

Journal für
Gynäkolo
Endok

Gynäkologie • Kontrazeptio

swiss
sono 
trade

Ihr Partner für Ultraschallsysteme

NEU - 4D System

PHILIPS
ClearVue 650

ab 8.900,-*

SIUI
Apogee 1200



DigisonoTM

Gratis Bildarchiv
zu jedem Neusystem

Sonotrade GmbH
Chaltenbodenstrasse 4a
8834 Schindellegi
Tel.: 079 958 1979
Fax: 043 508 0446
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



CHF 8.900,-

APOGEE 1200 touch

2D SYSTEM

Farbdoppler

2D-Convexsonde

EC-Sonde

OB/GYN-Messprogramme



CHF 18.900,-

APOGEE 1200 touch 4D

4D SYSTEM

Farbdoppler

4D Volumensonde

& 4D Software

EC-Sonde

OB/GYN-Messprogramme



CHF 24.900,-



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 CHF netto

zzgl. 8 % Mwst.

Frei Haus incl. Einweisung.

swiss
sono+
trade

Sonotrade GmbH
Chaltenbodenstrasse 4a
8834 Schindellegi
Tel.: 079 958 1979
Fax: 043 508 0446
office@sonotrade.com
www.sonotrade.com

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

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

Menopause, Hitzewallungen und Herzfrequenzvariabilität – eine Übersicht

G. Capaldo, M. Wilhelm, P. Stute

RUBRIKEN

Aktuelles

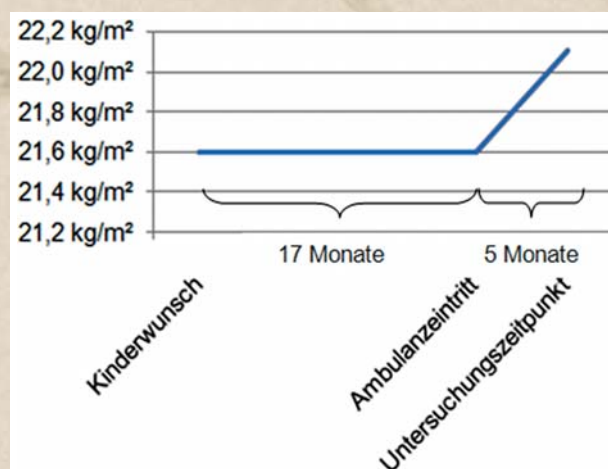
Mitteilungen

News-Screen

First to know

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Pharma-News



Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausengesellschaft

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

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in
EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the



Calcimagon®-D₃ Forte leistet mehr für den Therapieerfolg!¹

800 IE Vitamin D

Bisphosphonate, PTH,
SERMs, HRT, Calcitonin,
Denosumab

1000 mg Calcium

Calcimagon®-D₃ Forte unterstützt die Compliance:

- **Kleinere Tablette** für eine einfachere Einnahme
- **1 x tägliche** Dosierung für eine bis zu 40% bessere Compliance²

**Einzige Kautablette mit 800 IE Vitamin D
und 1000 mg Calcium³**



¹ Tang BMP et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370:657-666.

² Saini D et al. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases. Am J Manag Care. 2009; 15(6):e22-e33.

³ Liste der zugelassenen Arzneimittel, www.swissmedic.ch, Stand 01.06.2012.

Calcimagon®-D₃/Calcimagon®-D₃ Forte: **Z:** Calcimagon®-D₃: Calcii carbonas 1250 mg (entspr. 500 mg elementares Calcium), Cholecalciferoli concentras 10 µg (entspr. Cholecalciferol 400 I.E.); Calcimagon®-D₃ Forte: Calcii carbonas 2500 mg (entspr. 1000 mg elementares Calcium), Cholecalciferoli concentras 20 µg (entspr. Cholecalciferol 800 I.E.) Hilfsstoffe: Aspartamum, Aromatica (Calcimagon®-D₃: Zitronen-, Spearmint- und Orangenaroma; Calcimagon®-D₃ Forte: Zitronenaroma), Antiox.: E320 (bei Orangenaroma), Excip. pro compresso. Darreichungsform: Kautablette. **I:** Therapie und Prophylaxe eines Calcium-/Vitamin-D-Mangels bei älteren Patienten. Unterstützung der Vorbeugung und der Therapie der Osteoporose. **D:** 1-2 Calcimagon®-D₃ bzw. 1 Calcimagon®-D₃ Forte Kautabletten pro Tag. **K:** Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Nephro- oder Urolithiasis, Hypervitaminose D; länger dauernde Immobilität, Niereninsuffizienz, Phenylketonurie. **V:** Leberinsuffizienz. **IA:** Phenytoin, Barbiturate, Digitalis-Präparate, Tetracykline, Chinolinantibiotika, Levothyroxin, Natriumfluorid, Bisphosphonate, Eisenpräparate, Kortikosteroide, Thiaziddiuretika. **UAW:** Hyperkalzämie und Hyperkalziurie, gastrointestinale Beschwerden. Bei entsprechender Veranlagung und längerer Therapie mit hohen Dosen: Bildung von Konkrementen in den Harnwegen. **P:** Calcimagon®-D₃: 20*, 60* und 120*; Calcimagon®-D₃ Forte: 14, 30*, 60* und 90* Kautabletten. **Abgabekategorie:** D. **Vertrieb:** Takeda Pharma AG, Freienbach. Ausführlichere Informationen: vgl. Arzneimittelkompendium der Schweiz. *Kassenzulässig. 2012-CAL-010

Calcimagon®-D₃ Forte
Starke Kombination für starke Knochen



Inhalt

Editorial	5
P. Stute	
DIAGNOSTIK & THERAPIE	
Kontrazeption mit natürlichen Östrogenen	7
G. Merki-Feld	
Ernährungstherapie und Essverhalten bei Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung	11
J. Prückler, G. Leitner, M. Klein, I. Gruber	
Menopause, Hitzewallungen und Herzfrequenzvariabilität – eine Übersicht	15
G. Capaldo, M. Wilhelm, P. Stute	
RUBRIKEN	
Aktuelles	
Erläuterungen zum Flowchart „DIAGNOSE der Osteoporose“	19
P. Stute, C. Meier, K. Schiessl, M. Birkhäuser	
Kombinierte hormonale Kontrazeption: Natürliches Östrogen steht im Fokus des Interesses	24
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG	26
News-Screen Assistierte Reproduktion	27
K. Walch	
News-Screen Menopause	29
P. Frigo	
First to know	31
P. Stute	
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall	33
C. Brezinka	
Pharma-News	35
Impressum	36

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. 12.

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft
Offizielles Organ der Österreichischen Menopausengesellschaft
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			

Belarina®

so leicht - so schön

mit den CMA-Vorteilen

Belarina® / Belara®
die CMA-Originale



Belarina®: 24 Filmtabletten mit 20 µg EE/2 mg Chlormadinonacetat und 4 Filmtabletten ohne Wirkstoffe. **It:** Hormonale Kontrazeption. **Dr:** 1 Tabl./Tg. **Kl:** Schwangerschaft, thromboembolische Prozesse, Diabetes mellitus mit Gefässerkrankungen, Lebererkrankungen, generalisierter Pruritus und Cholestase, Dubin-Johnson und Rotor-Syndrom, Porphyrie, Pankreatitis, Migräne accompagnée, schwere Depression, sexualhormon-empfindliche Tumoren, Otosklerose, ungeklärte Amenorrhoe oder Genitalblutungen, Endometriumhyperplasie, Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen/Hilfsstoffen. **VM:** Sofort absetzen bei erstmaligem Auftreten oder Exazerbation von Kopfschmerzen oder Migräne, Wahrnehmungsstörungen, 4 Wochen vor Operationen, Immobilisation, signifikantem Blutdruckanstieg, Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, intraabdominale Blutungen, Zunahme epileptischer Anfälle. **IA:** Mittel, welche die gastrointestinale Motilität erhöhen, Enzyminduktoren, Breitspektrumantibiotika. **UAW:** genitale Candida-Infektion, Stimmungsschwankungen, Nervosität, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Akne, Gefühl von Schwere, Menorrhagie, Brustbeschwerden, Ovarialzyste, Dysmenorrhoe, Fluor vaginalis. **Liste B:** Weitere Informationen unter www.swissmedinfo.ch. Kopien der Studiendokumentationen können bei Bedarf unter der Adresse des Zulassungsinhabers angefordert werden. Zulassungsinhaber: Gedeon Richter (Schweiz) AG, Gewerbestrasse 5, 4330 Cham.

Referenzen

1) Archer David F. Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraception. Contraception 74 (2006) 359-366.

2) Fachinformation. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (Stand Februar 2012). www.swissmedinfo.ch

3) Brucker Cosima et al. Long-term efficacy and safety of a monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen. Contraception 81 (2010) 501-509.



GEDEON RICHTER

Editorial

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Wer von Ihnen in Lugano bei der Jahrestagung der SGGG war, dem werden zwei der Themen in der aktuellen Ausgabe des *Journals für Gynäkologische Endokrinologie* bekannt vorkommen: Gewicht im Kontext von Kinderwunsch und Kontrazeption mit östradiolhaltigen „Kombipillen“. Beiden Themenkomplexen wurde jeweils eine Session gewidmet. Im ersten Fall ging es um die Frage, welchen Einfluss Übergewicht bzw. Adipositas auf die weibliche und männliche reproduktive Funktion besitzen. Im zweiten Fall lag der Fokus auf der Sicherheit der zwei neuen östradiolhaltigen Kombinationspillen (E₂V/DNG und E₂/Nomac) v. a. im Hinblick auf thromboembolische Ereignisse. Der Übersichtsartikel von **G. Merki-Feld** fasst alles Wissenswerte zu Kontrazeptiva mit Östradiol zusammen.

Gibt es einen Unterschied zwischen dem Essverhalten, Ernährungsverhalten und Gewichtsverlauf bei Frauen mit bzw. ohne PCOS? Und welche Veränderungen sind in beiden Kollektiven während einer Kinderwunschbehandlung zu erwarten? Diese Fragen beantworten **J. Prückler et al.** mit ihrer Kohortenstudie.

Last but not least: das Frauenherz. Diverse Studien weisen auf einen protektiven Effekt der Östrogene auf das weibliche Herz hin. Im Fokus steht hierbei v. a. der anti-atherosklerotische Effekt der Östrogene. Aber Östrogene besitzen zudem einen Einfluss auf die sympatho-vagale Balance am Herzen, d. h. auf das autonome Nervensystem. In ihrem Übersichtsartikel gehen **G. Capaldo et al.** auf die Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität als Mass des autonomen Nervensystems am Herzen und seine Modulation in Abhängigkeit von der endo- und exogenen Östrogenexposition ein.

Ich wünsche Ihnen einen wunderschönen Spätsommer und verbleibe bis zum nächsten Mal mit allerbesten Grüßen,

Ihre
Petra Stute



Éditorial

Chère consœur, Cher confrère,

Ceux d'entre vous qui étaient présents au congrès annuel de la SSGO à Lugano reconnaîtront deux des thèmes du numéro actuel du *Journal d'endocrinologie gynécologique*: le poids corporel dans le contexte d'un désir d'enfant et la contraception à l'aide de pilules combinées contenant de l'œstradiol. Ces deux complexes thématiques ont fait chacun l'objet d'une session. Dans le premier cas, il s'agissait de la question de l'influence exercée par un excès de poids ou une obésité sur la fonction de reproduction chez l'homme et chez la femme. Dans le deuxième cas, c'est surtout la sécurité des deux nouvelles pilules combinées contenant de l'œstradiol (E₂V/DNG et E₂/NOMAC) – et en particulier le risque d'événements thromboemboliques – qui était au centre de l'attention. L'article de **G. Merki-Feld** résume toutes les informations importantes sur les contraceptifs contenant de l'œstradiol.

Existe-t-il des différences entre les femmes avec et sans SOPK en ce qui concerne la nutrition, les habitudes alimentaires et l'évolution du poids? Et quels changements peut-on attendre dans chez ces deux collectifs pendant un traitement de fertilité? **J. Prückler et al.** répondent à ces questions dans leur étude de cohortes.

Last but not least: le cœur féminin. Différentes études suggèrent un effet protecteur des œstrogènes sur le cœur de la femme. C'est surtout l'effet anti-athéroscléreux des œstrogènes qui joue là le rôle central. Toutefois, les œstrogènes influencent aussi l'équilibre sympathico-vagal du cœur, c'est-à-dire le système nerveux autonome. Dans leur article de synthèse, **G. Capaldo et al.** examinent la signification de la variabilité de la fréquence cardiaque en tant que mesure de l'action du système nerveux autonome sur le cœur et sa modulation en fonction de l'exposition aux œstrogènes endogènes et exogènes.

En attendant de vous retrouver au prochain numéro, je vous souhaite une agréable lecture et une excellente fin d'été.

Bien à vous,
Petra Stute

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



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

Gekürzte Fachinformation NuvaRing®: **Wirkstoffe:** Etonogestrel, Ethinylestradiol. **Hilfsstoffe:** Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Magnesiumstearat. Blegcamer, durchsichtiger, fast farblos Ring aus Kunststoff mit einem Aussendurchmesser von 54 mm und einem Querschnittsdurchmesser von 4 mm. **Indikation:** Hormonale Kontrazeptiva zur vaginalen Anwendung. **Dosierung/Anwendung:** NuvaRing® kann von der Frau selbst in die Vagina eingesetzt werden. Zum Einsetzen sollte die Haltung gewählt werden, die der Frau am bequemsten erscheint. NuvaRing® muss zusammengeklappt und so wie ein Hufeisen in die Vagina eingeführt werden. Die genaue Lage von NuvaRing® in der Vagina spielt keine Rolle für die empfängnisverhütende Wirkung. Wenn NuvaRing® eingesetzt worden ist, verbleibt er für die folgenden drei Wochen in der Vagina. Die Frau kann jederzeit prüfen, ob sich der NuvaRing® tatsächlich in der Vagina befindet. Drei Wochen später ist NuvaRing® am gleichen Wochentag zu entfernen und eine 1-wöchige Anwendungspause einzuhalten, bevor wieder ein neuer Ring eingesetzt wird. Die Entfernung von NuvaRing® aus der Vagina erfolgt entweder durch Einheften des Zeigefingers unter den vorderen Rand oder durch Festhalten des Bandes zwischen Daumen und Zeigefinger und Herausziehen. **Kontraindikationen:** Vermutete oder bestehende Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einem der übrigen Bestandteile von NuvaRing®, bestehende oder vorausgegangene Venöse oder arterielle Thrombosen mit oder ohne Lungembolie, sowie Vorstadien einer Thrombose, bekannte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen mit oder ohne positive Familienanamnese, Migräne mit neurologischen Symptomen, Diabetes mellitus mit Gefässerkrankungen, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, abnorme Leberfunktionsparameter, bestehende oder vorausgegangene Lebertumore, bestehende oder vermutete sexualhormonabhängige Erkrankungen des Genitales oder der Mammae, nicht abgeklärte Genitalblutungen. **Interaktionen:** Es können Interaktionen mit Induktoren von microsomal Enzymen wie u.a. CYP 3A4 stattfinden, die die Clearance der Sexualhormone beschleunigen (z.B. Phenytoin, Phenyloarbitol, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramal, Felbamal, Ritonavir, Griseofulvin und Johanniskraut-Präparate (Hypericum)). Es wurde auch über Versagen der Kontrazeptiva Wirkung bei der gleichzeitigen Einnahme von Antibiotika wie z.B. Penicilline und Tetracycline berichtet. Hormonale Kontrazeptiva können die Plasma- und Gewebekonzentrationen anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Weiter kann auch die pharmakologische Wirkung folgender Arzneimittel beeinflusst werden: Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine, β -Blocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien und Theophyllin. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufigste unerwünschte Wirkungen waren: Kopfschmerzen, Vaginitis und Fluor vaginalis. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen waren: Vaginale Moniliae, vulvovaginale Pilzinfektionen, Gewichtszunahme, Depression, verringerte Libido, Kopfschmerzen, Migräne, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Akne, Unterbauchschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Dysmenorrhö, Genitaler Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Ausstossung des Rings. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werfstrasse 4, 6005 Luzern. Die vollständige Fachinformation ist auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Stand September 2010. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-106756-0000

Wichtige Sicherheitsinformationen: Bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, besteht ein leicht erhöhtes Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen, wie z.B. Myokardinfarkt, Apoplexie, tiefe Beinvenenthrombose oder Lungembolie. Venöse Thromboembolien (VTE) können während der Anwendung aller hormonalen Kontrazeptiva auftreten. Die ungefähre VTE-Inzidenz liegt bei kombinierten oralen Kontrazeptiva (COCs) mit niedriger Östrogendosis (<50 µg EE) bei bis zu 4 Fällen pro 10'000 Frauenjahre verglichen mit etwa 0,5-3 Fällen pro 10'000 Frauenjahre bei Nichtanwenderinnen. Die zur Zeit verfügbaren klinischen Daten zu NuvaRing® erlauben hinsichtlich VTE-Risiko noch keine abschliessende Beurteilung. Das Risiko venöser und/oder arterieller thromboembolischer Erkrankungen nimmt zu mit: steigendem Alter, Rauchen. Deshalb soll Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, eindringlich geraten werden, nicht zu rauchen, besonders wenn sie älter als 35 Jahre sind oder wenn andere arterielle Risikofaktoren bestehen. Bei Verdacht auf hereditäre Prädisposition soll vor Beginn der Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums der Ratsschlag eines Spezialisten eingeholt werden. Bei Verdacht oder Auftreten einer Thrombose, muss das COC abgesetzt werden. Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von COCs hin. Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko (RR) der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die COCs einnehmen, geringfügig erhöht (RR = 1,24) ist. NuvaRing® ist nicht geeignet für Frauen mit manchen Krebsarten und Frauen, die schwanger sind. NuvaRing® bietet keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Die Wirksamkeit von NuvaRing® kann durch die gleichzeitige Verwendung anderer Medikamente beeinträchtigt werden. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter NuvaRing® waren vaginale Infektionen, Gewichtszunahme, Depression, Akne, Kopfschmerzen und Brustschmerzen. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werfstrasse 4, 6005 Luzern. Die vollständige Fachinformation ist auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-1074773-0001

Kopie der Studienpublikation kann bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden. Zulassungsinhaber: MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werfstrasse 4, 6005 Luzern. *Eingetragene Markenzeichen MSD Merck Sharp & Dohme AG. Copyright © 2013 MSD Merck Sharp & Dohme AG.



MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werfstrasse 4, 6005 Luzern



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 17 β -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 Ver-

änderungen 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 eindrucklichen 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

Résumé: Contraception aux œstrogènes naturels. L'utilisation de contraceptifs œstro-progestatifs est associée à un risque accru de complications cardio-vasculaires et thromboemboliques. Ces effets sont attribués à l'œstrogène éthinylestradiol (EE) qui exerce une influence importante sur le métabolisme hépatique. L'idée de développer un contraceptif contenant l'œstrogène naturel œstradiol échouait depuis des décennies parce que l'œstradiol (E_2) est un substrat de la 17 β -déshydrogénase dans l'endomètre. La métabolisation rapide de l' E_2 dans l'endomètre entraîne des saignements intermenstruels et empêche une stabilité satisfaisante du cycle. Deux pilules contraceptives contenant un œstrogène naturel sont disponibles aujourd'hui sur le marché. Elles se distinguent par leur œstrogène, par leur progestatif et par leur schéma de prise. Qlaira® (E_2 /DNG), qui contient du valérate d'œstradiol et du dienogest, est pris selon un schéma quadriphasique avec 26 jours de comprimés actifs suivis de 2 jours de comprimés placebo. Zoely® (E_2 /NOMAC) est une pilule mono-

phasique composée de 1,5 mg d'œstradiol et de 2,5 mg de noméggestrol. Les pilules aux œstrogènes naturels offrent une grande fiabilité contraceptive et sont bien tolérées. Les effets indésirables sont comparables à ceux des préparations contenant de l'éthinylestradiol faiblement dosé. En tant que différence, on observe un schéma des règles moins stable. L'absence plus fréquente du saignement de privation et la survenue accrue de saignements intermenstruels (surtout pendant les premiers cycles) doivent absolument être mentionnées dans l'entretien de consultation. Les effets métaboliques sur les facteurs formés dans le foie sont plus faibles, mais la différence par rapport aux préparations contenant de l'EE n'est que partiellement significative.

Les taux de triglycérides augmentent moins, mais le taux de HDL aussi. Il existe à ce sujet des différences entre l' E_2 /DNG et l' E_2 /NOMAC. En attendant que des données épidémiologiques deviennent disponibles, on ignore si les plus faibles effets des nouvelles pilules sur le système de coagulation correspondent ou non à une réduction du risque thromboembolique par rapport à d'autres préparations œstro-progestatives. L' E_2 /DNG est très bien étudié quant à ses avantages supplémentaires au-delà de la contraception. Une étude randomisée prospective a permis de constater également une amélioration significative des symptômes menstruels – maux de tête et douleurs pelviennes – en plus d'une réduction substantielle des pertes de sang menstruelles chez les femmes souffrant d'hyperménorrhée. **J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (3): 7–10.**

Mots clés: Qlaira®, Zoely®, dienogest, noméggestrol, contraception, risque cardio-vasculaire, schéma des saignements

■ 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 μ g auf 30 μ g und dann später auf 15–20 μ g 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 $\times$ höher im Vergleich zu Frauen, die keine KHK einnehmen [2–6]. Mit der Reduktion der EE-Dosis sinkt unerwünschterweise auch die Zyklusstabilität 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 17 β -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

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

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® (E₂/Nomac) ist eine monophasische Pille mit 1,5 mg Östradiol und 2,5 mg Nomegestrol [7]. In diesem Artikel soll besonders auf die im 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 %), Metrorrhagie (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 Gestagensdosierung 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

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

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.

Hormonentzugssymptome: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen

In einer multizentrischen, prospektiv randomisierten Doppelblindstudie 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, Vandembroucke 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-oestradiol, 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 Landesklinikums 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 Ambulanzentritt ($21,6 \text{ kg/m}^2 \pm 2,3 \text{ IQR}$) 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

Résumé: Traitement nutritionnel et comportement alimentaire lors d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) dans le cadre d'un traitement à cause d'un désir d'enfant.

Le syndrome des ovaires polykystiques est peut-être le trouble endocrinien le plus fréquent chez la femme avant la ménopause. Il est associé à une perturbation de l'équilibre hormonal et de la fertilité ainsi qu'à une insulinoresistance et à une obésité.

Pour planifier le traitement nutritionnel chez les patientes en excès de poids, il est important de disposer de connaissances sur la nutrition, l'évolution du poids et le comportement alimentaire de la patiente. Ces informations ont été obtenues à l'aide d'un questionnaire auprès de femmes avec et sans SOPK (n = 24) au service ambulatoire de médecine de la reproduction de l'hôpital régional de St. Pölten.

L'IMC (médian) des patientes examinées qui présentaient un SOPK est resté constant entre la survenue du désir d'enfant ($21,6 \text{ kg/m}^2 \pm 1,9 \text{ EI}$) et l'admission au service ambulatoire ($21,6 \text{ kg/m}^2 \pm 2,3 \text{ IQR}$), mais il a augmenté au cours du traitement à $22,1 \text{ kg/m}^2 \pm 3,7 \text{ EI}$. Plus les femmes présentant un SOPK mangent souvent à cause d'influences extérieures/émotions, plus elles sont sujettes aux fringales ($r = 0,608$; $p = 0,047$). Une moins bonne perception subjective de la faim/de la satiété corrèle avec la fréquence des fringales ($r = 0,576$; $p = 0,064$) et avec l'IMC ($r = 0,376$; $p = 0,254$). Ce dernier pourrait être dû à des taux modifiés d'hormones stimulant/bloquant l'appétit, entraînant une consommation accrue de nourriture, et donc un excès de poids.

La plupart des patientes ne consomment pas assez d'aliments sains. 54,5 % n'étaient pas conscientes que l'alimentation pouvait influencer le syndrome. Le même pourcentage souhaiterait des conseils diététiques.

Pour la pratique diététique, on peut conclure qu'un traitement nutritionnel est indiqué particulièrement pendant le traitement ambulatoire de fertilité. Cela doit permettre de prévenir les prises de poids et d'optimiser l'apport en nutriments pour la grossesse désirée. **J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (3): 11–4.**

Mots clés: syndrome des ovaires polykystiques, SOPK, régime, nutrition, comportement alimentaire, désir d'enfant, satiété, fringales, prise de poids

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 19–35 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, Landesklinikum 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 Landeskrankenhauses 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 wesentlich 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 3x pro Tag Gemüse. Nur eine Frau (9,1 %) isst mindestens 4x 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.

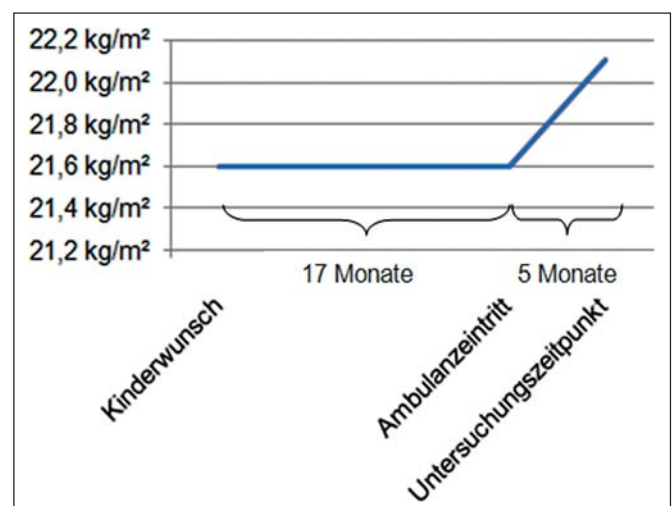


Abbildung 1: Body-Mass-Index (Median) von Frauen mit PCOS ($n = 11$) im Verlauf.

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. A 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. Rösner 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.



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

Résumé: Ménopause, bouffées de chaleur et variabilité de la fréquence cardiaque: un aperçu. Aussi bien la ménopause qu'une dérégulation du système nerveux autonome (SNA) est lié à un risque cardio-vasculaire accru. La variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est considérée comme un marqueur du SNA cardiaque. Déjà pendant le cycle de menstruation, on observe des variations de la VFC en fonction du cycle. Lors de la ménopause, on constate une

augmentation du tonus sympathique avec réduction de la VFC. Le risque accru de maladies cardiovasculaires associé aux bouffées de chaleur climactériques pourrait être dû à une activation du sympathique. Un traitement hormonal substitutif pourrait éventuellement rétablir l'équilibre du système nerveux autonome, mais dépend des hormones et associations d'hormones utilisées. On dispose aussi de méthodes thérapeutiques non hormonales pour traiter les bouffées de chaleur. Elles permettent de réduire la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur et d'atteindre un meilleur tonus autonome. **J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (3): 15–8.**

Mots clés: système nerveux autonome, variabilité de la fréquence cardiaque, ménopause, bouffées de chaleur, traitement hormonal substitutif

■ 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 Automatizität 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 Körperkerntemperatur 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 asymptotische 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 spectral 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. Mercuro 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 flashes. *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 flashes. *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, Yılmaz 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.



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



• GERMANY

www.eel-congress.de

Aktuelles: Erläuterungen zum Flowchart „DIAGNOSE der Osteoporose“

P. Stute¹, C. Meier², K. Schiessl³, M. Birkhäuser⁴

Einführung

Die Osteoporose ist eine immer noch unterschätzte Volkskrankheit, die zu grossen Leiden und hohen Kosten im Gesundheitswesen führt [1–3]. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens („Lebenszeitrisiko“) eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, beträgt in der Schweiz im Alter von 50 Jahren für die Frau 51,3 % [1, 2]. Die Schweiz gehört damit zu den Ländern mit dem höchsten Frakturrisiko. Das beiliegende Flowchart soll dem niedergelassenen Arzt helfen, die jährlich empfohlene Evaluation des Frakturrisikos rasch und effizient vorzunehmen, eine Diagnose zu stellen und die notwendigen Massnahmen zur Prävention und Therapie von Fragilitätsfrakturen einzuleiten.

Introduction

L'ostéoporose reste une maladie populaire sous-estimée qui cause de grandes souffrances ainsi que des frais de santé considérables [1–3]. La probabilité moyenne de subir une fracture due à l'ostéoporose au cours de la vie (risque à vie) est de 51,3 % parmi les femmes de 50 ans en Suisse [1, 2]. Ainsi, la Suisse fait partie des pays avec le risque le plus élevé de fractures. L'algorithme ci-joint doit aider le médecin installé à faire une évaluation rapide et pertinente du risque de fractures, à établir un diagnostic et à initier les mesures nécessaires pour la prévention et le traitement des fractures de fragilité.

■ Evaluation des Osteoporoserisikos in der Postmenopause

Die Risikofaktoren für Osteoporose sollen mindestens einmal jährlich erfasst werden. Bei gesunden Frauen ohne jährliche Untersuchung durch einen Hausarzt wird die Risikoevaluation am besten zusammen mit der gynäkologischen Jahreskontrolle durchgeführt. Entscheidend ist eine gezielte Anamnese (Flowchart, Tab. A, klinische Risikofaktoren), zu der auch Fragen zur Ernährung inklusive der geschätzten Kalziumzufuhr und zum subjektiven Beschwerdebild gehören (siehe www.svgo.ch).

Für die genannten Risikofaktoren (Flowchart, Tab. A [gem. SVGO, siehe www.svgo.ch]) sind bei früher/vorzeitiger Menopause und bei niedrigem Gewicht in Klammern die aus der Literatur ermittelten Grenzwerte aufgeführt, ab denen bei Frauen > 60 Jahre eine Signifikanz mit Evidenzgrad A gesichert ist. Diese Grenzwerte entsprechen jedoch weder den klassischen gynäkologisch-endokrinologischen Definitionen noch der Pflichtleistung der Krankenkassen zur Übernahme der DXA-Kosten.

Allgemein kann formuliert werden, dass eine Knochendichtemessung per DXA indiziert ist, wenn:

- niedrig-traumatische Frakturen bereits aufgetreten sind,
- relevante Risikofaktoren vorliegen: Alter > 65 Jahre (Empfehlung NAMS [12], in der Schweiz keine automatische Kostenübernahme durch die Krankenkassen [11]), BMI < 20 kg/m², Schenkelhalsfraktur bei erstgradig Verwandten, fortgesetzter Nikotin- und Alkoholkonsum;

- bei sekundären Osteoporoseursachen (länger dauernde Steroidtherapie, Hypogonadismus inkl. Klimakterium praecox, primärer Hyperparathyreoidismus etc).

Bei der klinischen Untersuchung ist v. a. auf Körpergrösse und -gewicht (Body-Mass-Index [kg/m²]), einen Grössenverlust, Wirbelsäulendeformitäten („Witwenbuckel“), das Sturzrisiko und auf Hinweise für eine sekundäre Osteoporose oder Malingerie zu achten.

Die Diagnose „Osteoporose“ wird durch eine Knochendichtemessung mittels Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) gestellt oder bestätigt. Die DXA bleibt dazu die beste Methode („Goldstandard“) [4–6]. Deren Resultat wird in der Postmenopause als T-Score ausgedrückt (Tab. 1) [4–6]. Bei der Abklärung einer Osteoporose wird kein generelles DXA-Screening empfohlen, sondern im Sinne einer „Case-finding“-Strategie Frauen mit erhöhtem Osteoporose- bzw. Frakturrisiko abgeklärt.

Die postmenopausale (primäre) Osteoporose ist eine Ausschlussdiagnose: Sie setzt voraus, dass nach einer Fragilitätsfraktur Ursachen für andere Osteopathien (z. B. Osteomalazie) oder eine sekundäre Osteoporose ausgeschlossen wurden. Für die weiterführende Diagnostik, zu der Laboruntersuchungen eingesetzt werden (Flowchart, Tab. B), wird auf die bestehenden Empfehlungen verwiesen [3–6].

Die in der Schweiz geltenden Indikationen für eine Densitometrie mittels DXA mit Pflichtleistungscharakter gemäss KLV Anhang 1 Abs. 9 (Stand 1.6.2013) sind folgende [11]:

1. Bei einer klinisch manifesten Osteoporose und nach einem Knochenbruch bei inadäquatem Trauma
2. Bei Langzeit-Kortisontherapie oder Hypogonadismus
3. Gastrointestinale Erkrankungen (Malabsorption, M. Crohn, Colitis ulcerosa)
4. Primärer Hyperparathyreoidismus (sofern keine klare Operationsindikation besteht)
5. Osteogenesis imperfecta
6. Verlaufskontrolle unter Therapie (alle 2 Jahre)
7. HIV

Aus der ¹Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik Inselspital, Bern; ²Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Basel; ³Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich; ⁴Prof. emeritus für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universität Bern

Tabelle 1: Densitometrische Klassifikation der Osteoporose nach WHO [4] (gilt nur für die DXA Wirbelsäule oder proximaler Femur).

Normal	Knochendichtewerte (BMD) innerhalb 1 Standardabweichung (SD) vom Mittelwert junger Erwachsener (T-Score > -1)
Osteopenie	Knochendichtewerte (BMD) innerhalb 1 SD unter dem (niedrige Knochenmasse) Mittelwert junger Erwachsener, aber weniger als 2,5 SD unterhalb des Wertes (T-Score -1 bis -2,5)
Osteoporose	Knochendichtewerte (BMD) 2,5 SD oder mehr unterhalb des Mittelwerts für junge Erwachsene (T-Score > -2,5)

■ Erfassung von postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Risiko

Das individuelle Risiko wird am besten durch das 10-Jahres-Frakturrisiko erfasst. Da bisher FRAX® als einziges Tool mit Schweizerischen epidemiologischen Daten formell validiert worden ist [7], wird von der SVGO das FRAX®-Tool empfohlen [6] (www.svgo.ch). Die in FRAX® berücksichtigten klinischen Risikofaktoren weisen einen klaren Zusammenhang mit einer Fraktur auf und sind in jeder Praxis einfach zu erfassen. Zusatzuntersuchungen sind nicht erforderlich. Das 10-Jahres-Frakturrisiko nach FRAX® kann auch ohne DXA berechnet werden. Im Grenzbereich zur Interventionsschwelle ist allerdings die Indikation für eine Densitometrie mittels DXA gegeben, ebenso vor einem Therapiebeginn.

FRAX® ist nur ab dem Alter ≥ 45 Jahre anwendbar. Die in den Algorithmus von FRAX® aufgenommenen Risikofaktoren sind in Tabelle 2 aufgeführt. FRAX® stützt sich allein auf die Knochenmineraldichte des Schenkelhalses, da für die Lendenwirbelsäule (LWS) keine ausreichenden epidemiologischen Frakturdaten vorliegen. Für Fälle mit grosser Diskrepanz zwischen den T-Scores am Schenkelhals und an der LWS wurde ein Korrekturfaktor errechnet [8]. In den kanadischen Guidelines wird dazu ein Beispiel zitiert [9]. Eine 70 Jahre alte Frau mit einer Schenkelhalsfraktur bei der Mutter in ihrer Familienanamnese, einem BMI von 22 kg/m^2 und einem T-Score von $-2,2$ SD am Schenkelhals hat nach FRAX® ein Frakturrisiko von 19 % (kanadischer Algorithmus [9]). Mit einem T-Score von $-3,5$ SD an der LWS wird nun erwartet, dass das tatsächliche, gemäss einer kanadischen Population mit unterschiedlicher BMD an Femur und an LWS ermittelte Risiko höher liegt als 19 % [9], vermutlich über der Behandlungsschwelle von 20 %. Die dazu errechnete Faustregel besagt, dass jeder als T-Score-Einheit ausgedrückte Unterschied (± 1 SD) der BMD einer Veränderung des Frakturrisikos um 10 % entspricht. Somit kann das nach FRAX® errechnete Risiko bei einer grösseren Diskrepanz für eine „Major Fracture“ für jede gerundete T-Score-Differenz zwischen LWS und Schenkelhals um $1/10$ erhöht oder gesenkt werden [6, 8, 9].

Als Einschränkung gilt, dass FRAX® bei der Berechnung des Frakturrisikos bestimmte Risikofaktoren wie eingeschränkte Mobilität, Sturzneigung, erhöhte Knochenabbaurate oder Dosisseffekte nicht berücksichtigt (z. B. Anzahl Frakturen, die konsumierte Mengen von Tabak und Alkohol, die Glukokortikoiddosis). Doch liegen auch hier zum Teil Korrekturfaktoren vor [6, 9].

Tabelle 2: In FRAX® berücksichtigte klinische Risikofaktoren mit Angabe des ermittelten relativen Risikos für eine Fraktur [9].

Risikofaktoren	Relatives Risiko
Alter	*
Vorhandene Fraktur	2,1*
Schenkelhalsfraktur bei einem Elternteil	2,3*
Kortikoidtherapie	2,3*
Alkohol/Tabakabusus	1,6*
Rheumatoide Arthritis	1,7*
Verminderter BMI	2,0**

* Unabhängig von der Knochenmineraldichte

** Risiko verschwindet nach Korrektur für die Knochenmineraldichte

■ Allgemeine präventive Massnahmen

Das Ziel ist immer die Prävention einer Fraktur. An erster Stelle steht dabei die allgemeine primäre Prävention, die auch ohne Diagnostik immer zu empfehlen ist.

Zu den allgemeinen präventiven Massnahmen gehören [3, 6] (www.svgo.ch):

- Ausreichende Zufuhr von Kalzium, Vitamin D und Proteinen
- Kalzium 1000 mg/Tag (Gesamtkalziumzufuhr inkl. ev. Supplemente)
- Vitamin D ≥ 800 IE Vitamin D/Tag (Risikopatientinnen und ältere Menschen bis 2000 IE/Tag); Serum-25-OHD₃-Werte $\geq 75 \text{ nmol/l}$ (30 ng/ml); Vitamin D senkt gleichzeitig die Sturzneigung durch Verbesserung der Muskelkraft
- Protein 1 g/kg Körpergewicht/Tag (ausgeglichene Ernährung)

■ Weitere Massnahmen

- Regelmässige körperliche Aktivität, Krafttraining
- Sturzprophylaxe (Vermeiden von Tranquilizern und Sedativa, Ausmerzen von „Stolpersteinen“ zu Hause, Gleichgewichtsübungen)
- Vermeidung von Risikofaktoren wie Rauchen und übermässigem Alkoholkonsum
- Vermeiden (sofern möglich) der Einnahme von Medikamenten, welche den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflussen (Glukokortikoide, Antiepileptika, suppressive Schilddrüsenhormontherapie u. a. m.)

■ Behandlungsindikation, Interventionsschwelle

Die Behandlungs- oder Interventionsschwelle hängt vom jeweiligen nationalen Gesundheitssystem sowie den verfügbaren Ressourcen ab und ist daher länderspezifisch. In der Schweiz ist die traditionelle Behandlungsindikation durch das Vorliegen einer Fragilitätsfraktur oder durch einen T-Score $< 2,5$ (Osteoporose) an LWS oder Femur gegeben (Tab. 3). Diese starre Limite berücksichtigt allein die Indikation zur Kostenübernahme durch die Krankenkassen, aber nicht das Alter der Patientin als massgeblichen Faktor zur Entscheidungsfindung.

Deshalb wird von der SVGO alternativ bei Frauen ohne vorbestehende Frakturen eine medikamentöse Therapie nur dann

Tabelle 3: Interventionsschwelle für eine medikamentöse Therapie.

Bereits erlittene Frakturen	– Wirbelfrakturen oder Fraktur proximaler Femur → Spezifische medikamentöse Therapie – Periphere Frakturen nach Bagateltraumen → Evaluation Frakturrisiko mit FRAX® und Intervention basierend auf dem absoluten Frakturrisiko
Ohne Fraktur	Eine medikamentöse Therapie wird empfohlen, wenn das auf der Grundlage der derzeit verfügbaren epidemiologischen Daten geschätzte absolute 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht oder der T-Score $-2,5$ (LWS oder Femur) beträgt.

empfohlen, wenn das geschätzte absolute 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht (Frakturschwelle) [4]. Abbildung 1 zeigt die von der SVGO vorgeschlagene Interventionsschwelle, die im Gegensatz zur DXA-basierten Indikation das altersabhängige Risiko mitberücksichtigt. Damit kann vor allem eine Überbehandlung von älteren Patientinnen verhindert werden, bei denen beim Nachweis einer densitometrisch definierten Osteoporose (T-Score $< -2,5$ SD) nicht zwingend eine pharmakologische Intervention notwendig ist. Andererseits wird die Behandlungsnotwendigkeit einer jüngeren postmenopausalen Frau mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko (aber „lediglich“ osteopenen Mineralgehaltswerten) miteingefasst.

Pharmakologische Intervention

Tabelle 4 zeigt die Behandlungsmethoden mit Empfehlungsgrad A. Bei Frauen in der Peri- oder frühen Postmenopause ohne erhöhtes Frakturrisiko ist eine signifikante Senkung der Frakturunizidenz einzig für die menopausale Hormontherapie (MHT, früher HRT/ERT) gesichert. Die Internationale Menopausengesellschaft (IMS [10]) zählt daher die standarddosierte MHT zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen < 60 Jahre oder innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause (sog. „günstiges Fenster“) im Gegensatz zu anderen, älteren Richtlinien in ihren neuen Empfehlungen von 2013 wieder zu den Behandlungsmethoden der ersten Wahl [10].

Ab 12–24 Monaten nach der Menopause eignen sich SERMs (Raloxifen, Bazedoxifen) oder Tibolon [10] zur Prävention und Behandlung von Fragilitätsfrakturen, wobei beide SERMs bei erhöhtem Frakturrisiko signifikant allein die Inzidenz von vertebralem Frakturen senken. Ihre Wirksamkeit für nichtvertebrale und Schenkelhalsfrakturen wurde bisher nicht adäquat evaluiert (Tab. 4). Ein klinisch interessanter zusätzlicher Nutzen des SERM Raloxifen ist die signifikante Verminderung des Risikos für invasiven Brustkrebs. Wie Raloxifen und Bazedoxifen ist auch das Bisphosphonat Risedronat bereits bei Osteopenie (T-Wert mindestens -1 ; genaue Bedingungen siehe jeweilige Fachinformationen) zugelassen. Bei älteren Frauen jenseits des „günstigen Fensters“ für Hormone werden primär Bisphosphonate oder das Biologikum Denosumab eingesetzt. Deren Wirksamkeit ist aber formell nur bei Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko im Alter um 70 Jahre oder mehr gesichert. Alle Bis-

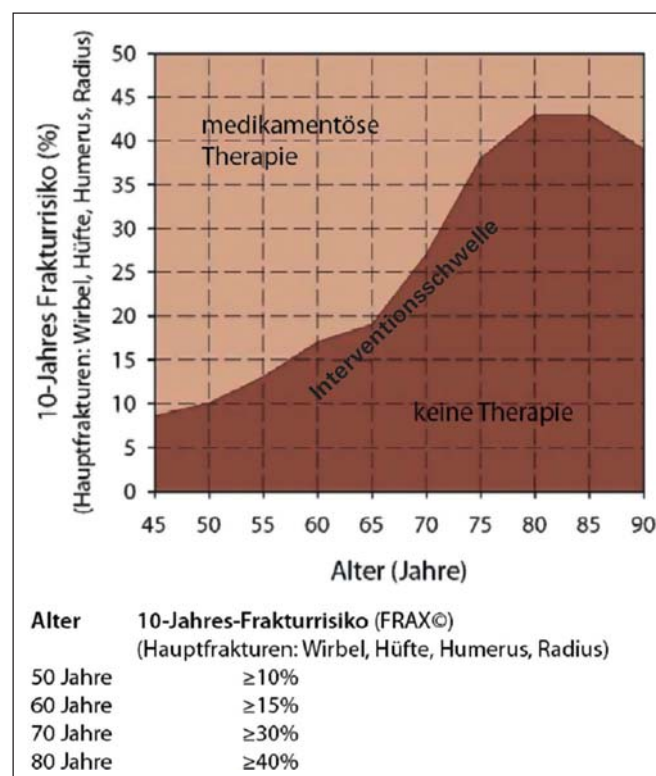
Tabelle 4: Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der postmenopausalen Osteoporose (Empfehlungsgrad A). Empfehlungsgrad A bedeutet, dass für die jeweilige Frakturart mindestens eine Studie vom Evidenzgrad 1a oder mehrere konsistente Studien mit Evidenzgrad 1b vorliegen. Nach [4].

	Wirbelfrakturen	Nichtvertebrale Frakturen	Hüftfrakturen
Alendronat	A	A	A
Ibandronat	A	A#	nae
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Calcitonin	A	nae	nae
Calcitriol	A	nae	nae
Raloxifen/ Bazedoxifen	A	nae	nae
Teriparatid	A	A	nae
Denosumab	A	A	A
HRT	A	A	A

HRT: Hormonersatztherapie; nae: nicht adäquat evaluiert; #: nur in Untergruppen von Patienten (Post-hoc-Analyse)

phosphonate sind zur Senkung des vertebralem Frakturrisikos geeignet. Hingegen wurde der Nachweis der Wirksamkeit für nichtvertebrale und Hüftfrakturen nicht für alle Bisphosphonate erbracht (Tab. 4). Für Denosumab ist die signifikante Senkung des Risikos für osteoporotische Wirbelfrakturen, nichtvertebrale und Hüftfrakturen nachgewiesen. Die Behandlung der schweren Osteoporose mit Parathormon-Analoga bleibt in der Regel dem Spezialisten vorbehalten [4–6].

Eine Therapiekontrolle durch DXA sollte in der Regel nicht vor 2 Jahren erfolgen [4]. Eine Überprüfung der biochemischen

**Abbildung 1:** Interventionsschwelle nach dem 10-Jahres-Frakturrisiko. Die von der SVGO/ASCO vorgeschlagene dynamische Interventionsschwelle basiert auf FRAX® und trägt dem 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur Rechnung. Dieses Modell vermeidet deshalb altersbedingte Über- bzw. Unterbehandlungen. Aus SVGO-Empfehlungen 2010 (Pocket) [4].

Marker des Knochenstoffwechsels wird heute für Routinekontrollen nicht empfohlen. Sie ist hingegen bei konkretem Verdacht auf fehlende Compliance oder Wirksamkeit 3–6 Monate nach Beginn einer antiresorptiven Behandlung angebracht [4].

Weitere Empfehlungen zur Durchführung einer pharmakologischen Intervention sind über www.svggo.ch erhältlich.

Literatur:

1. Schwenkglenks M, Lippuner K, Häuselmann HJ, et al. A model of osteoporosis impact in Switzerland 2000–2020. *Osteoporos Int* 2005; 16: 659–71.
2. Lippuner K. Epidemiologie und Stellenwert der Osteoporose in der Schweiz. *Ther Umsch* 2012; 69: 137–44.
3. Birkhäuser M. Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Teil 1: Erkennung von Risikopatientinnen und nicht hormonelle präventive Massnahmen. *Gynäkologische Endokrinologie* 2013; 11: 129–36.
4. Empfehlungen 2010 der Schweizer Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGGO/ASCO) zur Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. <http://www.svggo.ch>

5. Dachverband Osteologie e.V. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* 2009; 18: 304–28. <http://www.dv-osteologie.org>
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johannson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23–57.
7. Lippuner K, Johannson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women (FRAX® assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland). *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131–40.

8. Leslie WD, Lix LM, Johannson H, et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 2011; 22: 839–84.
9. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al.; Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2395–411.
10. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies

- for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.
11. Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV). <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/201307010000/832.112.31.pdf> [Zugriff: 17.06.2013]
12. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 25–54.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

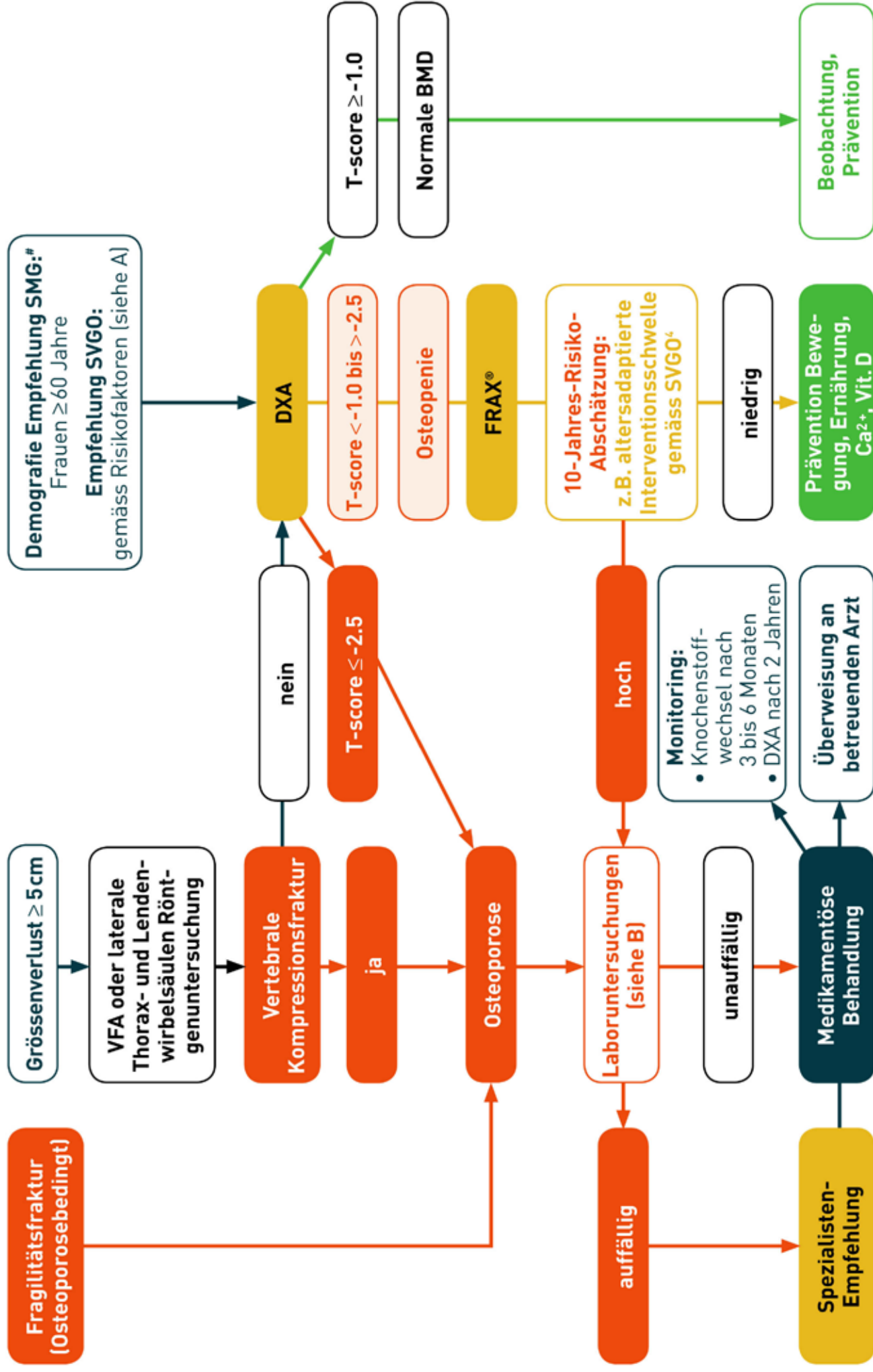
Frauenklinik Inselspital

CH-3010 Bern

Effingerstrasse 102

E-Mail: petra.stute@insel.ch

Prävention einer ersten / weiterer osteoporotischer Frakturen



Aktuelles: Kombinierte hormonale Kontrazeption: Natürliches Östrogen steht im Fokus des Interesses

Lugano – Seit Einführung der Pille in den 1960er-Jahren setzt sie sich aus einem Gestagen und einem synthetischen Östrogen zusammen. In den vergangenen Jahren gelang es, Ethinylestradiol durch Estradiol, das strukturell mit dem endogenen Östrogen identisch ist, zu ersetzen, ohne Einbussen bei der Wirksamkeit oder Zyklusstabilität in Kauf nehmen zu müssen, wie an einem Satellitensymposium von MSD am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) diskutiert wurde.

„Das Gerinnungssystem besteht nicht nur aus pro-koagulatorischen Faktoren, die Natur hat uns auch mit Gerinnungsinhibitoren ausgerüstet“, erklärte **Professor Dr. Dimitrios Tsakiris**, Universitätsspital Basel. Dazu gehören Antithrombin, Protein C und Protein S, die auf verschiedenen Ebenen auf die Gerinnungskaskade einwirken und deren Aktivierung blockieren. Vor allem die Östrogenkomponente Ethinylestradiol, aber auch die Gestagene der kombinierten hormonalen Kontrazeptiva greifen in diese Gerinnungskaskade ein. „Einerseits werden natürliche Bremsmechanismen der Gerinnung aufgehoben, sodass das ganze System sich in Richtung Pro-Koagulation bewegt. Andererseits werden isolierte Gerinnungsfaktoren wie Faktor VII, VIII, II oder Fibrinogen stimuliert“, erklärte der Hämatologe. Dadurch steige das Thrombose-Risiko für Frauen unter kombinierten oralen Kontrazeptiva um das 1–5-Fache [1].

Estradiol ersetzt Ethinylestradiol

„Seit über 50 Jahren, seit Einführung der Pille, ist man eifrig darum bemüht, das Risikoprofil und die Verträglichkeit der Kontrazeptiva zu verbessern“, führte **PD Dr. Petra Stute**, Inselspital Bern, ihr Referat ein. Die ersten Massnahmen waren die Reduktion der Dosis des Ethinylestradiols und die Einführung neuer Gestagene. Die jüngste Veränderung betraf das Ethinylestradiol, das durch das mit dem endogenen Östrogen identische

Estradiol ersetzt wurde. Auf dem Markt gibt es zurzeit zwei Präparate mit Estradiol, Zoely®, ein monophasisches Präparat mit 1,5 mg Estradiol E₂ und 2,5 mg Nomegestrolacetat (NOMAC), und Qlaira®, ein quadriphasisches Präparat, das Estradiol-Valerat und Dienogest enthält.

Im Gegensatz zu Estradiol, das schnell zu Estron umgewandelt wird, ist Ethinylestradiol viel stabiler, dadurch wird eine gute Zyklusstabilität gewährleistet. „Wegen seiner Stabilität löst Ethinylestradiol jedoch viel stärkere hepatische Effekte aus, da es die Leber mehrfach durchläuft, was für verschiedene Proteine Konsequenzen hat. Dazu gehören auch Proteine des Gerinnungssystems“, erklärte Dr. Stute. So wirkt Ethinylestradiol auf bestimmte Leberproteine 500–600× stärker als Estradiol [2]. In Zoely® wird trotz des Estradiols Zyklusstabilität erreicht, da es mit dem Gestagen NOMAC kombiniert worden ist, das mit einer langen Halbwertszeit von etwa 50 Stunden für eine gleichmässige Wirkung im Endometrium sorgt, da es die Estradiol-Spiegel konstant hält und dadurch den Zyklus stabilisiert [3]. Dank dieser langen Halbwertszeit und des 24/4-Schemas muss zu keinem Zeitpunkt des Einnahmezyklus eine zusätzliche Empfängnisverhütung angewendet werden, wenn eine Pilleneinnahme vergessen geht*. Mit einem Pearl-Index von 0,38 besitzt Zoely® mindestens die gleiche kontrazeptive Wirksamkeit wie ein Präparat mit Ethinylestradiol [4].

Gerinnungsfaktoren weniger beeinflusst

„Haben die neuen Präparate mit Estradiol Vorteile im Bezug auf das Thromboserisiko?“, stellte **Professor Dr. Daniel Surbek**, Inselspital Bern, Chairman des Symposiums, die Frage an die beiden Experten. „Zu den Kontrazeptiva mit Estradiol muss gesagt werden, dass bezüglich ihres Thromboserisikos noch keine klinischen Daten zur Verfügung stehen, die müssen wir noch abwarten“, erklärte Prof. Tsakiris. In Studien, die Laborwerte von Kontrazeptiva mit Estradiol mit Präparaten, die Ethinylestradiol enthalten

verglichen, zeigte sich, dass die neuen Produkte die Gerinnungsfaktoren weniger stark beeinflussen [5, 6].

Autorin:

Dr. med. Nadja Pecinska

Literatur:

1. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. Obstet Gynecol 2012; 120: 1239–42.
2. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 511–8.
3. Mueck AO, Sitruk-Ware R. Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception. Steroids 2011; 76: 531–9.
4. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011; 16: 430–43.
5. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol 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.
6. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17β-oestradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. Thromb Haemost 2011; 105: 560–7.

Diese Publikation ist eine Dienstleistung von MSD für Ärzte. Die hier präsentierten Informationen widerspiegeln die unabhängigen Meinungen und Erfahrungen des Autors und nicht unbedingt die von MSD. Alle in dieser Publikation erwähnten Präparate sollten im Einklang mit der vom Hersteller publizierten Fachinformation eingesetzt werden.

Weitere Informationen:

MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werfstrasse 4, CH-6005 Luzern

* Studiendesign der europäischen Zulassungsstudie [4]. Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme, konsultieren Sie bitte die vollständige Fachinformation publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch oder www.swissmedicin.ch).

NEU



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

Zoely® – die Pille mit einer innovativen Hormonkombination.¹

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

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

Referenzen

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

Gekürzte Fachinformation Zoely®

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

Zoely® – Wichtige Sicherheitsinformationen

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



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



Mitteilung der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Es gibt Neuigkeiten bei uns: Seit Juli hat Maya Weder engagiert und zuverlässig die Administration der Schweizerischen Menopausengesellschaft übernommen und wird zukünftig Ihre erste Ansprechpartnerin sein:

Administration SMG

Postfach 754

3076 Worb

Tel.: 031/819 89 71

Fax: 031/819 89 20

E-Mail: administration@meno-pause.ch

Website: www.meno-pause.ch

Ich freue mich, dass wir sie gewinnen konnten, und wünsche ihr weiterhin so viel Engagement und Freude an der Arbeit.

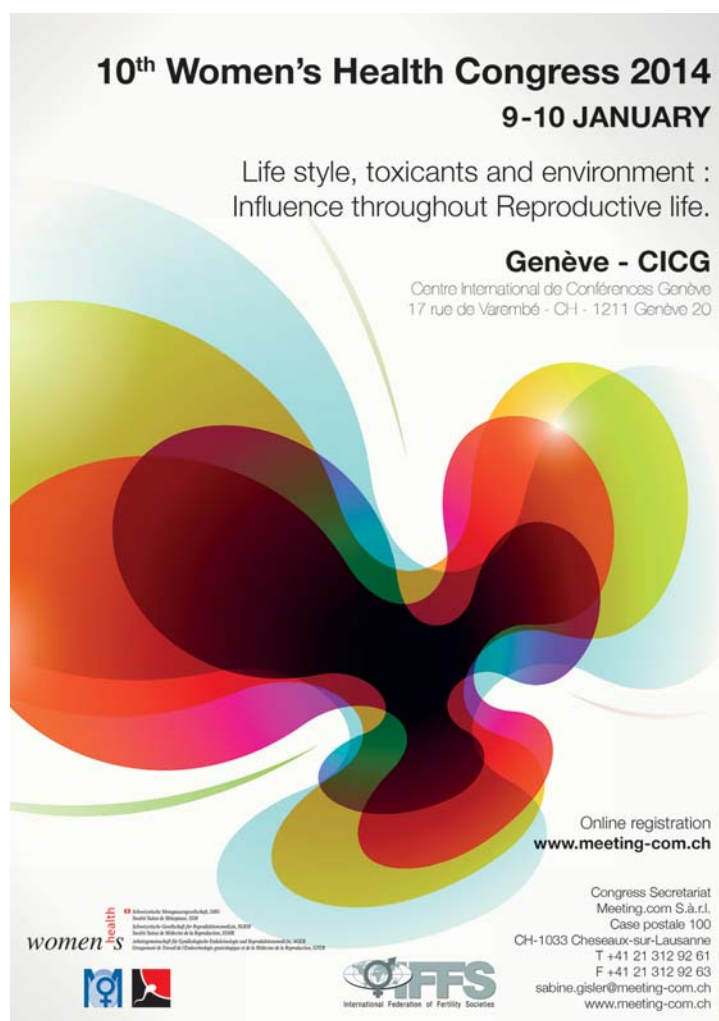
Schon jetzt möchte ich Werbung machen für unseren nächsten Women's Health Kongress im Januar 2014 in Genf, der diesmal zusammen mit der WHO und der International Federation of Fertility Societies (IFFS) stattfinden wird. Kongresssprache wird diesmal ausnahmsweise Englisch sein, eine Reihe internationaler Expertinnen und Experten wird zu Einflüssen von Lifestyle, Giftstoffen und Umweltbedingungen auf unser Leben und unsere Reproduktionsfähigkeit Stellung nehmen. Das endgültige Programm wird demnächst verfügbar sein, es verspricht eine Vielzahl hochinteressanter Themen.

Mit besten Grüßen,

Katharina Schiessl

Präsidentin Schweizerische Menopausengesellschaft

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



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 niedrigstdosiert 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), Ptrend < .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 $\geq$ 0,84 und $\leq$ 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

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



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 anti-inflammatorische 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

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“

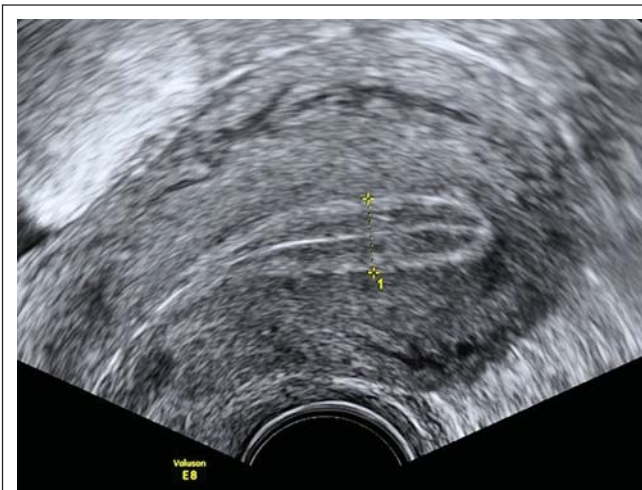


Abbildung 1: Um die Ovulation zeigt sich eine deutliche „triple line“. Das Stratum basale ist echodens und hebt sich sichtlich gegenüber dem Endometrium ab, die zentrale 3. Linie wird durch das Aufeinanderliegen der beiden Schichten des Stratum functionale gebildet (C-Muster nach Lindenberg). Die abgegriffene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

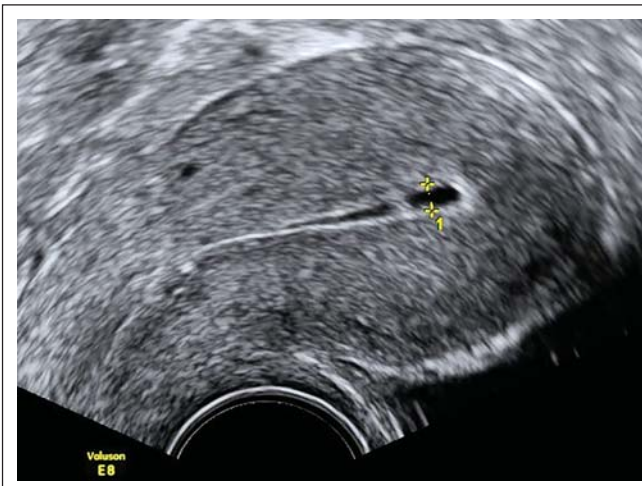


Abbildung 2: Am 2. Zyklustag kann sich manchmal ein echoarmer Streifen im Sinne einer Serometra zeigen (M-Muster nach Lindenberg). Die abgegriffene Strecke ist 3 mm breit.



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.

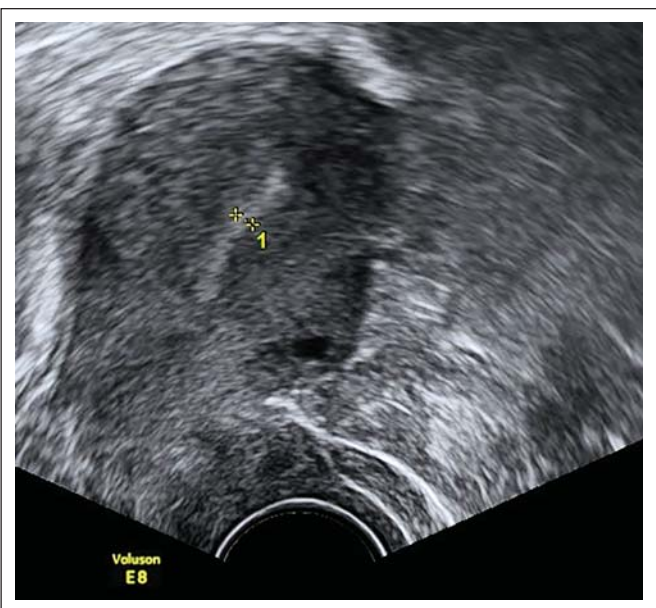


Abbildung 4: Dünnes, diffuses Endometrium mit einer Breite von 2 mm ist der häufigste Befund in den ersten beiden Tagen des Zyklus (A-Muster nach Lindenberg).

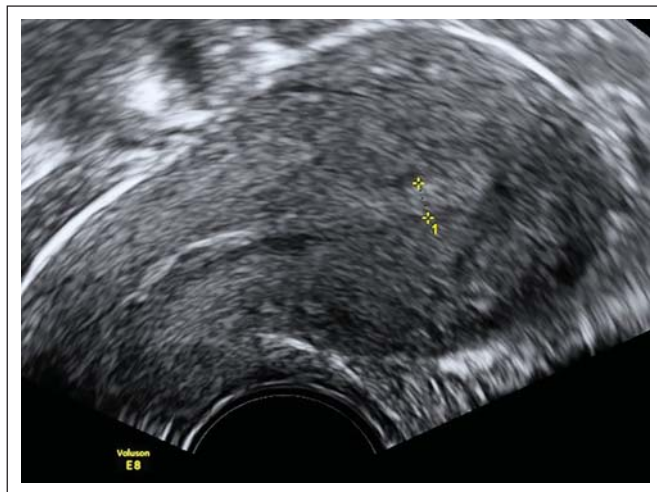


Abbildung 5: Das menstruelle Endometrium muss nicht immer ein dünner Strich sein, eine eher diffuse Zone von 4 mm Breite wie in diesem Bild ist ein häufiger Befund (A-Muster nach Lindenberg).

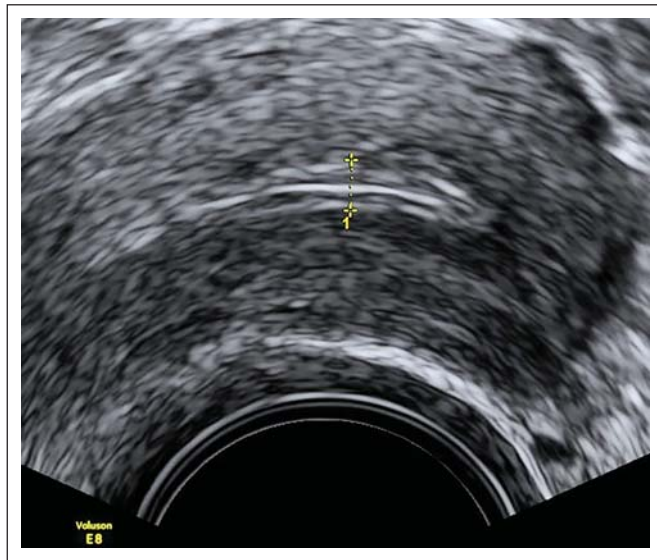


Abbildung 6: Ab dem 5. Zyklustag entsteht aus dem bisher diffusen Bild eine Struktur mit einem markanten Mittellecho (B-Muster nach Lindenberg). Die abgegriffene Strecke ist 3 mm breit.

von einem „A-Muster“ unterschieden wird. Dies wird dann präovulatorisch 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

Calcimagon-D₃ Forte: die Basistherapie bei Osteoporose – Sturz- und Frakturprävention durch Vitamin D nur bei ausreichend hoher Kalzium-Supplementation

Kalzium und Vitamin D sind für die Knochengesundheit und den Frakturschutz vor allem bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose von grosser Bedeutung. Vitamin D alleine gewährleistet keinen Frakturschutz und reduziert auch die Gesamtmortalität nur in Kombination mit Kalzium. Da eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung mit zunehmendem Alter schwierig wird, gilt die Supplementation von Kalzium und Vitamin D als Grundprinzip der Prävention und Therapie der Osteoporose. Um den Bedarf zu decken, empfiehlt die Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) die Zufuhr von mindestens 1000 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D. Mit seiner Zusammensetzung (1000 mg Kalzium/800 IE Vitamin D) sorgt Calcimagon-D₃ Forte diesbezüglich für eine einfache und zuverlässige Versorgung.

Frauen sind von Osteoporose doppelt so häufig betroffen wie Männer. Der Knochensubstanzverlust setzt bei Frauen zunächst als Folge des postmenopausalen Östrogenmangels ein, während spätere Manifestationen der Osteoporose bei beiden Geschlechtern mehrheitlich durch den Alterungsprozess, Grunderkrankungen und den Lebensstil bedingt sind [1]. Weil Östrogen die Knochenbildung fördert und den Knochenabbau hemmt – das Hormon fördert die Proliferation und Aktivität der Osteoblasten und hemmt dieselben Prozesse seitens der Osteoklasten –, verschiebt sich als Folge eines Östrogenmangels das Gleichgewicht des Knochenstoffwechsels in Richtung Resorption [1].

Vorsicht bei Medikamenten, die Osteoporose induzieren

Eine Osteoporose kann auch durch Medikamente ausgelöst oder verstärkt werden, welche den Östrogenspiegel senken, etwa durch Aromatasehemmer, die Drei-

monatsspritze Medroxyprogesteron (Depot) oder Agonisten des Gonadotropin-freisetzenden Hormons (GnRH) [2]. Einen ähnlichen Effekt hat eine lang andauernde bzw. hoch dosierte Behandlung mit Glukokortikoiden. So bewirken Kortisonpräparate, dass knochenabbauende Zellen die Oberhand über knochenbildende Zellen gewinnen [3].

Ein mehr als anderthalbmal so hohes Risiko für Osteoporose, Osteoporosebedingte Frakturen und Mortalität im Alter bringt die frühe Menopause (< 47 Jahre) mit sich, weil der Knochenverlust in diesem Fall über einen längeren Zeitraum akkumuliert [4]. Die prospektive NORA-Studie mit 200.160 postmenopausalen Frauen > 50 Jahre hat ergeben, dass knapp 50 % aller beobachteten Frakturen nicht erst im Stadium der Osteoporose (T-Score > -2,5) auftraten, sondern bereits in deren Vorstufe, der Osteopenie (T-Score -1 bis -2,5) [5]. Dies unterstreicht die Bedeutung eines frühen Beginns bei der Osteoporose-Prävention.

Vitamin D und Kalzium – starke Kombination für starke Knochen

Die Gabe von Kalzium und Vitamin D gilt als Grundprinzip in der Prävention

und Therapie der Osteoporose. Dass die Supplementation von Kalzium plus Vitamin D osteoporotische Frakturen reduziert, Vitamin D alleine aber nicht, ist wissenschaftlich breit belegt [6–8]. Hinzu kommt, dass Vitamin D nur in Kombination mit Kalzium die Gesamtmortalität senkt [9, 10].

Die 2007 in *Lancet* publizierte Metaanalyse von Tang et al. belegt, dass die Kombination Kalzium plus Vitamin D das Frakturrisiko um durchschnittlich 12 %, bei guter Compliance sogar um 24 % senkt [6]. Dabei zeigte sich, dass die fraktursenkende Wirkung von einer genügend hohen Kalzium- und Vitamin-D-Substitution abhängt. 1000 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D gehen aus dieser sowie aus der Metaanalyse von Boonen et al. als die ideale Dosierung hervor [6, 7].

Warum Kalzium-Vitamin-D-Supplementation?

Weil die Ernährung allein nicht ausreicht
Bei älteren Menschen kann der Kalziumbedarf häufig nicht über die Ernährung allein abgedeckt werden: Erstens, weil weniger kalziumreiche Nahrungsmittel

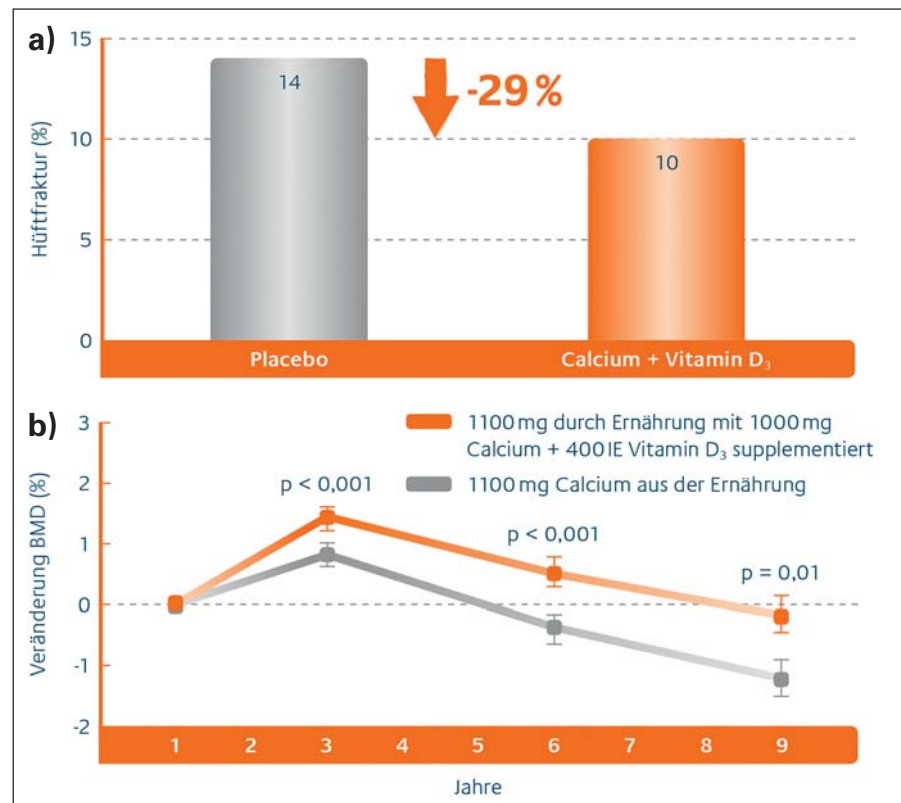


Abbildung 1: Auch bei einer Zufuhr von 1100 mg Kalzium täglich durch die Ernährung haben zusätzliche 1000 mg Kalzium einen signifikanten Einfluss auf die Knochendichte (a) und das Frakturrisiko (b). Mod. nach [13].

eingegenommen werden, und zweitens, weil die Kalzium-Resorption im Darm nachlässt [11]. Die 2013 publizierten Daten aus dem 12-Jahres-Follow-up der Framingham Offspring Study zeigen, dass eine kalziumreiche Ernährung nur bedingt Einfluss auf die Erhöhung der Knochendichte und die Reduktion von Frakturen hat [12]. Milch und Joghurt erhöhten zwar die Knochendichte der Hüfte, nicht aber diejenige der Wirbelsäule [13]. Diese neuen Daten stützen die von Jackson et al. belegte Erkenntnis, dass eine Supplementation von 1000 mg Kalzium pro Tag auch bei einer täglichen Kalzium-Zufuhr von 1100 mg über die Nahrung in einem signifikanten Benefit bezüglich Knochendichte und Frakturrisiko resultiert (Abb. 1) [13].

Weil sie auf Herz und Nieren geprüft ist

Zahlreiche Studien bescheinigen der Kombination Kalzium plus Vitamin D einen neutralen bzw. positiven Effekt auf die kardiovaskuläre Gesundheit [14–16]. Der EFSA-Report vom Juni 2012 bestätigt, dass selbst eine tägliche Gesamtzufuhr von 2500 mg Kalzium weder Herz noch Nieren beeinträchtigt, und zwar auch bei langfristiger Einnahme [17].

Und weil sie einfach ist: Calcimagon-D₃ Forte

Calcimagon-D₃ Forte (1000 mg Kalzium/800 IE Vitamin D) sorgt für eine zuverlässige Versorgung von Osteoporosepa-

tienten mit Kalzium und Vitamin D [18]. Die einmal tägliche Einnahme der empfohlenen Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation trägt zu einer verbesserten Compliance bei und erhöht den Therapieerfolg [6, 19]. Calcimagon-D₃ Forte ist kassenzulässig und zur leichteren Einnahme seit 2012 als kleinere Kautablette erhältlich [18].

Literatur:

1. Kraenzlin ME, Seibel MJ, Meier C. Diagnostik und Therapie der Osteoporose; Teil 1. Schweiz Med Forum 2006; 6: 712–7.
2. Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. Mayo Clin Proc 2011; 86: 338–43; quiz 343.
3. Van Staa TP, Leufkens HF, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporosis Int 2006; 13: 777–87.
4. Svejme O, Ahlberg HG, Nilsson JÅ, et al. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. BJOG 2012; 119: 810–6.
5. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001; 286: 2815–22.
6. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370: 657–66.
7. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1415–23.
8. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major Vitamin D fracture trials in US and Europe. BMJ 2010; 340: b5463 (corrections: BMJ 2011; 343: d5245).

9. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. The Cochrane Library 2011, Issue 8.

10. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2670–81.

11. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Int Med 2000; 132: 345–53.

12. Sahni S, Tucker KL, Kiel DP, et al. Milk and yogurt consumption are linked with higher bone mineral density but not with hip fracture: the Framingham Offspring Study. Arch Osteoporos 2013; 8: 119.

13. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006; 354: 669–83.

14. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risk of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. J Bone Miner Res 2011; 26: 35–41.

15. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Calcium supplements with vitamin D do not increase risk of cardiovascular diseases: results from a randomized controlled trial. Bone 2011; 48: S75–S76.

16. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. Circulation 2007; 115: 846–54.

17. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of calcium. EFSA Journal 2012; 10: 2814.

18. Fachinformation Calcimagon-D₃ Forte®. www.swissmedicinfo.ch

19. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, et al. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. Am J Manag Care 2009; 15: e22–e33.

Weitere Informationen:

Takeda Pharma AG

CH-8808 Pfäffikon

Huobstrasse 16

Internet: www.takeda.ch

152:13-CAL

Impressum

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

Herausgeber und Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Produktion,

Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

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

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

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

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

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

tronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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

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

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

Klimakterium? Natürlich cimifemin®!



Kassenzulässig*

Bei klimakterischen Beschwerden

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

zeller  medical

Der erste RANK-Ligand-Inhibitor
bei postmenopausaler Osteoporose¹



Prolia® – einfach wirksam²⁻⁴
Starke Reduktion des Frakturrisikos²
Wirksam am kortikalen und trabekulären Knochen^{1,5}



Prix Galien
2012

 **prolia®**
denosumab

A FORCE AGAINST FRACTURE

Referenzen: 1. Prolia® Fachinformation, Stand Oktober 2012. 2. Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–765. 3. Brown JP et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153–161. 4. Kendler DL et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning From Alendronate Therapy. *J Bone Min Res* 2010; 25: 72–81. 5. Baron D et al. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48 (4): 677–692.

Kurzfachinformation Prolia® (Denosumab): Mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellter humaner monoklonaler IgG₂-Antikörper. **Indikation:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Verhinderung vertebraler und nichtvertebraler Frakturen. Begleitbehandlung bei Frauen mit Brustkrebs unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern und bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt. **Dosierung/Anwendung:** 60 mg einmal alle 6 Monate, als einzelne subkutane Injektion. Patienten müssen eine ausreichende Kalzium- und Vitamin D-Supplementation erhalten. **Kontraindikationen:** Hypokalzämie. Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Nach Marktzulassung wurde über seltene Fälle von schwerer symptomatischer Hypokalzämie berichtet. Deshalb sollte bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Dialysepflicht oder anderen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypokalzämie der Kalziumspiegel streng überwacht werden. Gelegentlich

wurde über Hautinfektionen (hauptsächlich bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes) berichtet. Sehr selten wurden atypische Femurfrakturen beobachtet. Selten wurde über Osteonekrose im Kieferbereich berichtet, mehrheitlich bei Patienten mit Krebs. Deshalb ist während der Behandlung mit Prolia® auf eine gute Mundhygiene zu achten. Nicht gleichzeitig mit XGEVA® (enthält ebenfalls Denosumab) anwenden. Patienten mit seltener hereditärer Fructoseintoleranz sollten Prolia® nicht anwenden. **Interaktionen:** keine bekannt. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufig: Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischias, Katarakt (bei Patienten mit Prostatakrebs unter Hormonablation), Hautausschlag, Gliederschmerzen, Verstopfung. **Packungen:** Einzelpackungen à 1 Fertigspritze mit 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. **Verkaufskategorie:** B. **Zulassungsinhaberin:** Amgen Switzerland AG, Zug. DMB-CHE-AMG-096-2013- March-P

AMGEN®

AMGEN Switzerland AG
Dammstrasse 21
CH-6301 Zug



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3-5
3053 Münchenbuchsee

©2013 AMGEN, Zug, Switzerland.
Alle Rechte vorbehalten.