftliche Veranstaltung anlässlich des 12. Wiener Osteoporoasetages
Wiener Rathaus, Festsaal

Die Fortbildung ist für das DFP der ÖÄK approbiert
Keine Teilnahmegebühr!

SAVE THE
DATE
17.10.2013

VERANSTALTER:



medservices
gesundheits kommunizieren und veranstalten

INFORMATION & ANMELDUNG:

MedServices
Tiefendorfergasse 7/24
1140 Wien
Tel. +43 1 911 53 38
Mobil +43 664 533 888 9
E-Mail info@medservices.at

Für die wichtigsten Momente im Leben...

