

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt?

M. Birkhäuser, P. Hadji, B. Imthurn, et al.;
Zürcher Gesprächskreis

Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption. 48. Arbeitstreffen des Zürcher Gesprächskreises April 2012

M. Birkhäuser, P. Hadji, A. O. Mück, et al.;
Zürcher Gesprächskreis

RUBRIKEN

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

News-Screen

First to know

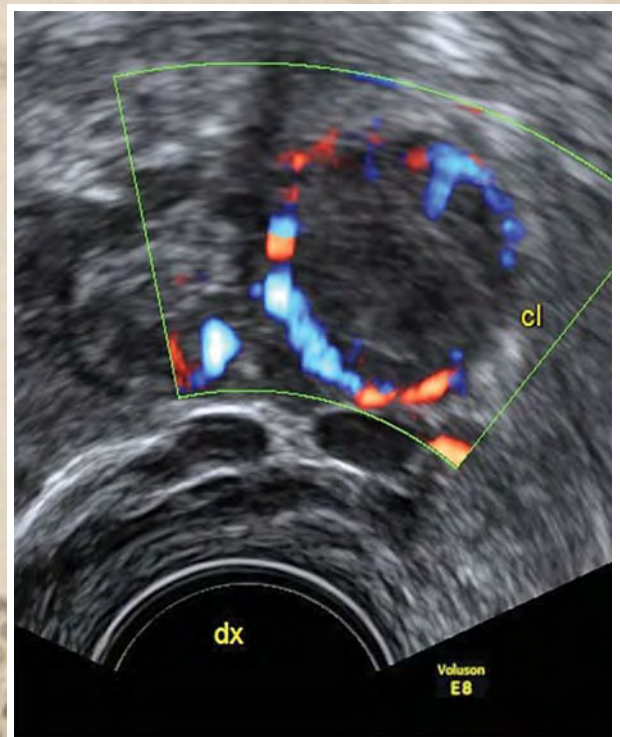
Aktuelles

Für Sie gelesen

Buchbesprechung

Medizintechnik-News

Pharma-News



**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopausegesellschaft**

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the



Für die wichtigsten Momente im Leben...



Inhalt

Editorial	5
F. Fischl	
DIAGNOSTIK & THERAPIE	
10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt?	6
M. Birkhäuser, P. Hadji, B. Imthurn, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt; Zürcher Gesprächskreis	
Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption	20
48. Arbeitstreffen des Zürcher Gesprächskreises April 2012	
M. Birkhäuser, P. Hadji, A. O. Mück, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt; Zürcher Gesprächskreis	
RUBRIKEN	
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall	24
C. Brezinka	
News-Screen Menopause	28
P. Frigo	
First to know	30
P. Stute	
Aktuelles	32
Für Sie gelesen	34
Terminkalender	35
Buchbesprechung	36
Medizintechnik-News	37
Pharma-News	38
Impressum	38

Titelbild: Ein unspektakuläres Corpus luteum wird durch den „ring of fire“ im Farbdoppler zu einer markanten Struktur und einer einfachen Diagnose. Abb. 1b aus C. Brezinka: Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall; S. 24.

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

Herausgeber:

F. Fischl u. H. Kölbl, Wien (Editors in Chief)
P. Stute, Bern

Editorial Board:

D. Bettelheim, Wien	A. D. Ebert, Berlin	S. Ginter, Luxemburg	M. Metka, Wien	H. R. Tinneberg, Gießen
J. Bitzer, Basel	D. Foth, Köln	J. C. Huber, Wien	A. O. Mück, Tübingen	K. Walch, Wien
C. Dadak, Wien	G. Freude, Wien	J. Keckstein, Villach	W. Rossmanith, Karlsruhe	R. Wenzl, Wien
Ch. De Geyter, Basel	L. K. Fuith, Eisenstadt			

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

femibion®

Vom Kinderwunsch bis
zum Ende der Stillzeit

Ukr. 1
in Österreich* und Europa**!



einzigartig mit dem
Wirkstoff Metafolin®



+ Metafolin®

Ab Kinderwunsch



+ 200 mg DHA

Bis zum Ende der Stillzeit

Jetzt auch in
der praktischen
3-Monats-
packung!

* IMS Data MAT 12/2012, Austria
 ** IMS Data MAT 12/2012, Europe

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

Editorial

Liebe Leserinnen, liebe Leser!

Die Zeit vergeht so schnell und schon halten Sie bereits die letzte Ausgabe des *Journals für Gynäkologische Endokrinologie* in diesem Jahr in Ihren Händen. Auch zum Jahresende gibt es wieder interessante Artikel sowohl die Kontrazeption als auch die Hormonersatztherapie betreffend. Gerade diese beiden Themenkreise sind sehr wichtig, denn das Wissen über die Wirkmechanismen der Hormone wird immer größer, ebenso über mögliche Zusammenhänge mit der Entstehung von Krebs. Um eine möglichst effektive Therapie mit möglichst geringen Nebenwirkungen und Risiken zu erzielen, ist eine intensive Auseinandersetzung mit diesen Themen nötig. Diese beiden Beiträge sollen Ihnen dabei helfen.

Die aktuellen Empfehlungen zur hormonellen Kontrazeption des 48. Arbeitstreffens des Zürcher Gesprächskreises vom April 2012 setzen sich in sehr ausführlicher Weise mit den verschiedenen hormonellen Kontrazeptiva, deren Nebenwirkungen und Risiken, aber auch mit den positiven Effekten neben der Verhütung auseinander. Es wird dabei auf die Hormonsubstanzen wie Ethinyl-estradiol, Estradiolvaleriat und Estradiol in den verschiedenen Verabreichungsformen sowie auf die verschiedensten Gestagene der Kombinationspräparate eingegangen. Neben der Erhebung von Risikofaktoren durch genaue Anamnesen wird auf die Nebenwirkungen, bedingt durch Östrogene wie auch Gestagene, genau hingewiesen, ebenso werden pharmakologische Interaktionen mit anderen Medikamenten beleuchtet. Es wird auch auf die so genannten „Life-style“-Faktoren, wie Rauchen, Alkohol, Übergewicht etc., in Zusammenhang mit hormonellen Kontrazeptiva eingegangen. Die Arbeitsgruppe, die sich regelmäßig zur Evaluierung der neuesten Daten betreffend der hormonellen Kontrazeption trifft, nimmt sehr klar und deutlich zu den Vor- und Nachteilen Stellung und gibt damit den Kolleginnen und Kollegen eine sehr gute Hilfestellung bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva.

Nach 10 Jahren WHI setzt sich der Zürcher Gesprächskreis nun auch mit der modernen Hormonersatztherapie auseinander, speziell mit der Fragestellung, was wir nach 10 Jahren Women's Health Initiative aus den zahlreichen Studien und Untersuchungen gelernt haben.

Die Erstpublikation der WHI-Studie – die praktisch ein völlig anderes Kollektiv von Frauen in die Hormonersatztherapie eingeschlossen hatte, als in Europa als Therapieklientel behandelt wird und wurde – hatte dazu geführt, dass ein Großteil von Frauen, die eine Behandlung benötigt hätten, von diesen Therapien in den folgenden Jahren ausgeschlossen wurde. Erst die zunehmend kritische Betrachtung der Daten sowie die spezielle Auswertung und Betrachtung von diversen Einzelergebnissen führte in den letzten Jahren zunehmend zu einem Umdenken und damit zu einem differenzierten, ausgewogeneren Therapievorgehen.

Die Autoren des Gesprächskreises, alle international anerkannte Endokrinologen, setzen sich sehr ausführlich mit den Vor- und Nachteilen einer Hormonersatztherapie, aber auch ihren Risiken auseinander. Sie geben Empfehlungen über die Durchführung einer HRT, einschließlich der Dauer, Sicherheit und Verabreichungsform. Durch die klaren Aussagen und Stellungnahmen erleichtern sie den Kolleginnen und Kollegen, ihren Patienten, die eine HRT benötigen, diese auch zu ermöglichen, ohne falsche Ängste und Erwartungen zu erwecken.

News-Screens, Pharma-News und vieles mehr runden das Journal in gewohnter Weise ab. In diesem Sinne wünsche ich Ihnen eine anregende und interessante Lektüre sowie alles Gute für die bevorstehenden Feiertage und ein herzliches Prosit 2014!

Ihr

Franz Fischl,
Herausgeber



10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt?

M. Birkhäuser¹, P. Hadji², B. Imthurn³, A. O. Mueck⁴, J. Neulen⁵, C. Thaler⁶, I. Wiegratz⁷, L. Wildt⁸; Zürcher Gesprächskreis

Kurzfassung: Bis 2002 galten die Östrogen-Ersatztherapie (ERT) und die kombinierte Östrogen-Gestagen-Ersatztherapie (oder Hormonersatztherapie [HRT]) als sicher und zuverlässig. Nach allen damaligen Daten aus soliden Beobachtungsstudien wie der Nurses' Health Study überwog der Nutzen einer ERT/HRT deren Risiken. Dann löste die Erstpublikation zur Women's Health Initiative zu Unrecht eine panikartige Angst vor jeglicher Hormoneinnahme aus. Die vorliegende Stellungnahme fasst den heutigen evidenzbasierten Wissensstand zu Nutzen und Risiken einer HRT (inklusive Tibolon) und von SERMs 10 Jahre nach der ersten WHI-Publikation zusammen. Sie kommt zum Schluss, dass innerhalb des „günstigen Fensters“ der Nutzen signifikant über die Risiken überwiegt.

Schlüsselwörter: Menopause, klimakterisches Syndrom, Osteoporose, Östrogene, Hormonersatztherapie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Brustkrebs

Abstract: 10 Years Women's Health Initiative: Lessons Learned. Until 2002, estrogen replacement therapy (ERT) and estrogen + progestin replacement therapy (HRT) have been considered to be reliable and safe. All data then available came mostly from big and solid observational trials such as the Nurses' Health Study and pointed to the conclusion that the benefits outweigh the risks. Then, the first publication coming from the Women's Health Initiative Trial

(WHI), an RCT, provoked wrongfully a panic-stricken fear of nearly any postmenopausal hormone intake.

The present position paper reviews the actual evidence-based state of knowledge about the risks and benefits of ERT/HRT (including tibolone) and of SERMs 10 years after the first publications from the WHI. It concludes that, within the so-called "window of opportunity", the benefits of ERT/HRT are significantly higher than the risks. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (4): 6–19.**

Key words: menopause, climacteric syndrome, osteoporosis, estrogens, hormone replacement therapy, cardiovascular diseases, breast cancer

■ Einleitung

Bei der Erstpublikation der WHI-Studie wurde nicht berücksichtigt, dass die WHI ältere und weitgehend asymptomatische Frauen (ohne Hitzewallungen) rekrutiert hatte, die bei der Randomisierung mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren mehr als 10 Jahre postmenopausal waren und zu einem hohen Prozentsatz Risikofaktoren wie Adipositas (mittlerer BMI: 28,5 kg/m²), arterielle Hypertonie (bei 34 %) oder behandlungsbedürftige Dyslipidämie (bei 12,5 %) aufwiesen. Frauen in der WHI-Studie hatten eine hohe Morbidität hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Geplant war also konkret, den Nutzen einer ERT/HRT bei bestehender Krankheit zu untersuchen, und nicht, den primär prophylaktischen Wert einer ERT/HRT vor der Entwicklung solcher Krankheiten zu ermitteln, wie dies fälschlicherweise suggeriert wurde.

Obwohl die WHI-Daten zu Nutzen und Risiken der HRT nicht unkritisch auf die jüngeren und meist gesunden peri- und frühpostmenopausalen Frauen in der täglichen Praxis hätten übertragen werden dürfen, wurden in der Folge deswegen zahlreiche Patientinnen von dieser wirksamsten Behandlung des klimakterischen Syndroms ausgeschlossen. Wie 2013 von Sarrel et al. [1] errechnet wurde, führte in den USA dieser Ausschluss

von einer Östrogengabe zwischen 2002 und 2011 zu einer vermeidbaren zusätzlichen Mortalität von 40.292–48.835 Frauen zwischen 50 und 59 Jahren.

■ Klimakterische Beschwerden

Vasomotorische und psychische Symptome

Ein Östrogendefizit löst bei bis zu 80 % aller Frauen vegetative Symptome aus, doch schwankt die Inzidenz je nach den kulturellen Voraussetzungen stark [2–4]. Die Wahrnehmung der Menopause und ihre Bedeutung für die empfundene Lebensqualität sind abhängig von Kulturkreis und Lebensumständen [3, 5–10]. Nicht alle Beschwerden sind behandlungsbedürftig. Zum klimakterischen Syndrom gehören die in westlichen Ländern dominierenden vasomotorischen Symptome und Schlafstörungen, psychische Symptome, diffuse Rücken-, Gelenk- und Muskelschmerzen, urogenitale Beschwerden und Sexualstörungen.

Hormontherapie

Die effiziente Behandlung des klimakterischen Syndroms besteht in einer adäquaten Hormonersatztherapie (HRT). Neben den vasomotorischen Beschwerden können auch andere Symptome wie Schlafstörungen, Antriebslosigkeit, depressive Verstimmung und Libidoverlust durch eine HRT signifikant gebessert werden.

In den meisten Fällen sind bei vasomotorischen Beschwerden bereits niedrige Östrogendosierungen ausreichend [2, 11–13]. Seit Kurzem steht neben der niedrig dosierten HRT (1 mg Östradiol/Tag) auch ein Präparat zur ultraniedrigen HRT (0,5 mg Östradiol/Tag) zur Verfügung [12, 14, 15] (in Deutschland noch nicht im Handel). Zurzeit gibt es keine prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu den Langzeitriskien einer niedrig und ultraniedrig dosierten HRT, doch kann davon ausgegangen werden, dass diese eher seltener als bei den früher üblichen höheren Dosierungen sind. Andererseits ist bei einer

Eingelangt am 16. Juni 2013; angenommen am 19. Juni 2013

¹Prof. emeritus für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universität Bern; aus der ²Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktion und Osteologie, Philipps-Universität Marburg; ³Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, UniversitätsSpital Zürich; ⁴Univ.-Frauenklinik Tübingen; ⁵Frauenklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Uniklinik RWTH Aachen; ⁶Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ludwig-Maximilians-Universität München – Großhadern; ⁷Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, J.-W.-Goethe-Universität, Frankfurt am Main; ⁸Univ.-Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser, CH-4052 Basel, Gartenstrasse 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

ultraniedrig dosierten HRT bei der Osteoporoseprävention der Prozentsatz an Therapieversagern höher als bei der klassischen HRT (s. unten).

Tibolon

Tibolon vermindert postmenopausale vasomotorische Symptome signifikant und verbessert gleichzeitig die urogenitale Atrophie [16–18].

Phyto-Östrogene

Pflanzenextrakte können milde klimakterische Symptome abschwächen [12, 19–26]. Es ist jedoch nicht eindeutig, ob diese Therapieformen einer Placebobehandlung überlegen sind. Auch darf nicht von einem Präparat einer bestimmten Pflanze auf ein anderes geschlossen werden.

Cimicifuga racemosa

Für eine Wirksamkeit bei schweren vasomotorischen Symptomen liegt keine klinische Evidenz vor [21, 25]. Bestimmte Cimicifuga-Präparate besitzen im Vergleich zu Placebo in 2 von 7 Studien eine schwach signifikante Wirkung auf leichte bis mittelschwere Hitzewallungen [27, 28]. Die mit einem spezifischen Extrakt ermittelten günstigen Resultate dürfen nicht auf andere Präparate übertragen werden.

SSRI/SNRI

Psychotrope Substanzen, vor allem die selektiven Serotonin- bzw. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI/SNRI), können unter besonderen Bedingungen als Alternative zur HRT angewendet werden. Sie eignen sich insbesondere für Frauen mit Status nach hormonsensiblen Brustkrebs, wo Östrogene nicht eingesetzt werden sollen. In ihrer Effektivität sind SSRIs in einigen Studien signifikant besser als Placebo, jedoch bleiben sie Östrogenen unterlegen [19, 22, 26, 29–32]. Erhebliche psychische und somatische Nebenwirkungen schränken ihre Anwendbarkeit weiter ein. Außerdem muss nach Brustkrebs bei einer adjuvanten Chemotherapie besondere Vorsicht hinsichtlich der Tamoxifenanwendung bedacht werden, da die Wirksamkeit von Tamoxifen durch eine hepatische Enzyminduktion reduziert werden kann. Zum gleichzeitigen Einsatz mit Tamoxifen können z. B. Citalopram, Venlafaxin und Sertralin kommen. Nicht angewendet werden sollten zusammen mit Tamoxifen Fluoxetin und Paroxetin, das in den USA vor Kurzem als einziger SSRI zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen zugelassen worden ist.

Gabapentin

Gabapentin ist ein Gamma-Aminobuttersäure-Analogon und als zentral wirksames Antiepileptikum sowie zur Behandlung peripherer Neuropathien nach Herpes zoster zugelassen. Gabapentin senkt im Vergleich zu Placebo die Frequenz und die Intensität von Wallungen signifikant, löst aber bei jeder 4. Patientin schwere zentralnervöse Nebenwirkungen aus [31, 33].

Traditionelle Chinesische Medizin (TCM; in Europa vor allem Akupunktur und chinesische Kräuter; Theorie: [34, 35])

Die publizierten Resultate sind widersprüchlich, doch fanden 3 neuere, randomisierte placebokontrollierte Studien, in denen fachgerechte Akupunktur mit Sham-Akupunktur verglichen wurde, dass die Verum-Akupunktur die Frequenz von Wallungen und den globalen Schweregrad von menopausalen Symptomen

um 60–95 % reduzierte und damit der Sham-Akupunktur signifikant überlegen war [36–38].

Angstzustände und depressives Zustandsbild, Menopause und Stimmungslage

Depressionen treten bei Frauen häufiger als bei Männern auf [39]. Die Peri- und die frühe Postmenopause stellen durch ihre endokrine Instabilität [40–43] ein „Fenster der erhöhten Verletzlichkeit“ für depressive Störungen dar, was vor allem bei durch Risikofaktoren vorbelasteten oder entsprechend veranlagten Frauen vermehrt depressive Episoden und Angstsymptome auslöst. Zu den Risikofaktoren gehören depressive Episoden oder ein prämenstruelles Syndrom in der persönlichen Anamnese, eine negative Einstellung zur Menopause, klimakterische Beschwerden (vor allem Hitzewallungen und Schlafstörungen) [44, 45] und psychosoziale Stressoren wie Partner- oder Familienprobleme, Stellenlosigkeit oder Schwierigkeiten am Arbeitsplatz, Verlust einer nahestehenden Person, Krankheit oder ökonomische Probleme [46–53]. Bei Frauen mit vorzeitiger Menopause ist das Risiko für depressive Symptome und Angstzustände signifikant erhöht [54].

Wirkung von Östrogenen

Angstzustände und depressive Symptome treten vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden auf [44]. Bei postmenopausalen Frauen mit depressivem Zustandsbild wurde eine Korrelation zwischen niedrigen Östradiolwerten und depressiver Symptomatik gefunden [55]. Bereits eine ältere Metaanalyse zeigte, dass eine Östrogenbehandlung bei milderer Formen mit depressiver Verstimmung zu einem Rückgang der Symptomatik führt [56]. Drei spätere RCTs bei perimenopausalen Frauen mit depressiver Verstimmung wiesen für perorales Östradiol eine signifikante antidepressive Wirkung nach [57–59]. Auch unter transdermaler sequenziell-kombinierter Gabe von Östradiol + NETA gingen sowohl depressive als auch angstbetonte Symptome signifikant ($p < 0,001$) zurück [60]. Eine ERT bessert depressive Störungen und Angstzustände vor allem bei Vorliegen von vasomotorischen Symptomen [45, 61] und bei Frauen mit früher bilateraler Oophorektomie signifikant [54]. Bei beidseits ovariectomierten Frauen senkt eine Östrogen-Androgen-Kombination depressive Symptome im Vergleich zu Östradiol allein zusätzlich [62].

Bestimmte Gestagene können die günstige, mental-tonisierende Wirkung der Östrogene aufheben [63–66]. Dagegen scheinen Progesteron [67] und Dydrogesteron [55, 57] die Stimmungslage nicht negativ zu beeinflussen.

Kombination mit SSRIs

Östrogene erhöhen bei perimenopausalen Frauen mit vasomotorischen Symptomen synergistisch die Wirkung bestimmter Antidepressiva, vor allem der SSRIs [68–72]. Der Therapieerfolg des SSRI Sertralin korreliert signifikant mit den endogenen Östradiolspiegeln ($p = 0,010$) [73].

Spätere Postmenopause

Auch wenn es bei Patientinnen mit Hitzewallungen noch zu einer Abnahme der depressiven Symptome kommt [74, 75], besitzen Östrogene bei postmenopausalen Frauen ohne Hitzewallungen jenseits des „Fensters der erhöhten Vulnerabilität“ auf depressive Symptome keine präventive oder therapeutische

Wirkung mehr. Prognostisch entscheidend ist das Vorliegen von vasomotorischen Beschwerden.

Depressive Störungen sollten in der Perimenopause bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden primär mit Östrogenen, in der Postmenopause mit Antidepressiva behandelt werden. Uni- und bipolare Depressionen, Fälle mit Suizidalität und depressive Störungen, die auf Östrogene nicht oder nicht ausreichend ansprechen, sollten einem Psychiater überwiesen werden.

Urogenitaler Trakt

Ein Östrogendefizit führt zu atrophischen Veränderungen des urogenitalen Traktes [76]. Die Atrophie selbst und weitere Symptome (vulvovaginale Symptome, Dyspareunie, Kolpitis, Blasenentzündungen) werden durch eine orale oder topische Östrogentherapie gebessert [76]. Bei hohen lokal-vaginalen Östrogendosierungen sind systemische Effekte zu erwarten. Assoziierte Miktionsprobleme können durch eine Östrogen-gabe vermindert werden. Jedoch fehlen hierzu eindeutige Untersuchungsdaten [77, 78].

Andererseits gibt es vereinzelte Berichte, die auf eine Verschlechterung von Inkontinenzproblemen unter einer Östrogenbehandlung hinweisen [76, 79, 80]. Zur Behandlung der urogenitalen Atrophie ist eine lokale Behandlung mit Östriol oder mit niedrigst dosiertem, vaginal verabreichtem Östradiol (Vagifem 25 µg und 10 µg) der systemischen HRT überlegen. Die Gabe einer zusätzlichen Gestagenkomponente ist hier nicht notwendig [81, 82].

Sexualität

Die Sexualität wird durch das Älterwerden und durch die Menopause beeinträchtigt. Rund 30 % der 35–69-jährigen Frauen geben ein oder mehrere definierte Symptome einer sexuellen Dysfunktion an (Libidoabnahme, Erregungsstörung, Orgasmusstörung, Schmerzen bei sexueller Aktivität). Die Abnahme der Libido an sich muss aber die sexuelle Zufriedenheit nicht beeinträchtigen. Deshalb wird mit Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) eine Libidostörung bezeichnet, die für die betroffene Frau ein persönliches Leiden verursacht.

Nach chirurgischer Menopause geben mit 36 % signifikant mehr Frauen eine erniedrigte Libido an als nach spontaner Menopause, aber nur 26 % erwähnen eine HSDD. Die endogenen Östradiolkonzentrationen korrelieren bei sexuell aktiven menopausalen Frauen mit der sexuellen Zufriedenheit [83, 84]. Entscheidender für ein gutes Sexualleben sind jedoch ein gutes psychisches Gleichgewicht und eine harmonische Partnerschaft.

HRT

Beobachtungsstudien belegen, dass sich die sexuelle Zufriedenheit unter einer HRT verbessert [17, 85–87]. Dies konnte auch bei einem späten HRT-Beginn beobachtet werden [75]. Eine HRT ist zur Behebung der HSDD oder einer Dyspareunie bei vaginaler Atrophie meist ausreichend, gelegentlich ist eine zusätzliche vaginale Östrogengabe notwendig.

Tibolon

Tibolon ist hinsichtlich seiner anregenden Wirkung auf die Libido einer Behandlung mit Östradiol + NETA signifikant überlegen [17, 85, 86, 88–90].

Testosterontherapie

Eine Testosterontherapie ist nur bei einem nachgewiesenen Androgenmangel sinnvoll [91, 92], wie er z. B. nach beidseitiger Ovariectomie oder aber auch bereits nach Hysterektomie mit Erhaltung der Ovarien eintritt [93]. Die Wirkung von so genannten „natürlichen“ („bioidentical“) Substanzen ist nicht belegt.

Haut, Muskeln, Gelenke und Bandscheiben

Östrogene besitzen positive Effekte auf Haut, Schleimhäute (Mund, Nase, Augen, Vagina), Gelenke und Muskeln [8]. Sie induzieren eine ausreichende Flüssigkeitseinlagerung und -sekretion. Ebenso wird die Produktion von Gelenkflüssigkeit aufrechterhalten [94–97]. Allerdings können Östrogene die schädigende Wirkung einer exzessiven UV-Bestrahlung auf die Haut nicht kompensieren [98, 99].

Die Bandscheiben nehmen innerhalb der ersten 5–10 Jahre nach der Menopause progressiv an Höhe ab. Bei Frauen unter HRT fällt diese Verschmälerung signifikant geringer aus [100–102]. Dadurch könnte das Risiko für vertebrale Frakturen zusätzlich gesenkt werden [102].

Lebensqualität

Frauen mit vasomotorischen Beschwerden weisen meist eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität auf [103, 104]. Beobachtungsstudien belegen, dass sich diese Beschwerden bei Frauen mit klimakterischem Syndrom zusammen mit dem allgemeinen Gesundheitszustand unter einer HRT verbessern [105–109]. Perorale und transdermale HRT sind dabei gleich wirksam [110]. Bereits eine niedrig dosierte HRT kann ausreichend sein [111].

Bei Frauen ohne klimakterische Symptome bringt eine HRT keine Verbesserung der Lebensqualität [105, 112, 113]. Die WISDOM-Studie [75] und eine finnische Studie [114] zeigen beide, dass sich die Lebensqualität bei symptomatischen Frauen auch noch im höheren Alter durch eine HRT verbessern lässt.

■ Osteoporose

Ein Östrogenmangel verursacht einen beschleunigten Knochenabbau und erhöht das Frakturrisiko.

HRT

Eine adäquate HRT oder ERT verhilft auch bei Frauen ohne erhöhtes Frakturrisiko diese Folgen des postmenopausalen Östrogenabfalls und vermindert das Risiko für vertebrale Frakturen, Schenkelhalsfrakturen und das totale Frakturrisiko signifikant um 30–40 % [115]. Das relative Risiko für Frakturen an allen Skelettlokalisationen liegt unter einer Kombination von CEE/MPA bei 0,76 (95%-CI: 0,69–0,83), unter einer Monotherapie mit CEE bei 0,70 (95%-CI: 0,63–0,79). Die osteoprotektive Östrogenwirkung verzögert das Erreichen der Frakturschwelle, sodass eine ERT/HRT in der Peri- und der frühen Postmenopause die Methode der Wahl zur primären Osteoporoseprävention ist. Zwischen 50 und 59 Jahren ist eine HRT bei Frauen mit niedrigem Risiko zum Schutz vor osteoporotischen Frakturen wirksam, sicher und kosteneffektiv [115–117].

Auch wenn direkte Vergleichsstudien zur Reduktion des Frakturrisikos fehlen, gibt es keine Evidenz dafür, dass Bisphosphonate oder eine Behandlung mit anderen nichthormonalen

antiresorptiven Substanzen einer ERT/HRT hinsichtlich Wirksamkeit und Risikoprofil überlegen sein könnten. Es stellt sich somit die Frage, ob zukünftig wieder eine HRT in Risikosituationen zur Prävention einer Osteoporose eingesetzt werden kann, auch wenn keine direkten Östrogenmangelsymptome vorliegen, wie dies von der Internationalen Menopausengesellschaft (IMS) in ihren Guidelines von 2013 für die Gruppe der früh-postmenopausalen Frauen innerhalb des „günstigen Fensters“ (Alter < 60 Jahre, Zeitabstand von der Menopause bis zu 10 Jahre; s. unten) postuliert wird [118].

Niedrig und sehr niedrig dosierte Präparate wirken im Mittel günstig auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte [119], jedoch steigt mit der Reduktion der Östrogendosis auch der Prozentsatz an Therapieversagern an. Dieser lag in einer Studie bezogen auf die BMD an der LWS unter 0,5 mg Östradiol (E_2) bei 13 %, unter 1 mg E_2 + 0,25 mg NETA bei 8 %, unter 1 mg E_2 + 0,5 mg NETA bei 3 % und unter 2 mg E_2 + 1 mg NETA bei 5 % [120], sodass bei niedrig und ultraniedrig dosierter Östrogengabe nach rund 3 Monaten eine Therapiekontrolle mittels biochemischer Knochenmarker und nach 2 Jahren durch eine Osteodensitometrie unerlässlich ist, wenn eine Frakturprävention beabsichtigt ist. Prospektive, randomisierte Studien zur Senkung des Frakturrisikos unter niedrig und sehr niedrig dosierter Hormongabe fehlen derzeit.

Tibolon

Tibolon vermindert den postmenopausalen Knochenverlust [121, 122]. Unter Tibolon (1,25 mg/Tag) resultierte nach einer mittleren Behandlungsdauer von 34 Monaten ein signifikant vermindertes Risiko für vertebrale Frakturen (RR 0,55; 95%-CI: 0,41–0,74; $p < 0,001$) und für nichtvertebrale Frakturen (RR 0,74; 95%-CI: 0,58–0,93; $p = 0,01$) [123].

SERMs

Moderne SERMs wie Raloxifen und Bazedoxifen vermindern bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Risiko die Inzidenz von vertebralen Frakturen [121, 124–127]. In der Gesamtpopulation von CORE hatte Raloxifen keine Wirkung auf die Inzidenz von nichtvertebralen Frakturen [127]. Eine Senkung des nichtvertebralen Frakturrisikos und der Schenkelhalsfrakturen konnte nur in *Post-hoc*-Analysen bei Frauen mit vorbestehenden Wirbelkörperfrakturen gesichert werden [127, 128].

In der Schweiz sind Raloxifen und Bazedoxifen bereits bei Frauen mit Osteopenie zur Primärprophylaxe zugelassen (Bedingungen siehe Fachinformationen).

Ein wichtiger zusätzlicher Nutzen von SERMs ist die Verminderung des Risikos für invasiven östrogenrezeptorpositiven Brustkrebs [125, 129–131]. In den USA ist Raloxifen seit 2007 bei Frauen mit erhöhtem Risiko bzw. Osteoporose zur Prävention von Brustkrebs zugelassen.

Hitzewallungen werden durch Raloxifen und Bazedoxifen ungünstig beeinflusst. Unter diesem Aspekt bietet die Kombination von Bazedoxifen mit konjugierten Östrogenen möglicherweise einen Ausweg.

Alternativen

Bei älteren Frauen mit manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung essenziell, z. B. mit Bisphosphonaten, SERMs

(s. oben), Strontiumranelat (in der Schweiz nicht zugelassen) und in schweren Fällen mit Teriparatid. Die Effekte dieser Substanzen sind jedoch nur bis maximal 10 Jahre bekannt, wogegen für eine Hormongabe Daten bis zu 20 Jahren vorliegen.

Allgemeine Osteoporoseprävention (auch ohne Abklärung zu empfehlen)

Körperliche Aktivität und ausreichende Supplementation mit Vitamin D (800–2000 IE/Tag, bei älteren Menschen bis 2000 IE/Tag, 25(OH)D-Werte oberhalb des optimalen Serumspiegels von 75 nmol/l bzw. 30 ng/ml) sowie mit Kalzium (totaler minimaler – wenn möglich alimentär gedeckter – Bedarf; nach SVGO/ASCO und DVO 1000–1200 mg Kalzium/Tag) [129, 132–134] und eine ausreichende Eiweißzufuhr (mindestens 1 g/kg Körpergewicht Protein pro Tag) sind die entscheidenden Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel [129, 132, 134].

■ Kardiovaskuläres System

In westlichen Ländern verursacht bei der postmenopausalen Frau ein kardiovaskuläres Ereignis häufiger Erkrankungen oder Tod als Osteoporose und Krebserkrankungen zusammen [135–137]. Die Basis jeder kardiovaskulären Primärprävention bleibt das Vermeiden bzw. rechtzeitige Behandeln der modifizierbaren Risikofaktoren Rauchen, Übergewicht, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus (letzterer Teil des Metabolischen Syndroms) [138, 139].

Jede perorale oder transdermale ERT/HRT beeinflusst 3 wichtige Risikofaktoren günstig: Das Körpergewicht steigt weniger stark [140, 141], der mittlere Blutdruck sinkt in den ersten 5 Jahren der Hormongabe [142] und das Risiko einer Neuerkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 nimmt unter oraler ERT [143] und HRT [144] ab, bei transdormaler Gabe etwas stärker als bei oraler Gabe [145].

Sowohl bei natürlicher als auch chirurgischer vorzeitiger Menopause ist das kardiovaskuläre Risiko signifikant erhöht [146–151]. Eine prämenopausale bilaterale Oophorektomie erhöht das relative Risiko (RR) für kardiovaskuläre Erkrankungen um das 2,5-Fache (RR 2,62; CI: 2,05–3,35) [148]. Bei früher bilateraler Ovariectomie kann dieses erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch eine ERT signifikant gesenkt werden [152].

HRT

Wie wir heute auch dank der WHI-Studie erkannt haben, kann der scheinbare Widerspruch zwischen der Kardioprotektion bei vorzeitiger Menopause und den ersten WHI-Resultaten [153] durch die „Timing Hypothesis“ erklärt werden: Der kardiovaskuläre Effekt einer ERT/HRT ist vom Zeitpunkt des Beginns der Hormongabe nach der Menopause abhängig. Dieses „günstige Fenster“ ist durch einen Beginn der ERT/HRT innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause oder vor dem Alter von 60 Jahren definiert. Alle neueren Daten aus dem WHI-Trial [116, 154–156], alle Publikationen aus der Nurses' Health Study [157, 158] und die kürzlich publizierte, europäische prospektive DOPS-Studie [159] stimmen darin überein, dass eine ERT/HRT das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle senkt, wenn sie kurz nach der Menopause begonnen wird:

Tabelle 1: Die WHI-Studie zeigte unter anderem, dass der kardiovaskuläre Effekt einer ERT/HRT vom Zeitpunkt des Beginns der Hormongabe nach der Menopause abhängig ist. Nach [154].

Koronares Ereignis	CEE (n)	Placebo (n)	HR 50–59 Jahre (95%-CI)	HR 60–69 Jahre (95%-CI)
KHK (MI oder Herztod)	21	34	0,63 (0,36–1,08)	0,94 (0,71–1,24)
MI, Herztod, CABG, PCI und Angina	46	70	0,66 (0,45–0,96)	0,98 (0,80–1,20)

KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; CABG: Coronary Artery Bypass Grafting; PCI: perkutane koronare Intervention; n: Anzahl Fälle.

- Die Daten aus dem CEE-Monotherapie-Arm der WHI-Studie belegen nach einer Einnahmedauer von 7 Jahren die Hypothese des „günstigen Fensters“ [154] (Tab. 1). WHI-Teilnehmerinnen, die eine HRT erst mit 60–69 Jahren begonnen hatten, ziehen im Gegensatz zu Frauen mit einem frühen HRT-Beginn mit 50–59 Jahren für das kardiovaskuläre Risiko keinen Nutzen [154], aber auch keinen Schaden. Nur in der Gruppe der 50–59-Jährigen sank das globale Risiko unter CEE signifikant. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 10,7 Jahren lag in der WHI-Studie die Hazard Ratio (HR) für koronare Erkrankungen (KHK) unter CEE-Monotherapie bei 0,59 (0,38–0,90) [155]. Bei den 50–59-jährigen Frauen schritt die Ausdehnung von verkalkten Plaques unter CEE innerhalb von 8,7 Jahren signifikant langsamer fort als unter Placebo [156]. In der Intention-to-Treat-Analyse des Gesamtkollektivs war die Plaquebildung mit einer Odds Ratio (OR) von 0,58 unter CEE signifikant geringer; bei guter Adhärenz (mindestens 80 %) lag die OR bei 0,39.
- Die Ergebnisse der größten Beobachtungsstudie, der Nurses' Health Study (NHS), bestätigen die Hypothese des „günstigen Fensters“. Das relative Risiko (RR) für eine schwere koronare Erkrankung (KHK) betrug unter einer Hormoneinnahme über 5–9,9 Jahre Multivarianz-korrigiert 0,58 (95%-CI: 0,45–0,74) [158]. In der Folgepublikation [157] fand sich für Östrogen allein bei Beginn der HRT nahe der Menopause (< 10 Jahre) eine signifikante Senkung des RR für KHK (RR 0,66; 95%-CI: 0,54–0,80). Für Östrogen + Gestagen lag das RR bei 0,72 (95%-CI: 0,56–0,92). Bei den Frauen, die demographisch der Population der WHI-Studie glichen (Beginn HRT > 10 Jahre nach der Menopause), wurde dagegen keine signifikante Korrelation zwischen HRT und KHK gesehen (RR 0,87; 95%-CI: 0,69–1,0 für Östrogen allein; RR 0,90; 95%-CI: 0,62–1,29 für Östrogen + Gestagen).
- Die beiden amerikanischen Studien (WHI und NHS) werden durch die europäische DOPS-Studie, einen offenen RCT mit Östradiol + NETA, bestätigt [159]. Das Risiko für Tod oder Spitaleinweisung wegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) war bei einer Beobachtungsdauer von 16 Jahren (davon 11 Jahre unter randomisierter HRT) in der HRT-Gruppe signifikant vermindert (HR alterskorrigiert 0,49; 95%-CI: 0,27–0,89; p = 0,019).

Somit sprechen 2 RCTs und eine große Beobachtungsstudie übereinstimmend für die Richtigkeit der Timing-Hypothese („günstiges Fenster“).

Gestagene

Nach der WHI-Studie könnte im CEE+MPA-Arm das Risiko für KHK höher liegen als im CEE-Monotherapie-Arm [154, 156]. Auf diese Möglichkeit weist auch das Primatenmodell hin,

wo MPA im Gegensatz zu Progesteron den günstigen Östrogen-effekt beeinträchtigen kann [160–162]. Somit könnten allenfalls andere Gestagene im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko günstiger sein als MPA. Dies ist leider bisher nicht in einer direkten Vergleichsstudie untersucht worden.

Statine

Gemäß zweier Metaanalysen erzielen Statine in der Primärprävention von KHK bei der Frau im Gegensatz zum Mann keine signifikante Risikosenkung [163, 164]. Die Daten aus 6 RCTs bei 11.435 Frauen ergaben unter Statinen ein RR von 0,87 (95%-CI: 0,69–1,09) für das Auftreten von KHK und ein RR von 1,07 (95%-CI: 0,47–2,40) für die koronare Mortalität. Auch war das RR für die totale Mortalität unter Statinen nicht vermindert (0,95; 95%-CI: 0,62–1,46) [165]. Die Frage nach dem Stellenwert der Östrogene in der kardiovaskulären Primärprävention ist nach den publizierten neueren Daten zum koronaren Risiko unter HRT berechtigt.

Alle großen nationalen und internationalen Gesellschaften halten jedoch weiterhin fest, dass die kardiovaskuläre Primärprävention keine alleinige Indikation für eine HRT darstellt [118, 165, 166].

Tibolon

Unter Tibolon 1,25 mg/Tag steigt das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo bei osteoporotischen Frauen im Alter von 60–85 Jahren (mittleres Alter 68,3 ± 5,25) nicht an (HR 1,3; 95%-CI: 0,19–1,69; p = 0,28) [123].

SERMs

Unter den SERMs liegen einzig für Raloxifen und Lasofoxifen ausreichende Daten zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos vor. Für die RUTH-Studie waren 10.101 ältere postmenopausale Frauen (mittleres Alter 67 Jahre) mit bestehender KHK oder mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko rekrutiert worden. Unter 60 mg Raloxifen/Tag über 5,6 Jahre hat sich die HR im Vergleich zu Placebo nicht verändert (HR 0,95; 95%-CI: 0,84–1,07) [167].

■ Venöse Thrombosen

Bei 50-jährigen Frauen beträgt das Basisrisiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) etwa 5 Fälle pro 10.000 Frauenjahre. Dieses Risiko steigt auf etwa 15 Fälle im Alter von 60 Jahren an, bei Adipositas liegt das Basisrisiko um das 2–2,5-Fache höher [80]. Die vorliegenden Studiendaten zeigen unter einer oralen HRT einen Anstieg des relativen Risikos an [168, 169]. In der WHI-Studie wurden bei Frauen bis 59 Jahre 2 zusätzliche Fälle pro 10.000 Frauenjahre berichtet [170]. Im Mittel steigt das VTE-Risiko unter oraler ERT/HRT um den Faktor 1,5–2,5 an, wobei es im ersten Behandlungs-

jahr und insbesondere kurz nach Beginn einer HRT/ERT deutlich höher liegen kann [168, 169, 171–173]. Auch unter HRT kommt es zu dem bekannten altersbedingten Risikoanstieg.

Das VTE-Risiko ist bei oraler Östrogengabe dosisabhängig [168], eine Dosissteigerung bei transdermaler Gabe erhöht das Risiko nicht. Es gibt Hinweise dafür, dass die einzelnen Gestagene das VTE-Risiko unterschiedlich beeinflussen [171, 174].

Bei einer positiven Eigen- oder Familienanamnese für Thrombosen steigt das VTE-Risiko bei oraler HRT um etwa das 8-Fache an (OR 8,0; 95%-CI: 5,4–11,9) [169, 175–177]. Daher sollte hier keine orale HRT verabreicht werden. Unter transdermaler ERT ist auch bei positiver Anamnese der Risikoanstieg deutlich kleiner oder nicht vorhanden [169, 172, 175]. Ob eine transdermale HRT bei belasteter Anamnese gestattet ist, bleibt umstritten. Eine Kohortenstudie bei 1023 postmenopausalen Frauen mit Status nach VTE [169] beobachtete unter transdermaler ERT keinen Anstieg des Risikos für ein VTE-Rezidiv (HR 1,0; 95%-CI: 0,4–2,4). Der Unterschied zwischen oraler und transdermaler Östrogengabe war signifikant.

Bei geeigneter Thromboseprophylaxe braucht eine HRT präoperativ nicht unterbrochen zu werden.

Unter Tibolon fand sich in 3 RCTs kein Anstieg des VTE-Risikos [123, 178, 179].

Unter der Gabe von SERMs gehören VTE zu den schwerwiegendsten negativen Nebenwirkungen, welche in ihrer Inzidenz mit denen einer oralen HRT vergleichbar sind. Die metabolischen Mechanismen, die zum Anstieg des VTE-Risikos unter SERMs führen, sind im Prinzip die gleichen wie diejenigen unter oraler Östrogeneinnahme.

■ Zerebrovaskuläre Insulte (CVI)

Ein leichter nichtsignifikanter Risikoanstieg für ischämische Hirninsulte wurde unter HRT sowohl in der WHI-Studie als auch in der Nurses' Health Study beobachtet [180, 181]. Bei Frauen bis 59 Jahre war dies in der WHI-Studie 1 zusätzlicher Fall pro 10.000 Frauenjahre [181]. Das Risiko ist höher bei Frauen mit Bluthochdruck, Frauen > 60 Jahre und solchen mit Übergewicht [182]. Frauen mit spätem Beginn der HRT (> 10 Jahre nach der Menopause) wiesen unter HRT 25 Fälle von CVI pro 10.000 Frauenjahre auf, verglichen mit 10 Fällen unter Placebo [181]. In der späteren Publikation der WHI von 2011 war unter einer Östrogen-Monotherapie mit 0,625 mg CEE über 5,9 Jahre in der Altersgruppe bis 59 Jahre das Risiko eines CVI gegenüber Placebo über die gesamte Beobachtungszeit nicht erhöht [155]. Diese Daten werden durch Observationsstudien gestützt, die zeigen, dass Frauen nach prämaturer Menopause durch eine Östrogentherapie vor zerebrovaskulären Erkrankungen geschützt werden [183]. Bei Frauen mit zeitgerechter Menopause scheinen nach der WHI-Studie [181, 183] vorbestehende Risikofaktoren, wie sie mittels des Framingham Stroke Risk Scores (FSRS) ermittelt werden können, für das Risiko unter ERT/HRT entscheidend zu sein: Frauen mit einem niedrigen FSRS zeigten keinen Risikoanstieg für CVI.

Neuere Daten aus der UK General Practitioner Database ergaben, dass eine niedrig dosierte transdermale HRT mit oder ohne Gestagenzugabe das Risiko eines ischämischen Hirninfarkts bei

Frauen in der Altersgruppe von 50–79 Jahren nicht erhöht. Hingegen waren eine hoch dosierte transdermale Therapie > 50 µg/Tag und alle Formen einer oralen HRT altersunabhängig mit einem erhöhten Risiko assoziiert [172]. Nach der NHS [180] und nach der UK General Practitioner Database [172] besteht auch bei oraler Östrogengabe in Bezug auf ischämische Hirninsulte eine Dosisabhängigkeit. Gemäß der NHS [180] bestand für Frauen unter Östrogenen allein kein Risikoanstieg für CVI, jedoch erhöhte sich das Risiko unter der Gabe von CEE + MPA signifikant. In der Danish Nurse Study [185] stieg das Risiko für ischämische CVI bei normotonen Frauen weder unter Östradiol allein noch unter Östradiol + NETA an, doch erhöhte sich das RR bei Hypertonikerinnen unter ERT nichtsignifikant, unter HRT hingegen signifikant. Der Risikofaktor Hypertonie wird somit durch das Gestagen potenziert.

Tibolon

Für Tibolon bestand im Liberate-Trial [179] und in der UK General Practitioner Database [172] kein erhöhtes CVI-Risiko. Dagegen ergab die Lift-Studie bei älteren Frauen (mittleres Alter 68,25 ± 5,2) einen signifikanten Anstieg der HR von 2,19 (95%-CI: 1,14–4,23; p = 0,02).

SERMs

Unter Raloxifen (60 mg/Tag) wurde im MORE-Trial bei Frauen mit Osteoporose (Framingham Stroke Risk Score (FSRS) bei 80 % < 13) außer bei Raucherinnen kein Anstieg an fatalen Schlaganfällen beobachtet (HR 0,57; 95%-CI: 0,19–1,68) [186]. Im RUTH-Trial bei Frauen mit einer kardiovaskulären Vorerkrankung bzw. einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einem mittleren Alter von 67 Jahren stieg die HR für fatale CVI auf 1,49 (95%-CI: 1,00–2,24; p = 0,02) signifikant an [167]. Der Risikoanstieg betraf nach dem FSRS nur die Studienteilnehmerinnen mit einem erhöhten Score (> 13).

■ Demenz

Observationsstudien haben in der Vergangenheit Hinweise darauf gegeben, dass bei einem perimenopausalen HRT-Beginn das Risiko einer Alzheimer-Demenz gesenkt werden kann [56, 187]. Nunmehr ist die Cache County Study, eine prospektive Observationsstudie, unter diesem Aspekt reevaluiert worden [188]. Die Daten weisen darauf hin, dass eine HRT, die innerhalb von 5 Jahren nach Einsetzen der Menopause begonnen und für > 10 Jahre durchgeführt wurde, das Alzheimer-Demenz-Risiko signifikant reduziert (HR 0,63; 95%-CI: 0,41–0,98). Bei späterem Beginn oder kürzerer Therapiedauer konnten weder positive noch negative Effekte diesbezüglich beobachtet werden. Allerdings fehlen zu dieser Thematik noch Daten auf dem Evidenzniveau von RCTs.

Dagegen gibt es keine Daten für eine günstige Wirkung einer HRT auf die vaskuläre Demenz. Nach dem WHIMS-Trial [189] könnte diese unter einer HRT sogar noch zunehmen.

■ Endometriumschutz

HRT

Eine langfristige Östrogen-Monotherapie steigert das Risiko für die Entstehung einer Endometriumhyperplasie oder gar

für ein Endometriumkarzinom um das 8–9-Fache [190–192]. Daher sollten Frauen mit intaktem Uterus Gestagene in einer Transformationsdosis über mindestens 12 Tage pro Anwendungsmonat erhalten [193].

Im perimenopausalen Übergang können gelegentlich im Rahmen einer Follikelpersistenz anhaltend hohe Östradiolkonzentrationen vorkommen und zu Menorrhagien führen. Dieser Fehlsteuerung kann durch zyklische Zugabe eines Gestagens in ausreichender Transformationsdosis und Länge entgegengewirkt werden [13, 191, 192]. Die Einlage eines Levonorgestrel-IUD kann ebenso dieses Problem beheben [194–196].

Die orale oder transdermale Progesteronapplikation ist nicht ausreichend. Dabei bleibt ungeklärt, ob die Dosierung zu niedrig ist oder die hepatische Metabolisation des Progesterons zu rasch erfolgt [197]. Dieses Problem kann durch eine ausreichend dosierte vaginale Applikation behoben werden.

Tibolon

Tibolon induziert weder endometriale Hyperplasien noch Endometriumkarzinome [178, 198–200].

SERMs

Die modernen SERMs Raloxifen und Bazedoxifen wirken am Endometrium antagonistisch.

■ Brustkrebsrisiko

Sexualhormone sind keine Onkogene. Sie können jedoch das Wachstum von hormonsensitiven Tumoren beschleunigen. Gestagene verstärken die östrogengeförderte Proliferation von Brustdrüsenzellen. Dies geschieht durch genomische Effekte, der Hochregulation von Wachstumsfaktoren und speziellen Signalwegen wie dem RANK/RANKL-System [201, 202]. Zusätzlich werden bestimmte membranständige Rezeptoren, die bei Frauen mit Brustkrebs hochreguliert sind und die Gestagene bzw. auch Progesteronmetabolite hochspezifisch binden können, als Ursache für eine verstärkte Proliferation maligner Brustzellen angesehen. Dabei besitzen die verschiedenen Gestagene unterschiedliche Effekte auf die Brust [203, 204].

HRT/ERT

Der Anstieg des Brustkrebsrisikos unter einer HRT wird nur bei normalgewichtigen Frauen (BMI < 25) und erst nach einer langfristigen Anwendung beobachtet. Bei übergewichtigen Frauen (BMI > 30) ist das Risiko gegenüber normalgewichtigen Frauen *per se* um das 2,5-Fache erhöht [205, 206]. Bei Übergewichtigen erhöht eine ERT das Risiko nicht weiter. Offensichtlich kommt es sogar zu einer Risikoreduktion [207, 208]. Daher ist das Ergebnis in Studien zum Brustkrebsrisiko unter HRT abhängig vom Anteil der übergewichtigen Probandinnen. Der Anstieg des Körpergewichtes zwischen dem 18. Lebensjahr und dem Eintritt der Menopause ist ein belastbarer Indikator für ein höheres Brustkrebsrisiko. Eine prospektive Studie des NIH belegte, dass der gewichtsbedingte Risikoanstieg in dieser Altersklasse durch eine HRT verhindert werden kann [209].

In der WHI-Studie zeigte der Östrogen-Monoarm (mittlerer BMI: 30,1 kg/m²) bei zuverlässiger Medikamenteneinnahme

nicht unerwartet eine signifikante Abnahme des Brustkrebsrisikos, speziell für duktale Karzinome [88]. Diese signifikante Risikoreduktion wurde 6 Jahre nach Beendigung der Medikationsphase [155] und wiederum in der bisher letzten Datenauswertung nach einer medianen Beobachtungszeit von 11,8 Jahren (obere Grenze: 12,9 Jahre) bestätigt [210]. Nach einer medianen Einnahmedauer von Östradiol über 7,1 Jahre war bei Frauen ohne zusätzliche Risikofaktoren das Brustkrebsrisiko signifikant reduziert (HR 0,61; 95%-CI: 0,47–0,79). Die Mortalität an Brustkrebs sank ebenfalls signifikant (HR 0,37; 95%-CI: 0,13–0,91). Dies wurde durch die europäische DOPS-Studie bei früh-postmenopausalen Frauen bestätigt (mittlerer BMI: 25,2 kg/m²) [159]. Nach einer Beobachtungszeit von 16 Jahren mit Östradiol allein, davon 11 Jahre mit randomisierter Behandlung, betrug die HR 0,38 (95%-CI: 0,15–0,99).

Allerdings kann eine Adipositas nicht die einzige Erklärung für das verminderte Risiko unter Östrogenen sein, da im WHI-Trial unter CEE-Monotherapie für das Brustkrebsrisiko auch in der Gruppe der Frauen mit einem BMI < 25 kg/m² ein Trend zur Risikoreduktion besteht (HR 0,79; 95%-CI: 0,46–1,35) [211]. Zudem zeigen prospektive Beobachtungsstudien, wie z. B. die Nurses' Health Study [211], unter ERT erst nach > 15-jähriger Einnahme einen geringen Risikoanstieg (Einnahmedauer 15–19,9 Jahre: RR 1,18; 95%-CI: 0,95–1,48; BMI in 43,0% > 25 kg/m²). Als mögliche weitere Erklärungen für dieses Verhalten wurden einerseits schützende Östrogenmetabolite vermutet [212, 213]. Andererseits wird zwar durch Östradiol die Insulinsensitivität gesteigert, doch sinkt die Insulinkonzentration bei einer Östradiolbehandlung ab. Insulin ist eine der effektivsten tumorpromovierenden Substanzen des Körpers [214–217]. Beide Hypothesen bieten eine Erklärung für das reduzierte Brustkrebsrisiko im Östradiol-Monotherapie-Arm der WHI- und der DOPS-Studie und den späten Risikoanstieg in der NHS.

Unter einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Gabe [218–220] blieb im WHI-Trial das Risiko für Brustkrebs bei Frauen ohne vorherige Hormoneinnahme bis zu einer Einnahmedauer von 5,6 Jahren unverändert (HR 1,02; 95%-CI: 0,77–1,36). Nach ≥ 6 Jahren fand sich ein Trend für eine Risikozunahme (HR 1,24; 95%-CI: 0,75–2,05; *p* = 0,02) [217]. Dieses minimal erhöhte Brustkrebsrisiko geht in den meisten Studien mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko für Brustkrebs einher [159, 221–225].

Einige Observationsstudien, z. B. E3N, weisen zwar auf unterschiedliche Risikoprofile der Gestagene hin, die auf ein geringeres Risiko unter mikronisiertem Progesteron und Dydrogesteron schließen lassen. Doch sind diese Studien in sich teilweise widersprüchlich [226–228]. Es ist deshalb bisher nicht erwiesen, dass verschiedene Östrogene und Gestagene ein unterschiedliches Risiko für Brustkrebs darstellen. Das Brustkrebsrisiko ist nicht abhängig von der Art der Applikation [226, 227, 229–232].

In einigen Staaten der USA kam es zu einem Rückgang der Brustkrebsinzidenz [233–235], der allerdings bereits vor 2002 begann. Ein Vergleich zwischen den USA und Europa ergibt stark divergierende Daten [236, 237]. Trotz ähnlichem Rückgang der HRT wie in den USA fand sich in Ländern wie z. B. Finnland, England oder Norwegen im gleichen Zeitraum kein

Abfall der Inzidenz an Brustkrebs. Es ist somit unwahrscheinlich, dass der Rückgang der HRT ein wesentlicher Faktor für das in Teilen der USA beobachtete Phänomen ist. Als andere Ursachen kommen eine verminderte Adhärenz an mammographische Screeningprogramme nach Absetzen der HRT, eine Änderung in der Lebensführung über die vergangenen 15–29 Jahre mit der Abnahme der Prävalenz von bestimmten Risikofaktoren oder eine vermehrte Einnahme risikosenkender Substanzen wie z. B. SERMs infrage.

Tibolon

Tibolon erhöht die mammographische Dichte der Brust signifikant weniger als eine klassische HRT [238]. Nach einer Beobachtungsstudie und 2 randomisierten placebokontrollierten Studien verändert Tibolon das Brustkrebsrisiko bei gesunden Frauen nicht [231]. Bei älteren Frauen kann Tibolon 1,25 mg/Tag das lobuläre Mammakarzinomrisiko reduzieren [123]. Andererseits erhöht Tibolon 2,5 mg/Tag das Rezidivrisiko bei Frauen mit behandeltem Mammakarzinom [179].

SERMs

SERMs vermindern das Risiko für ER-positive Mammakarzinome signifikant (s. oben).

■ Risiko für andere Karzinome

Ovarialkarzinom

Die publizierten Daten aus Beobachtungsstudien zum Risiko für ein Ovarialkarzinom im Zusammenhang mit einer postmenopausalen Hormontherapie sind widersprüchlich. Einige Studien fanden keinen Risikoanstieg [239, 240], andere weisen vor allem bei einer Langzeitgabe einer HRT auf einen möglichen Zusammenhang hin [241, 242]. Nach Lacey et al. [243] wird bis zu 10 Jahre kein erhöhtes Risiko gesehen, bei einer Therapiedauer von > 10 Jahren steigt das Risiko unter HRT aber an. Zwei Metaanalysen berichten unter HRT und ERT über einen jährlichen 1,11-fachen (95%-CI: 1,02–1,21) bis 1,28-fachen (95%-CI: 1,18–1,40) Anstieg des Risikos, wobei das Risiko unter alleiniger Östrogengabe etwas höher liegt [241, 242]. Im bisher einzigen RCT zu dieser Fragestellung, dem WHI-Trial, fanden sich 4,2 Fälle pro 10.000 HRT-Anwenderinnen pro Jahr und 2,7 Fälle pro 10.000 Frauen pro Jahr in der Placebogruppe (Unterschied nicht signifikant) [244]. Die NAMS stuft das möglicherweise mit einer ERT/HRT verbundene Risiko eines Anstiegs der Inzidenz von Ovarialkarzinomen als „selten“ bis „sehr selten“ ein, doch sollten nach der NAMS Frauen mit einem erhöhten familiären Risiko für Ovarialkarzinome über die Datenlage informiert werden [165]. Die Endocrine Society [166] und die IMS [118, 245] halten fest, dass eine Langzeittherapie mit Östrogenen allein mit einem geringgradig erhöhten Risiko von 0,7 Fällen per 1000 Frauen in 5 Anwendungsjahren assoziiert sein könnte, wogegen unter HRT ein noch kleineres oder nicht erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome gesehen wird.

Karzinome von Zervix, Vulva und Vagina

Für eine Veränderung des Risikos eines Karzinoms der Zervix, der Vulva oder der Vagina durch eine ERT/HRT liegen weder in der WHI-Studie noch in Kohortenstudien irgendwelche Hinweise vor.

Kolorektale Karzinome

In der BCDDP [246], einer großen Beobachtungsstudie, fand sich bei 56.733 Frauen, die über 15 Jahre beobachtet wurden, unter HRT ein Trend für eine Risikoreduktion für kolorektale Karzinome (RR 0,78; 95%-CI: 0,66–1,02). Diese Risikoabnahme hielt auch nach Absetzen der HRT über > 5 Jahre an (RR 0,55; 95%-CI: 0,32–0,99). Zu einem geringeren Rückgang kam es auch bei Frauen unter Östrogen-Monotherapie (RR 0,83; 95%-CI: 0,70–0,99). Im WHI-Trial wurde im CEE+MPA-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Kolonkarzinome beobachtet (RR 0,56; 95%-CI: 0,38–0,81; $p = 0,003$) [247].

Hingegen fand sich im CEE-Monotherapie-Arm [248] nach 7,1 Jahren Follow-up kein Unterschied zwischen CEE- und Placebogruppe hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit an kolorektalen Karzinomen (RR 1,12; 95%-CI: 0,77–1,63). Somit muss die protektive Wirkung im CEE+MPA-Arm nicht dem Östrogen, sondern dem Gestagen zugeschrieben werden. Bis heute gibt es keine Daten, die für nichtorale Therapieformen eine Schutzwirkung aufgezeigt hätten.

Lungenkarzinom

Einerseits weisen Beobachtungsstudien auf eine Senkung des Risikos für Lungenkarzinome unter hormonaler Kontrazeption hin. Andererseits besitzen so genannte „Non-small-cell“-Karzinome der Lunge Östrogenrezeptoren, deren Bedeutung unklar ist. Zurzeit kann aus diesen provisorischen Daten kein Schluss für eine allfällige klinische Bedeutung einer möglichen Beziehung zwischen Östrogenen und Lungenkarzinom gezogen werden [166].

Gallenblasenkarzinom/-erkrankungen

Unter ERT/HRT sind keine Veränderungen in der Inzidenz von Karzinomen der Gallenblase bekannt [166, 245]. Hingegen berichten 2 RCTs – HERS [249] mit einem mittleren Alter von 68 Jahren und WHI [250] mit einem mittleren Alter von 63 Jahren –, dass das Risiko für Cholezystitis, Cholelithiasis und Cholezystektomie unter einer oralen HRT (in beiden Fällen CEE 0,625 mg + MPA 2,5 mg täglich *per os*) signifikant ansteigt.

■ Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung einer HRT

Dosierung

Zur Hormontherapie können Östradiol, Östradiolester und konjugierte Östrogene dienen. Östriol hat in üblicher Dosierung keinen bzw. einen kaum nachweisbaren Effekt auf das Endometrium. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken hepatischen Wirkungen in der HRT nicht indiziert.

Jede ERT/HRT sollte in der niedrigstmöglichen Dosierung begonnen und entsprechend den Beschwerden angepasst werden. Die Dosisäquivalenz der verschiedenen Östrogene kann anhand der hier wiedergegebenen Tabelle der IMS abgeschätzt werden [11] (Tab. 2).

Die Dosierungen der Gels sind präparateabhängig und deshalb stark verschieden. Meist wird vom Hersteller nicht angegeben, wie viel E_2 systemisch zugeführt wird. Im Allgemeinen entspricht die kleinste angegebene Doseinheit der systemischen Zufuhr von 25 µg Östradiol/Tag transdermal.

Tabelle 2: Anhand der Tabelle der IMS kann die Dosis-äquivalenz der verschiedenen Östrogene abgeschätzt werden. Nach [11].

Östrogen	Dosis (mg)			
	Hoch	Standard	Niedrig	Sehr niedrig
Mikrogenisiertes 17 β -Östradiol <i>per os</i>	4,0	2,0	1,0	0,5***
Östradiolvalerat <i>per os</i>		2,0	1,0	
Konjugierte Östrogene (CEE) <i>per os</i> *	1,25	0,625	0,30/0,45	
Transdermales 17 β -Östradiol-Pflaster	100	50	25	14**

* CEE in der Schweiz nur durch internationale Apotheken zu beziehen.

** Nur in den USA als 14- μ g-Pflaster erhältlich.

*** Entsprechend den neuen Empfehlungen kann diese sehr niedrige Östrogendosis bei oraler Applikation unter Beachtung der Knochendichte weiter auf 0,25 mg pro Tag reduziert werden.

Bei kombinierter Behandlung wird die Dosierung der Gestagenkomponente parallel zum Östrogen reduziert. Für Gestagene gibt es keinen Klasseneffekt! Das in den USA in allen großen Studien eingesetzte Medroxyprogesteronacetat (MPA) schwächt in mehreren Organen die günstige Östrogenwirkung (z. B. kardiovaskuläres System, Brust, Psyche) und sollte daher wenn möglich nicht über längere Zeit verwendet werden. Einige andere Gestagene könnten sich metabolisch günstiger verhalten.

Ab 1–2 Jahren nach der Menopause kann auch Tibolon eingesetzt werden, das allerdings heute nur in einer Dosierung erhältlich ist (Tablette zu 2,5 mg). Dabei ist zu beachten, dass insbesondere die vielbeachtete Cummings-Studie in einer Dosierung von 1,25 mg/Tag durchgeführt wurde [123].

Dauer

Therapiebedürftige klimakterische Symptome können unter Umständen über Jahre auftreten. Für die Anwendungsdauer einer HRT gibt es deshalb keine fixe Grenze. Den Frauen steht die Option offen, von einer HRT solange zu profitieren, wie sie dies zur Behandlung ihrer klimakterischen Beschwerden benötigen, sofern sie sich der Risiken bewusst sind, die Indikation regelmäßig überprüft und die niedrigste wirksame Dosierung eingesetzt wird.

Anwendungsform

Besteht ein erhöhtes Thromboserisiko, so soll eine ERT/HRT transdermal und nicht peroral durchgeführt werden, da hier wegen des Fehlens des First-Pass-Effektes kein Anstieg des VTE-Risikos zu erwarten ist. Nach neueren Daten kann das Risiko für CVI bei einer niedrig dosierten transdermalen ERT/HRT (< 50 μ g Östradiol) stark gesenkt oder vermieden werden (s. oben). Auch bei bekannt erhöhtem Risiko für eine arterielle Hypertonie und bei Frauen mit einer gut eingestellten behandelten Hypertonie ist die transdermale Hormonsubstitution der peroralen vorzuziehen.

Sicherheit

Die Sicherheit einer HRT hängt entscheidend vom Alter ab („günstiges Fenster“). Gesunde Frauen < 50 Jahre sollten wegen der Sicherheit einer Hormoneinnahme nicht unnötig besorgt sein. Wie die obigen Ausführungen zeigen, ist der mögliche Nutzen einer HRT innerhalb des „günstigen Fensters“ hoch,

die denkbaren Risiken sind klein. Kandidatinnen für eine HRT sollten darüber informiert werden, dass das nach den ersten 5 Einnahmejahren allenfalls mit einer HRT verbundene Brustkrebsrisiko mit < 0,1 % pro Jahr (< 1,0 per 1000 Frauen pro Einnahmejahr) klein ist und damit geringer als die Risikosteigerung durch im täglichen Leben häufige Faktoren wie regelmäßige Alkoholeinnahme oder Übergewicht [245].

Unabhängig von Risikoprofil und Behandlungsmodus sollte bei jeder HRT, die > 5 Jahre durchgeführt wird, eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung unter besonderer Berücksichtigung des Brustkrebsrisikos durchgeführt werden.

Schlussbemerkung

Nach der Drucklegung haben sich in einem „Global Consensus Statement“ [251] die wichtigsten internationalen Gesellschaften für Menopause, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation und The North American Menopause Society) darauf geeinigt, anstelle der verschiedenen bisher gebräuchlichen Namen für eine Hormontherapie nach der Menopause (HRT, ERT, HT, ET etc.) einheitlich die Bezeichnung „Menopausal Hormone Therapy“ (MHT; „Menopausale Hormontherapie“) zu verwenden. Dies konnte im vorliegenden Artikel noch nicht berücksichtigt werden.

Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Die im Jahre 2002 erschienene erste Publikation von Daten aus der WHI-Studie hat zu einer unbegründeten Angst vor der postmenopausalen ERT/HRT geführt. Die seither gerade auch aus der WHI veröffentlichte neuere Evidenz zur ERT/HRT zeigt dagegen, dass bei frühem Beginn nach der Menopause der Nutzen einer ERT/HRT klar die allfälligen Risiken überwiegt. Es ist unbestritten, dass die ERT/HRT die wirksamste Methode zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden bleibt. Zudem ist innerhalb des so genannten „günstigen Fensters“ (Beginn der Hormongabe innert der ersten 10 Jahre nach der Menopause oder vor dem Alter von 60 Jahren) eine ERT/HRT die Methode der Wahl zur primären Osteoporoseprävention. Innerhalb dieser Altersgruppe sind die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ebenso wie die totale Mortalität bei Frauen unter einer Östrogengabe signifikant geringer als bei nichtsubstituierten Frauen. Unter Östrogenen allein ist das Brustkrebsrisiko in der WHI-Studie im Vergleich zu Placebo bis zu einer medianen Beobachtungsdauer von 11,8 Jahren auch bei Frauen mit einem BMI < 25 reduziert, in der Nurses' Health Study steigt es bis zu einer Einnahmedauer von 19,9 Jahren nicht an. Auch unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Gabe erhöht sich in der WHI-Studie das Mammakarzinom-Risiko bis zu einer Einnahmedauer von 5,6 Jahren nicht. Danach besteht gemäß der WHI-Studie ein Trend zu einer Risikozunahme (< 1,0 per 1000 Frauen pro Einnahmejahr). SERMs

eignen sich vor allem zum Einsatz bei asymptomatischen Frauen mit erhöhtem vertebralem Fraktur- und vermehrtem Brustkrebsrisiko. Nach verschiedenen Daten könnten die einzelnen Gestagene ein unterschiedliches Risikoprofil besitzen. Auch die dänische DOPS-Studie kommt nach 10 Jahren einer randomisierten Behandlung mit ERT/HRT zum Schluss, dass Frauen mit frühem Beginn der Hormoneinnahme nach der Menopause ein signifikant reduziertes Risiko für Mortalität, Herztod oder Myokardinfarkt besitzen, ohne dass die erkennbaren Risiken für Krebs, VTE oder CVI ansteigen. Ab 1–2 Jahren nach der Menopause kann auch Tibolon verwendet werden.

Unter transdermaler Östrogengabe ist im Gegensatz zur peroralen Einnahme kein Anstieg des venösen thromboembolischen (VTE) Risikos zu erwarten, das Risiko für zerebrovaskuläre Insulte (CVI) ist gering oder nicht vorhanden. Da therapiebedürftige klimakterische Symptome über Jahre auftreten können, gibt es keine fixe obere Grenze der Einnahmedauer, wobei die Indikation für eine ERT oder HRT (inklusive SERM) regelmäßig reevaluiert werden soll. Dabei ist die niedrigste noch wirksame Hormondosierung zu verwenden und insbesondere bei Risikopatientinnen für VTE und CVI das Östrogen transdermal zu verabreichen.

■ Interessenkonflikt

In den vergangenen 3 Jahren war M. Birkhäuser Mitglied von Advisory Boards oder Vortragender an unterstützten Symposien von Abbott, AMGEN, Bayer Schering, Bionorica, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Solvay, TEVA, Vifor-Galenica.

Literatur:

1. Sarrel PM, Nijke Y, Vinante V, et al. Mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess death among hysterectomized women age 50 to 59. *Am J Pub Health* 2013; 103: 1583–8.
2. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011; 14: 515–28.
3. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772–80.
4. Stadberg E, Mattsson LA, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 442–8.
5. Haines CJ, Xing SM, Park KH, et al. Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 264–76.
6. Haines CJ, Yim SF, Chung TK, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas* 2003; 44: 207–14.
7. Lock M. Ambiguities of aging: Japanese experience and perceptions of menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10: 23–46.
8. Calleja-Aguis J, Brincat MP. Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 121–7.
9. Obermeyer CM. Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause* 2000; 7: 184–92.
10. Tan D, Haines CJ, Limpaphayom KK, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with three doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal Asian women from 11 countries: The Pan-Asia menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 35–51.
11. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108–23.
12. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120–31.
13. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, et al.; CHOICE Study Investigators. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11: 63–73.
14. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: Protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas* 2010; 66: 201–5.
15. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: Results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 2010; 67: 227–32.
16. Biglia N, Maffei S, Lello S, et al. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 804–14.
17. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, et al. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904–11.
18. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, et al. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006; 13: 917–25.
19. Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 115–20.
20. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010; 66: 333–43.
21. Guttuso T Jr. Effective and clinically meaningful non-hormonal hot flash therapies. *Maturitas* 2012; 72: 6–12.
22. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 65–74.
23. Lethaby AE, Bown J, Marjoribanks J, et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD001395.
24. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulff H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011; 18: 732–53.
25. Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric* 2012; 15: 115–24.
26. Nedrow A, Miller J, Walker M, et al. Complementary and alternative therapies for the management of menopause related symptoms. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1453–65.
27. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs V, et al. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51: 397–404.
28. Rotem C, Kaplan B. Phyto-Female Complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 117–22.
29. Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric* 2012; 15: 12–20.
30. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 267–74.
31. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2831–7.
32. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Mayo clinic and north central cancer treatment group hot flash studies. *Menopause* 2008; 15: 655–60.
33. Brown JN, Wright BR. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 74–81.
34. Alraek T, Borud E, White A. Selecting acupuncture treatment for hot flashes: a Delphi consensus compared with a clinical trial. *J Altern Complement Med* 2011; 17: 33–8.
35. Maciocia G. *Obstetrics and gynecology in chinese medicine*. Churchill Livingstone, New York, 1998.
36. De Luca AC, da Fonseca AM, Lopes CM, et al. Acupuncture-ameliorated menopausal symptoms: single-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Climacteric* 2011; 14: 140–5.
37. Sunay D, Ozdiken M, Arslan H, et al. The effect of acupuncture on postmenopausal symptoms and reproductive hormones: a sham controlled clinical trial. *Acupunct Med* 2011; 29: 27–31.
38. Nedeljkovic M, Tian L, Ji P, et al. Effects of acupuncture and Chinese herbal medicine (Zhi Mu 14) on hot flushes and quality of life in postmenopausal women: results of a four-arm randomized controlled pilot trial. *Menopause* 2013 [Epub ahead of print].
39. Benazzi F. Female depression before and after menopause. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 280–3.
40. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007; 103: 267–72.
41. Dennerstein L, Leher P, Koochaki PE, et al. A symptomatic approach to understanding women's health experiences: a cross-cultural comparison of women aged 20–70 years. *Menopause* 2007; 14: 688–96.
42. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375–82.
43. Ryan J, Burger HG, Szoeki C, et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 509–17.
44. Bosworth HB, Bastian LA, Kuchibhatla MN, et al. Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife. *Psychosom Med* 2001; 63: 603–8.
45. Juang KD, Wang SJ, Lu SR, et al. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005; 52: 119–26.
46. Brace M, McCauley E. Oestrogens and psychological well-being. *Ann Med* 1997; 29: 283–90.

47. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385–90.
48. Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, et al. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004; 11: 563–8.
49. Dennerstein L, Leher P, Burger H, et al. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 685–91.
50. Frey BN, Lord C, Soares CN. Depression during menopausal transition: a review of treatment strategies and pathophysiological correlates. *Menopause Int* 2008; 14: 123–8.
51. Gutierrez-Lobos K, Wolff G, Scherer M, et al. The gender gap in depression reconsidered: the influence of marital and employment status on the female/male ratio of treated incidence rates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35: 202–10.
52. Sarrel PM. Psychosexual effects of menopause: role of androgens. *Am J Obstet Gynaecol* 1999; 180: S319–S324.
53. Schei B, Guthrie JR, Dennerstein L, et al. Intimate partner violence and health outcomes in mid-life women: a population-based cohort study. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9: 317–24.
54. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008; 15: 1050–9.
55. de Lignières B, Vincens M. Differential effects of exogenous oestradiol and progesterone on mood in post-menopausal women: individual dose/effect relationship. *Maturitas* 1982; 4: 67–72.
56. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 189–212 [Erratum in *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 655].
57. Elfituri A, Sherif F, Elmahaishi M, et al. Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for Middle-Eastern postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 52: 52–9.
58. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 414–20.
59. Stewart DE, Rolfe DE, Robertson E. Depression, estrogen, and the Women's Health Initiative. *Psychosomatics* 2004; 45: 445–7.
60. Birkhäuser M. Depression und Östrogene. *Gynäkologische Endokrinologie* 2010; 8: 82–8.
61. Olson MB, Bairey Merz C, Shaw LJ, et al. Hormone replacement, race and psychological health in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Women's Health* 2004; 13: 325–32.
62. Sherwin BB, Gelfand MM. Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 153–60.
63. Dennerstein L, Burrows GD, Wood C, et al. Hormones & sexuality: effect of oestrogen and progesterone. *Obstet Gynaecol* 1980; 56: 316–22.
64. Holst J, Backstrom T, Hammarback S, et al. Progesterone addition during oestrogen replacement therapy – effects on vasomotor symptoms and mood. *Maturitas* 1989; 11: 13–20.
65. Hunter MS. Emotional well-being, sexual behaviour and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1990; 12: 299–314.
66. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behaviour in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 336–43.
67. Studd J, Panay N. Are oestrogens useful for the treatment of depression in women? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 63–71.
68. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, et al. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Fluoxetine Collaborative Study Group. Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 97–106.
69. Morgan ML, Rapkin AJ, Biggio G, et al. Neuroactive steroids after estrogen exposure in depressed postmenopausal women treated with sertraline and asymptomatic postmenopausal women. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13: 91–8.
70. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, et al. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 774–80.
71. Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 338–43.
72. Stahl SM. Why drugs and hormones may interact in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 225–6.
73. Pae CU, Mandelli L, Han C, et al. Oestradiol levels influence on the cognitive function during antidepressant treatments in postmenopausal women with major depressive disorder? A comparison with pre-menopausal women. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 500–6.
74. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, et al. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591–7.
75. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al.; WISDOM team. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1190.
76. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 509–22.
77. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, et al. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711–8.
78. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.
79. Archer DF, Oger E. Estrogen and progesterone effect on venous thromboembolism in menopausal women. *Climacteric* 2012; 15: 235–40.
80. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD001405.
81. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnich D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17β-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010; 13: 219–27.
82. Ulrich L, Naessen T, Elia D, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 228–37.
83. Modelska K, Litwack S, Ewing SK, et al. Endogenous estrogen levels affect sexual function in elderly post-menopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 124–33.
84. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (Suppl): S26–S35.
85. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51: 21–8.
86. Nathorst-Böös J, Wiklund I, Mattsson LA, et al. Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? A double blind placebo controlled study in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 656–60.
87. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57.
88. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2012; 9: 162–70.
89. Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric* 2009; 12: 114–21.
90. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active controlled trial. *J Sex Med* 2008; 5: 646–56.
91. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1582–9.
92. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006; 13: 770–9.
93. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritzer Silverstein D, et al. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 645–51.
94. Brincat MP, Muscat Baron Y, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric* 2005; 8: 110–23.
95. Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35: 107–17.
96. Sator P-G, Sator MO, Schmidt JB, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric* 2007; 10: 320–34.
97. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, et al. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43–55.
98. Castelo-Branco C, Figueras F, Martínez de Osaba MJ, et al. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998; 29: 75–86.
99. Rittié L, Kang S, Voorhees JJ, et al. Induction of collagen by estradiol: difference between sun-protected and photo-damaged human skin in vivo. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1129–40.
100. Gambacciani M, Pepe A, Cappagli E, et al. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal reduction in intervertebral disk height. *Climacteric* 2007; 10: 298–305.
101. Muscat-Baron Y, Brincat M, Galea R, et al. Intervertebral disc thickness in treated and untreated post-menopausal women. *Hum Reprod* 2005; 20: 3566–70.
102. Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F, et al. Disc space narrowing is associated with an increased vertebral fracture risk in postmenopausal women: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1994–9.
103. Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flashes and night sweats. *Climacteric* 2012; 15: 1–5.
104. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34: 17–23.
105. Hess R, Colvin A, Avis NE, et al. The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2008; 15: 422–8.
106. Limouzin-Lamothe M, Mairon N, Joyce JRB, et al. Quality of life after the menopause: Influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 618–24.
107. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, et al.; Indivina 321 Study Group. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause Int* 2007; 13: 116–23.
108. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 824–30.
109. Zethräs N, Johannesson M, Henriksen P, et al. The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. *Brit J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1191–5.
110. Hilditch JR, Lewis J, Ross AH, et al. A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17β combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 24: 177–84.
111. Gambacciani M. New HRT options for the treatment of menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Endocrine* 2004; 24: 231–8.
112. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al.; Women's Health Initiative Investigators.

- Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1976–86.
113. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.
114. Evi S, Pekkarinen T, Sintonen H, et al. The effect of hormone therapy on the health-related quality of life in elderly women. *Maturitas* 2006; 56: 122–8.
115. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–38.
116. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
117. Divittorio G, Jackson KL, Chindalore VL, et al. Examining the relationship between bone mineral density and fracture risk reduction during pharmacologic treatment of osteoporosis. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 104–14.
118. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.
119. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, et al. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1791–7.
120. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long term prevention of bone loss: four year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 935–42.
121. Delmas PD, Davis SR, Hensen S, et al. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1153–60.
122. Lippuner K, Haenggi W, Birkhäuser M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17beta-oestradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806–12.
123. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697–708.
124. Birkhäuser M. Selektive Östrogen-Rezeptormodulatoren (SERMs) zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. *Therapeutische Umschau* 2012; 69: 163–72.
125. Lippuner K, Buchard PA, De Geyter C, et al. Recommendations for raloxifene use in daily clinical practice in the Swiss setting. *Eur Spine J* 2012; 21: 2407–17.
126. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 351–63.
127. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514–24.
128. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522–32.
129. Birkhäuser M. Prävention der postmenopausalen Osteoporose: Erkennung von Risikopatientinnen und nichthormonelle präventive Maßnahmen. *Gynäkologische Endokrinologie* 2013; 11: 129–36.
130. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al.; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.
131. Vogel VG. Selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors for breast cancer chemoprevention. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1874–87.
132. DVO Leitlinie Osteoporose 2009; http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009
133. SVOGO. Osteoporose. Prävention – Diagnostik – Behandlung. Empfehlungen 2010 der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose; <http://www.svgo.ch>
134. 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.
135. Kramarow E, Lentzner H, Rooks R, et al. Health, United States, 1999. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, 1999.
136. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1999.
137. Turnstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1425–7.
138. Battagay E, Nosedá G, Riesen WH (Hrsg). Atheroskleroseprävention – Diagnostik und Therapie von Risikofaktoren. 1. Aufl. Verlag Hans Huber, Bern, 2007.
139. Collins P, Pines A, Birkhäuser M, et al. (Hrsg). Beurteilung und Management von kardiovaskulären Risiken bei der Frau – ein kurzer Leitfaden für Gynäkologinnen. Cambridge Medical Publications, Worthing, West Sussex, UK, 2008.
140. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012; 15: 419–29.
141. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
142. Brownley KA, Hinderliter AL, West SG, et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: Differences associated with years since menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1052–8.
143. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49: 456–68.
144. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175–87.
145. de Lauzon-Duillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009; 52: 2092–100.
146. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1061–6.
147. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 303–7.
148. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16: 15–23.
149. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 821–8.
150. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65: 161–6.
151. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714–8.
152. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006; 53: 226–33.
153. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
154. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65.
155. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al.; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305–14.
156. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al.; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.
157. Grodstein F, Manson JE, Stampfer KJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15: 35–44.
158. Grodstein F, Manson JAE, Colditz AC. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.
159. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
160. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051–7.
161. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14: 373–84.
162. Wagner JD, Clarkson TB, St. Clair RW, et al. Estrogen and Progesterone replacement therapy reduces Low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* 1991; 88: 1995–2002.
163. Petretta M, Gostanzo P, Perrone-Filardi P, et al. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010; 138: 25–31.
164. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243–52.
165. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–71.
166. 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.
167. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
168. Oli V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011; 127 (Suppl 3): S26–S29.
169. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18: 488–93.
170. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–80.
171. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840–5.
172. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979–86.
173. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; ESTrogen and ThromboEmbolic Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
174. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 340–5.

175. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.
176. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961–7.
177. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495–500.
178. Archer DF, Hendrix S, Ferency A, et al. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007; 88: 866–78.
179. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135–46.
180. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861–6.
181. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al.; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425–34.
182. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 27–31.
183. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673–84.
184. Rocca WA, Shuster LT, Brown RD. Could estrogen protect younger menopausal women from stroke? *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 363–5.
185. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1379–84.
186. Mosca L, Grady D, Barrett-Connor E, et al. Effect of raloxifene on stroke and venous thromboembolism: a randomized controlled trial in postmenopausal women with or at increased risk of coronary heart disease. *Stroke* 2009; 40: 147–55.
187. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517–21.
188. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al.; Cache County Investigators. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012; 79: 1846–52.
189. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651–62.
190. Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543–51.
191. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824–8.
192. Wells M, Sturdee DW, Barlow DH, et al. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002; 325: 239.
193. Furness S, Roberts H, Majorbanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8): CD000402.
194. Peled Y, Perri T, Pardo Y, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system as an adjunct to estrogen for the treatment of menopausal symptoms – a review. *Menopause* 2007; 14: 550–4.
195. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E, et al. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG* 2002; 109: 136–44.
196. Wildemeersch D, Pyllyer K, de Wever N, et al. Endometrial safety after 5 years of continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel delivery for postmenopausal hormone substitution. *Maturitas* 2007; 57: 205–9.
197. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril* 1999; 72: 389–97.
198. Ettinger B, Kenemans P, Johnson SR, et al. Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 653–9.
199. Langer RD, Landgren B-M, Rymer J, et al. OPAL investigators. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1320–7.
200. Völker W, Coelingh Bennink HJ, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001; 4: 203–8.
201. Gonzales-Suarez E, Jacob AP, Jones J, et al. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010; 468: 103–7.
202. Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, et al. Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. *Nature* 2010; 468: 98–102.
203. Ruan X, Neubauer H, Yang Y, et al. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric* 2012; 15: 467–72.
204. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev* 2013; 34: 171–208.
205. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmö Diet and Cancer Study. *Int J Cancer* 2003; 103: 246–52.
206. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741–51.
207. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51: 83–97.
208. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–91.
209. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2091–102.
210. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476–86.
211. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027–32.
212. Jordan VC, Ford LG. Paradoxical clinical effect of estrogen on breast cancer risk: a "new" biology of estrogen-induced apoptosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 633–7.
213. Mueck AO, Seeger H. 2-Methoxyestradiol – biology and mechanism of action. *Steroids* 2010; 75: 625–31.
214. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 48–60.
215. Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, et al. Insulin: a novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 2002; 323: 140–5.
216. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 267–75.
217. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3 and breast cancer outcomes. *Breast cancer Res Treat* 2002; 74: 65–76.
218. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103–15.
219. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al.; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57.
220. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.
221. Bush TL, Whitman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498–508.
222. Di Saia PJ, Brewster WR, Ziogas A, et al. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 541–55.
223. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
224. Schuetz F, Diel IJ, Püschel M, et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 342.
225. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of post-menopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 449–57.
226. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448–54.
227. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1260–8.
228. Fournier A, Mesrine S, Brouton-Ruault MC, et al. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009; 27: 5138–43.
229. de Lignières B. Effects of progestogens on the postmenopausal breast. *Climacteric* 2002; 5: 229–35.
230. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65–73.
231. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
232. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric* 2009; 12: 514–24.
233. Clarke CA, Glaser SL. Declines in breast cancer after the WHI: apparent impact of hormone therapy. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 847–52.
234. Patani N, Jouhra F, Mokbel K. Changes in breast cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 742.
235. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670–4.
236. Farmer R. Mündliche Mitteilungen EMAS-Kongress. London, 2009.
237. Mueck AO, Wallwiener D. Brustkrebsrate und HRT-Verordnungen: Differierende Daten aus USA und Europa. *Frauenarzt* 2007; 48: 812–7.
238. Lundström E, Hirschberg AL, Söderqvist G. Digitized assessment of mammographic breast density – effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas* 2011; 70: 361–4.

239. Kaufman DW, Kelly JP, Welch WR, et al. Noncontraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1142–51.

240. Sit AS, Modugno F, Weissfeld JL, et al. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 118–23.

241. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 453–63.

242. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 641–51.

243. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334–41 [Erratum in *JAMA* 2002; 288: 2544].

244. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290: 1739–48.

245. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal

hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302–20.

246. Johnson JR, Lacey JV Jr, Lazovich D, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 196–203.

247. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991–1004.

248. Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, et al. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2609–18.

249. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 493–501.

250. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330–9.

251. de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–4.

Prof. Dr. med. Martin H. Birkhäuser

Martin H. Birkhäuser wurde 1943 in Basel (Schweiz) geboren. Er promovierte 1969 an der Universität Basel zum Dr. med. und spezialisierte sich zunächst in Genf (Schweiz) in allgemeiner Endokrinologie, danach in gynäkologischer Endokrinologie und Reproduktionsmedizin und habilitierte sich 1987 für dieses Fach an der Medizinischen Fakultät der Universität Basel. 1987 erhielt er von der SGGG den Scheringpreis für seine Arbeiten auf dem Gebiet der chronischen hyperandrogenämischen Anovulation. Ab 1993 bis zu seiner Emeritierung im Dezember 2008 war er Professor und Leiter der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Bern (Schweiz). Seine speziellen Interessensgebiete umfassen das Gebiet der Menopause (insbesondere die metabolischen Veränderungen und der Einfluss der Hormonsubstitution auf Stoffwechsel und Lebensqualität), das polyzystische Ovarsyndrom und die hormonale Kontrazeption.

Martin H. Birkhäuser präsidierte mehrere Schweizerische wissenschaftliche Gesellschaften und ist Honorary Founding President der European Menopause and Andropause Society sowie Ehrenmitglied der Menopausengesellschaften von Portugal, Rumänien, Ungarn, Türkei (Ehrenpräsident) und Chile. Er war 1998–2002 Generalsekretär der CAMS der International Menopause Society (IMS), ab 2002 Mitglied des Executive Committee der IMS und amtierte 2005–2008 als deren Treasurer. Martin H. Birkhäuser gehört seit dem Jahre 1998 dem Zürcher Gesprächskreis an.

Martin H. Birkhäuser wurde 2012 zum Mitglied des Vorstandes der International Academy of Human Reproduction gewählt.



Gynial
MEDIZIN TRIFFT SERVICE

Kombinationspillen
mit Levonorgestrel



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



Ersparnis Selina® im Vergleich zu Microgynon-30®: EUR 14,- pro Jahr*

östrogenfreie Minipille
mit 75 µg Desogestrel



Ersparnis Moniq Gynial® im Vergleich zu Cerazette®: EUR 59,- pro Jahr*

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

Die Fachkurzinformation finden Sie auf Seite 22

Gynial GmbH | www.gynial.com

Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption

48. Arbeitstreffen des Zürcher Gesprächskreises April 2012*

M. Birkhäuser, P. Hadji, A. O. Mück, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt; Zürcher Gesprächskreis

Die hormonale Kontrazeption zählt zu den zuverlässigsten Methoden der reversiblen Empfängnisverhütung. Zusätzliche therapeutische und präventive Wirkungen sind ebenso wie unerwünschte Nebenwirkungen abhängig von der Art und Dosis der Östrogen- bzw. Gestagenkomponente, der Applikationsweise und der individuellen Disposition.

Grundsätzlich sind vor der Verschreibung von hormonalen Kontrazeptiva (Pille, Vaginalring, Pflaster, Spritze, Implantat, IUS) eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese zu erheben und Risikofaktoren, z. B. Thrombophilie, Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, Adipositas, Anorexie, Leistungssport, Hypertonie, zu bewerten.

Für die Auswahl der kombinierten Ovulationshemmer (KOH) sind Typ und Dosis der Östrogen- und Gestagenkomponente Orientierungshilfen. Es stehen Kombinationen mit Ethinylestradiol, Östradiolvalerat und Östradiol zur Verfügung. Klinisch relevante Partialwirkungen der verschiedenen Gestagene können sich individuell bemerkbar machen und erfordern ein empirisches Vorgehen. Dafür ist eine exakte Anamneseerhebung vor bzw. während der Anwendung erforderlich (z. B. Blutungsstörungen, Hautreaktionen, Befindlichkeit). Primär ist die Verordnung möglichst niedrig dosierter KOH – bezogen auf die Dosis des Ethinylestradiols (EE) – angezeigt. Es gibt große individuelle Unterschiede in der Pharmakologie der kontrazeptiven Steroide, wobei sowohl die Disposition als auch äußere Einflussfaktoren eine Rolle spielen (Nahrung, Genussmittel, Medikamente). Aufgrund der bereits sehr unterschiedlichen gestagenen Wirkungen (z. B. Ovulationshemmdosis, Transformationsdosis) und der vielfältigen organabhängigen Partialwirkungen ist eine Einteilung in allgemeine Gestagenpotenzen nicht möglich. Inwieweit das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von der verwendeten Gestagenkomponente abhängt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Voraussetzung für die kontrazeptive Sicherheit ist die korrekte Einnahme, denn die meisten ungewollten Schwangerschaften beruhen auf Einnahmefehlern. Aber auch Arzneimittelwechselwirkungen müssen berücksichtigt werden. Daher ist eine sorgfältige Beratung besonders bei der Erstverordnung erforderlich. Die erstmalige Einnahme sollte am ersten Tag der Regelblutung erfolgen. Die Verlängerung des vorgegebenen hormonfreien Intervalls – z. B. durch Vergessen der ersten Tabletten im Folgezyklus – erhöht das Risiko für das Eintreten einer Schwangerschaft.

1. Östrogene und Gestagene hemmen in synergistischer Weise die Ovulation. Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie durch das Gestagen gewährleistet, sodass sich bei ausreichender Gestagendosierung eine sichere Kontrazeption erzielen lässt. Einen Anhaltspunkt für die Wirksamkeit der Gestagenkomponente stellt die jeweilige Ovulationshemmdosis dar. Wird

das Gestagen ohne Östrogen verabreicht, ist die kontinuierliche Anwendung für eine sichere Kontrazeption notwendig. Eine adäquate Kombination mit einem geeigneten Östrogen ist vor allem für die Zykluskontrolle wesentlich. Werden Tabletten vergessen, steigt das Risiko für Zwischenblutungen und ungewollte Schwangerschaften; dies trifft besonders für die erste Einnahmewoche zu. Zwischenblutungen treten vor allem während der ersten 3 Einnahmezyklen auf und gehen bei Fortführung der Einnahme zurück. Ein Präparatewechsel oder Abbruch wegen Zwischenblutungen ist deshalb in den ersten 3 Monaten nicht sinnvoll.

2. Durch ihren Einfluss auf die Follikelreifung reduzieren KOH die endogene Östrogenproduktion. Bei oraler Applikation ist normalerweise EE in einer Dosierung von 20–30 µg bzw. Östradiol oder Östradiolvalerat in einer Dosierung von 1,5–2,0 mg ausreichend, um Östrogenmangelercheinungen zu verhindern. Dies gilt möglicherweise nicht für junge Frauen mit eingeschränkter Ovarialfunktion (z. B. durch Leistungssport, Anorexia nervosa), da auch niedrig dosierte KOH die Ovarien zusätzlich supprimieren und so das Erreichen der Peak-Bone-Mass gefährden können, was auch für parenteral verabreichte KOH anzunehmen ist. Ebenso wenig ist der Einfluss der verschiedenen Gestagene in diesem Zusammenhang geklärt. Für die Zykluskontrolle spielt das Verhältnis zwischen Östrogen- und Gestagenwirkung eine Rolle. Die Anwendung von reinen Gestagenpräparaten ist häufig – zumindest während der ersten Monate – mit unregelmäßigen Blutungen verbunden.

3. Hormonale Kontrazeptiva und andere Medikamente können sich durch pharmakologische Interaktionen in ihrer Wirkung abschwächen oder verstärken (z. B. Enzyminduktion oder -hemmung in der Leber und im Intestinaltrakt, Störung des enterohepatischen Kreislaufs). Derartige Effekte können auch nach Absetzen der Medikation bis zu einigen Wochen persistieren. Bei langfristiger Anwendung von Medikamenten, welche die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen können (z. B. einige Antikonvulsiva), ist eine ununterbrochene Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten zu empfehlen. Bei einer kurzfristigen medikamentösen Therapie (z. B. Antibiotika), welche die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva abschwächen könnte, sind zusätzliche nichthormonale kontrazeptive Maßnahmen anzuraten.

4. Ernsthafte Nebenwirkungen treten unter der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva sehr selten auf und sind meistens von der individuellen Disposition abhängig. Vor der Erstverordnung ist eine sorgfältige Anamnese und Allgemeinuntersuchung inklusive Blutdruckmessung erforderlich. Die gynäkologische Untersuchung, einschließlich der Brust und der Entnahme einer Zervixzytologie, ist anzuraten. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine HPV-Impfung thematisiert werden. Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von thromboembolischen und anderen vaskulären Erkrankungen; in der

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Frauenarzt 2012; 53: 846–9.

Eigenanamnese: zusätzliche Risikofaktoren wie z. B. Übergewicht, Rauchen und Hypertonie. Eine regelmäßige jährliche Überprüfung der Risikofaktoren ist obligat, speziell eine Kontrolle des Blutdrucks und der Zervixzytologie. Bei Hinweisen auf eine entsprechende Disposition ist eine fachspezifische Abklärung zu empfehlen, z. B. des Hämostasesystems, des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels. Ohne Vorliegen anamnestischer Hinweise ist ein solches Screening nicht gerechtfertigt. Das Rauchen erhöht das Risiko für arterielle wie auch für venöse Erkrankungen signifikant. Dieser Effekt wird mit steigendem Alter potenziert.

5. KOH dürfen nicht verordnet werden bei thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit manifesten sekundären Gefäßschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter Hypertriglyzeridämie, akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallensekretion, intrahepatischer Cholestase, vorausgegangen oder bestehenden Leberadenomen und -karzinomen sowie Mamma- und Endometriumkarzinomen. Für Gestagen-Monopräparate liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Bei relativen Kontraindikationen muss über die Verordnung individuell auf der Basis des aktuellen Wissensstandes entschieden werden. Frauen können niedrig dosierte Präparate bis zur Menopause einnehmen, wenn gesundheitliche Risiken, insbesondere für thromboembolische Ereignisse, abgeklärt und bewertet wurden.

6. KOH erhöhen das relative Risiko thromboembolischer Erkrankungen, insbesondere im ersten Einnahmejahr. Das thromboembolische Risiko bei der Anwendung des kontrazeptiven Pflasters oder Vaginalrings ist im Vergleich zur kombinierten Pille nicht vermindert. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko sollten KOH rechtzeitig (4–6 Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie unter Thromboseprophylaxe weiter eingenommen werden; dies gilt auch für eine längerfristige Immobilisierung. Das bei Langstreckenflügen erhöhte Thromboserisiko lässt sich durch geeignete Präventivmaßnahmen reduzieren. Bei Vorliegen einer Thrombophilie kann die Anwendung oraler Gestagen-Monopräparate oder eines IUS in Erwägung gezogen werden.

7. Bei jungen Frauen, die nicht rauchen, sind vaskuläre Erkrankungen unter der KOH-Einnahme sehr selten. Für die Entstehung arterieller Erkrankungen (z. B. Hypertonie, koronare Herzerkrankungen) ist die individuelle Disposition von Bedeutung. Bei Vorliegen von Gefäßschäden können KOH dieses Risiko – vor allem durch die vasokonstriktorische Wirkung der Gestagenkomponente – erhöhen. Die Entwicklung einer Atherosklerose wird durch die Einnahme von KOH nicht gefördert. Bei bestehenden Gefäßschäden können KOH akute Ereignisse (z. B. durch Destabilisierung vorhandener atherosklerotischer Plaques, Blutdruckerhöhung) auslösen.

8. EE-induzierte gutartige Lebertumoren sind sehr seltene Komplikationen. Sie können sich nach Absetzen der KOH zurückbilden und stellen – auch bei Persistenz – keine Kontraindikation für eine nachfolgende Schwangerschaft dar, da selbst hohe Konzentrationen endogener Steroide das Wachstum dieser Tumoren nicht fördern. Leberzelladenome stellen eine Kontraindikation für hormonale Kontrazeptiva dar. Fokal-noduläre Hyperplasien sind keine Kontraindikationen, sollten aber re-

gelmäßig sonographisch überwacht werden. Bei der Entstehung der extrem seltenen Leberzellkarzinome spielen andere Faktoren, wie z. B. Hepatitis B und C, eine Rolle. Die Wirkung von oral zugeführtem Östradiol oder Östradiolvalerat ist in dieser Hinsicht nicht ausreichend untersucht.

9. Es gibt keine Beweise, dass KOH Mammakarzinome induzieren. Es gibt keine Hinweise darauf, dass KOH das Wachstum okkulten Mammakarzinome stärker beeinflussen als die endogenen Steroide. Unter KOH ist die endogene ovarielle Steroidproduktion supprimiert, sodass die Gesamtwirkung der Sexualsteroiden nicht erhöht ist. Auch Frauen mit familiär erhöhtem Risiko für gynäkologische Tumoren (z. B. BRCA1/2-Mutationen) können KOH einnehmen.

KOH reduzieren das Risiko des Endometrium- und Ovarialkarzinoms erheblich. Dieser protektive Effekt nimmt mit der Einnahmedauer zu. Auch das Risiko eines Kolon- und Rektumkarzinoms ist reduziert. Insgesamt steigt die Rate an Zervixkarzinomen mit der Dauer der Einnahme von KOH an. Dabei spielt das Sexualverhalten eine Rolle, da für die Entstehung von Zervixdysplasien onkogene Papillomaviren, die beim Sexualverkehr übertragen werden, verantwortlich sind. Die Bedeutung kontrazeptiver Steroide für die Pathogenese des Zervixkarzinoms ist ungeklärt. Durch regelmäßige, sachgerechte Vorsorgeuntersuchungen, die während der Anwendung von KOH obligat sind, lassen sich Zervixveränderungen rechtzeitig erkennen und behandeln. Eine frühzeitige aktive Immunisierung gegen pathogene HP-Viren bietet einen weitgehenden Schutz vor der Entwicklung von Zervixdysplasien und damit wahrscheinlich auch von Zervixkarzinomen.

10. KOH sind – neben der Kontrazeption – zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen, Dysmenorrhö und Androgenisierungserscheinungen, auch bei Jugendlichen, geeignet. In ausgeprägten Fällen von Akne, Hirsutismus, androgenetischer Alopezie oder Seborrhö sind Präparate mit antiandrogen wirksamen Gestagenen in Kombination mit EE zu empfehlen. Gegebenenfalls muss eine zusätzliche Antiandrogengabe erfolgen. Treten nach Absetzen der KOH unregelmäßige Zyklen oder Amenorrhöen auf, so sind diese nicht Folge der vorherigen Behandlung. Auch zur Therapie dysfunktioneller Blutungen sind KOH geeignet. Bei perimenopausalen Frauen verhindern sie gleichzeitig einen durch Östrogenmangel bedingten Knochenmasseverlust.

11. Mit der Anwendung von KOH sind folgende günstige Wirkungen verbunden: KOH vermindern die Inzidenz verschiedener Erkrankungen, wie z. B. gutartige Brustveränderungen, Ovarialzysten, aufsteigende bakterielle Genitalinfektionen, Blutungsstörungen sowie Dysmenorrhö, und sie reduzieren die Beschwerden bei Endometriose und verschiedenen zyklusabhängigen Erkrankungen, insbesondere bei Anwendung des Langzyklusschemas.

12. Auch durch eine langfristige Anwendung von KOH wird die Fertilität nach Absetzen nicht beeinträchtigt. Allerdings kann der Eintritt einer Schwangerschaft um einige Wochen verzögert werden. Bei langfristiger Anwendung von Depot-Medroxyprogesteronacetat kommt es zu einer Akkumulation der Wirksubstanz im intramuskulären Injektionsbereich. Des-

halb ist eine Ovulation und Schwangerschaft erst nach Elimination der Hormondepots möglich.

KOH haben keine nachteiligen Auswirkungen auf eine nachfolgende Schwangerschaft (z. B. Abortrisiko, Fehlbildungsrate), selbst wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. Entscheidend hierfür ist z. B. das Lebensalter. Es gibt keine

Hinweise auf teratogene Effekte der KOH bei Einnahme während einer nicht erkannten Frühschwangerschaft.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

CH-4052 Basel, Gartenstrasse 67

E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

Teilnehmer des Zürcher Gesprächskreises

Prof. Martin Birkhäuser (Basel)

Prof. Peyman Hadji (Marburg)

Prof. Alfred O. Mueck (Tübingen)

Prof. Joseph Neulen (Aachen)

Prof. Christian Thaler (München)

Prof. Inka Wiegratz (Frankfurt)

Prof. Ludwig Wildt (Innsbruck)

Fachkurzinformation zu Seite 19:

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

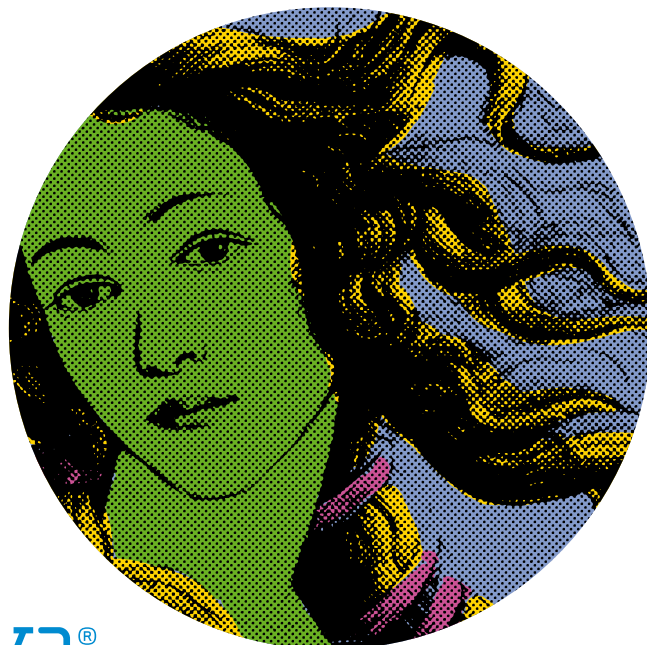
Stand der Information: März 2012

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

Stand der Information: April 2012

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

Stand der Information: April 2010.



esmya®

Die innovative Therapieoption bei Myomen



GELBE BOX
(RE1)

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



Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Sonographische Kennzeichen des Corpus luteum

C. Brezinka

Das Corpus luteum (CL) ist die abwechslungsreichste und damit auch die verwirrendste Struktur im gynäkologischen Ultraschall. Unmittelbar nach der Ovulation beginnt in den Strukturen des bisherigen Follikels ein intensiver Prozess der Luteogenese – die Granulosa- und Thekazellen verändern sich, die Vaskularisation in diesem Bereich nimmt massiv zu. All dies hat

große Auswirkungen auf das Bild, das man im Ultraschall von einem Ovar in der 2. Zyklushälfte bekommt (Abb. 1).

Es gibt dabei kein „typisches“ Corpus-luteum-Bild; es ist gerade die große Variabilität, auch bei derselben Patientin in verschiedenen Zyklen, die typisch für die Sonomorphologie des CL ist. In gut der Hälfte der Fälle füllt sich der rupturierte Follikel in den Stunden nach der Ovulation mit Blut; dies führt zu mäßig bis stark echodensen, meist nur diffus abgegrenzten Strukturen im Inneren (Abb. 2). Da dies häufig mit mittzykli-

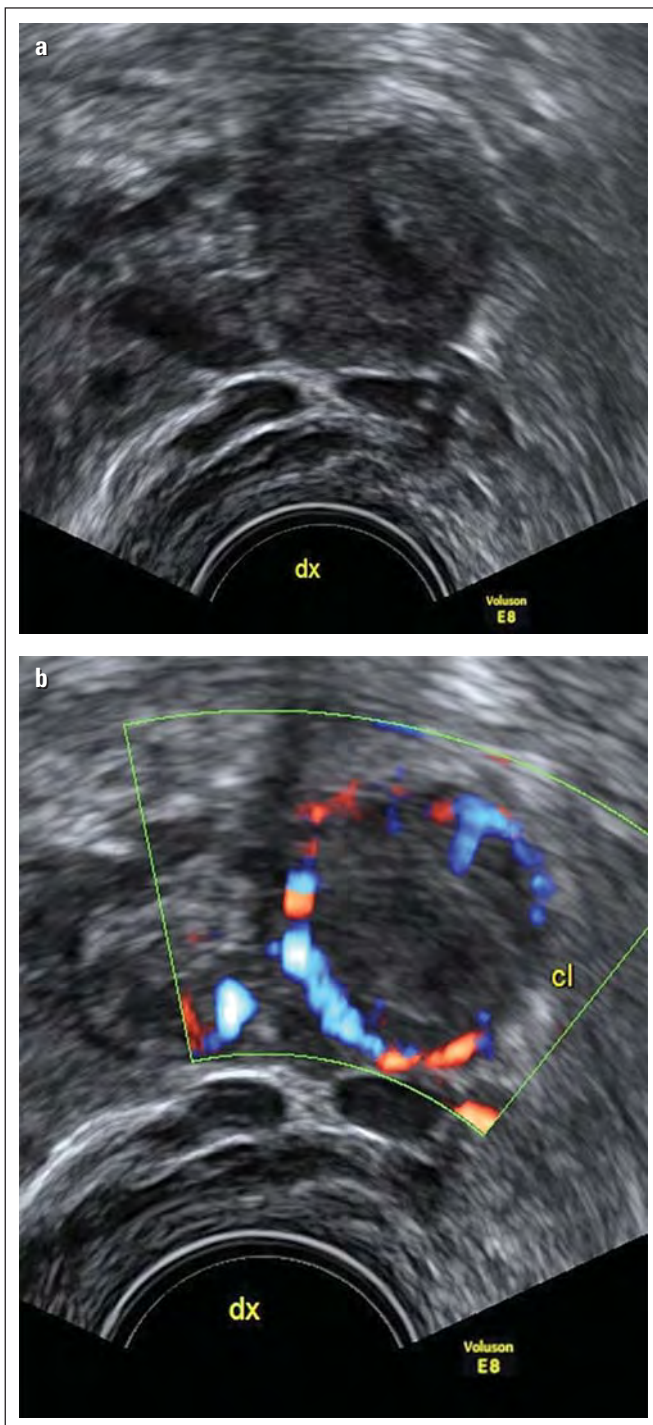


Abbildung 1: Ein unspektakuläres Corpus luteum (a) wird durch den „ring of fire“ im Farbdoppler zu einer markanten Struktur und einer einfachen Diagnose (b).

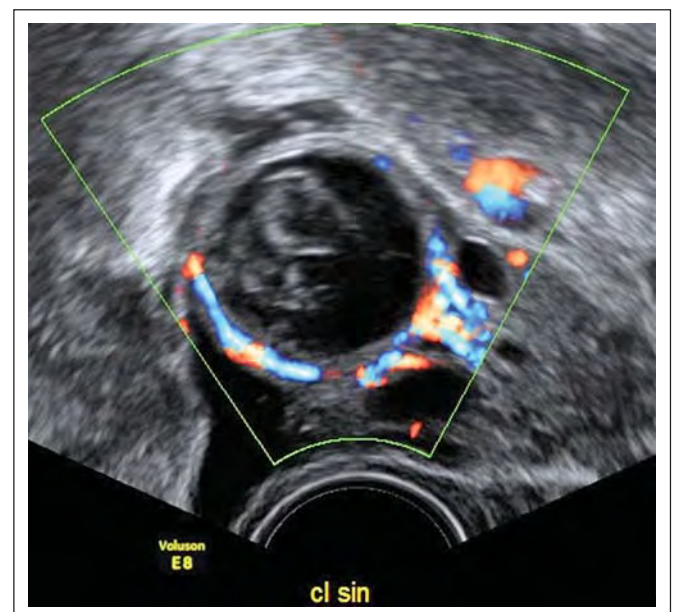


Abbildung 2: Dieses Corpus luteum hat eine große „central fluid-filled cavity“ mit irregulären Koageln im Inneren.

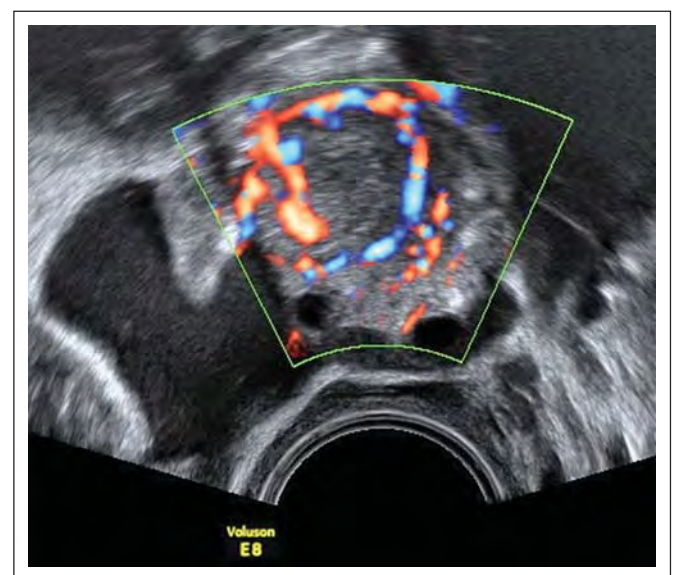


Abbildung 3: Neben dem Ovar zeigt sich postovulatorisch Flüssigkeit im Douglas. Der Farbdoppler zeigt einen charakteristischen „ring of fire“, der das CL vom Rest des Ovars abgrenzt.

schen Schmerzen einhergeht, ist es gerade dieser Befund, der häufig in der Krankenhaus-Notaufnahme, oft nur mit Abdominalschall und ohne gynäkologisches Know-how des ultraschallenden Personals, zu dramatischen Diagnosen, vermeidbaren laparoskopischen Eingriffen und unnötigen stationären Aufenthalten führt (Abb. 3).

Im Schall zeigen sich einmal netzförmige Binnenechos, dann kompakte Gerinnsel. Gemeinsam ist allen, dass sie im Inneren nicht vaskularisiert und bei einer Nachfolgeuntersuchung einige Tage später kleiner sind. Ein ebenfalls häufiger Befund ist die „central fluid-filled cavity“ (CFFC), der flüssigkeitsgefüllte

Raum im Zentrum des Corpus luteum, wie er auch über einige Tage bestehen kann. Dieser Befund wird von manchen Autoren auch als „follicular refilling“ bezeichnet, da in solchen Fällen das Corpus luteum aussehen kann wie ein präovulatorischer Follikel.

Sehr hilfreich ist der Farbdoppler bei der Feststellung eines Corpus luteum – die für die endokrine Aktivität des Organs nötige periphere Vaskularisation zeigt sich in einer meist kreisrunden, 1–2 cm großen, charakteristischen Struktur im Ovar – im Ultraschalljargon, seit es den Farbdoppler gibt, als „ring of fire“ bekannt (Abb. 1–3). Diese Vaskularisation nimmt rund 10 Tage nach der Ovulation ab, mit Beginn der Monatsblutung ist sie kaum mehr vorhanden (Abb. 4). Ein eingeblutetes Corpus luteum (Corpus haemorrhagicum) kann bis zu 4 Monate nach dem Zyklus, in dem es zur Einblutung kam, noch im Ovar erkennbar sein.

3-D-Ultraschall ist bei der Darstellung des Corpus luteum nur in Einzelfällen diagnostisch hilfreich: Die Tomographic-Ultrasound-Methode ermöglicht es, in vorher gewählten Abständen 9 Schnitte des Ovars nebeneinander am Bildschirm darzustellen und sich ein Bild von dem CL innerhalb des Ovars zu machen (Abb. 5). Die Sono-AVC™-Methode hat ihren idealen Einsatz in der 1. Zyklushälfte und wird nur bei einem deutlich flüssigkeitsgefüllten Corpus luteum dieses als irregulär umrandete Struktur darstellen (Abb. 6).

Durch seine Vaskularisation und sein höchst variables Erscheinungsbild ist das Corpus luteum der häufigste Grund für Zuweisungen wegen Verdacht auf einen malignen Ovarialtumor. Das Wissen um die dynamische Entwicklung des Corpus luteum – das im Falle einer Schwangerschaft als Corpus luteum graviditatis eine Lebenszeit von bis zu 8 Wochen haben kann – und um die höchst unterschiedlichen sonographischen Erschei-

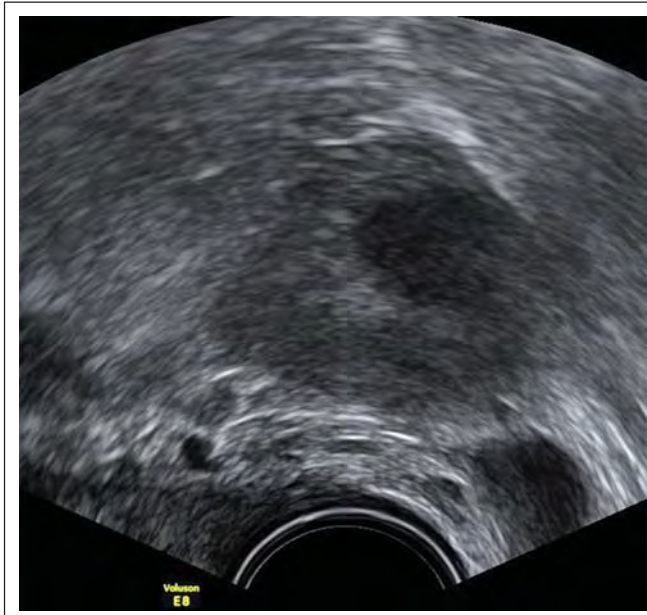


Abbildung 4: Eine echoarme Auflockerung bleibt als Rest eines Corpus luteum am 2. Zyklustag des nächsten Zyklus. Im Farbdoppler zeigt sich keine Vaskularisation.

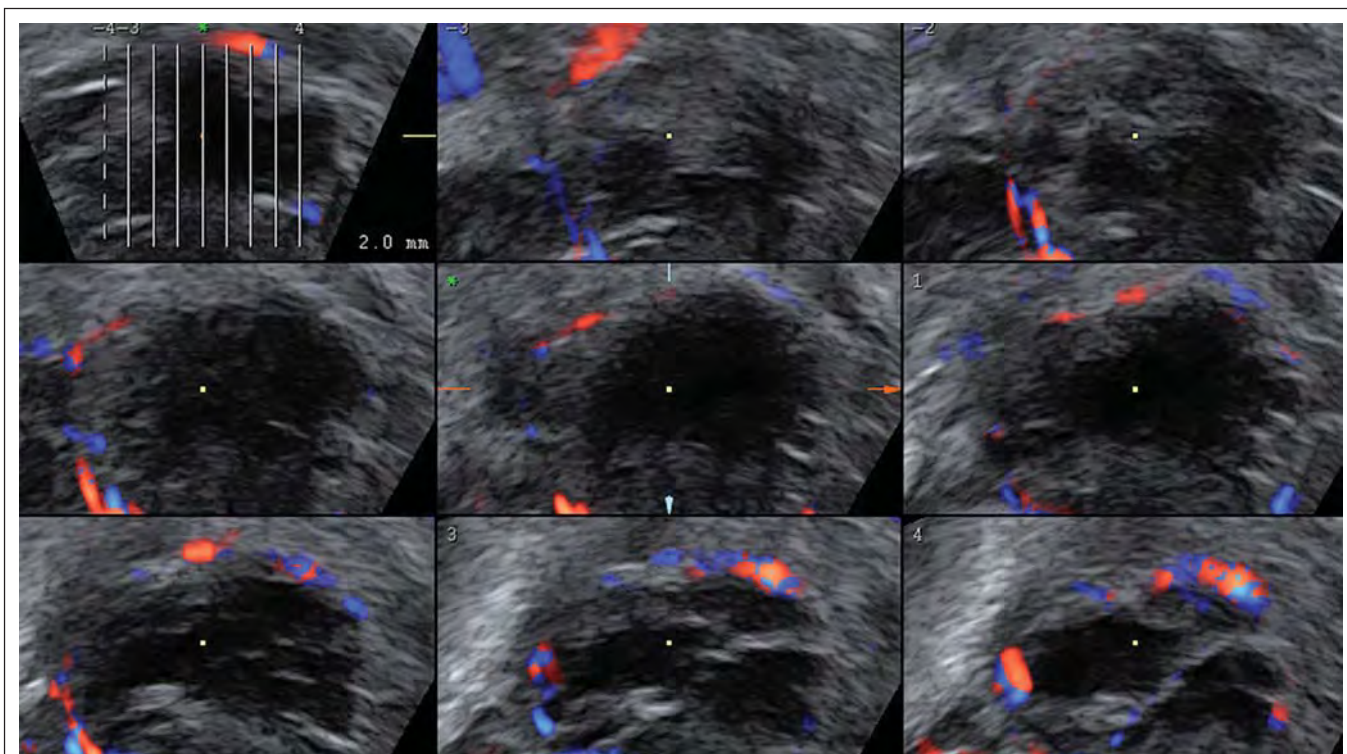


Abbildung 5: Tomographic Ultrasound Imaging eines Corpus luteum in 2-mm-Schritten.

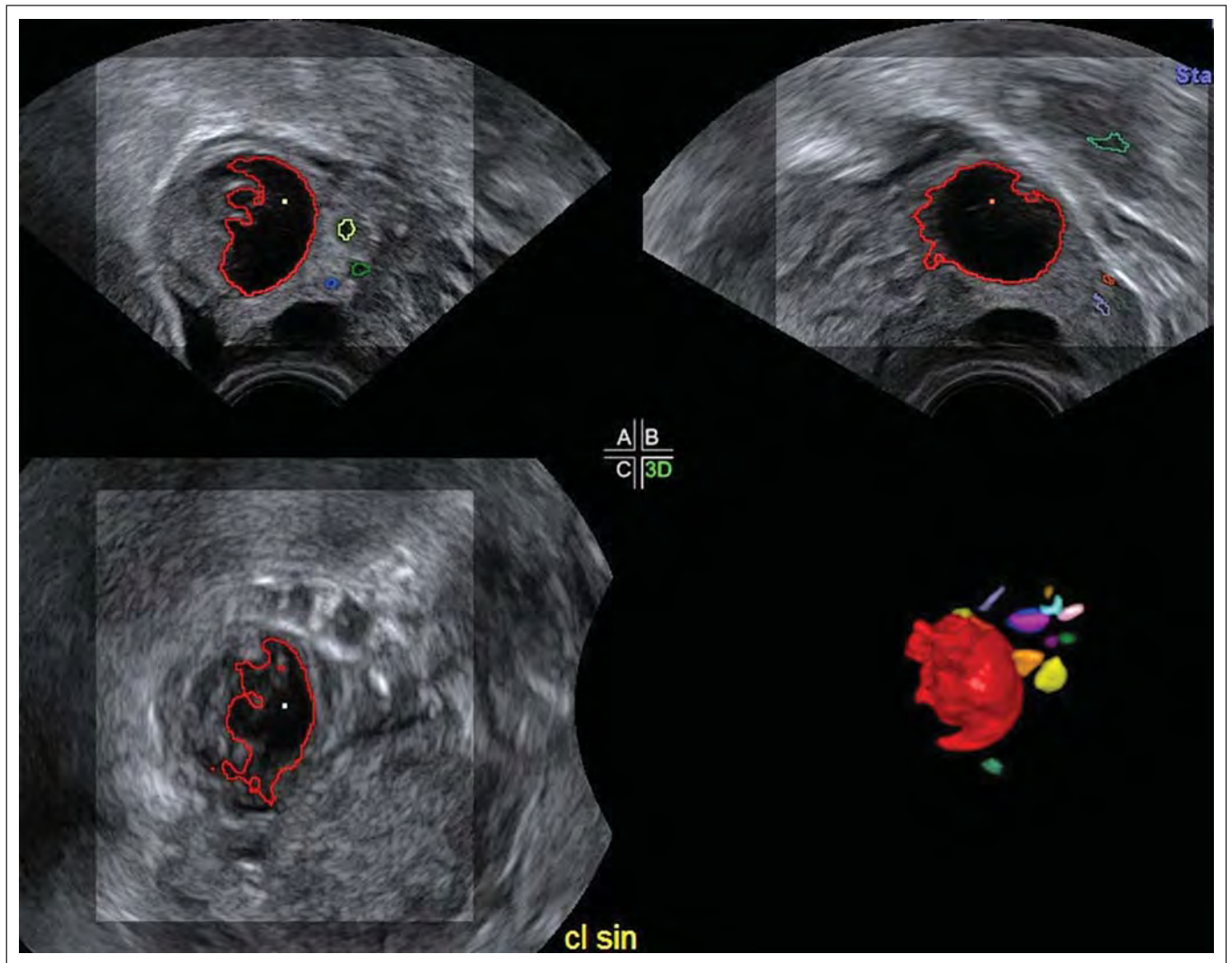


Abbildung 6: Im 3-D-Ultraschall sieht man im Sono-AVC™ den echoarmen Anteil der „central fluid-filled cavity“ als bizarr geformte zystische Struktur (dasselbe CL wie in Abb. 2).

nungsformen hilft maßgeblich bei der Vermeidung von beunruhigenden Fehldiagnosen und unnötigen Eingriffen.

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



ULTRASCHALL
ist mehr als
NUR EIN BILD.



mides
HEALTH CARE TECHNOLOGY

News-Screen Menopause

Neues von der HRT

P. Frigo

■ Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials

Manson JE, et al. JAMA 2013; 310: 1353–68.

Abstract

Importance: Menopausal hormone therapy continues in clinical use but questions remain regarding its risks and benefits for chronic disease prevention. **Objective:** To report a comprehensive, integrated overview of findings from the 2 Women's Health Initiative (WHI) hormone therapy trials with extended postintervention follow-up. **Design, Setting, and Participants:** A total of 27,347 postmenopausal women aged 50 to 79 years were enrolled at 40 US centers. **Interventions:** Women with an intact uterus received conjugated equine estrogens (CEE; 0.625 mg/d) plus medroxyprogesterone acetate (MPA; 2.5 mg/d) (n = 8506) or placebo (n = 8102). Women with prior hysterectomy received CEE alone (0.625 mg/d) (n = 5310) or placebo (n = 5429). The intervention lasted a median of 5.6 years in CEE plus MPA trial and 7.2 years in CEE alone trial with 13 years of cumulative follow-up until September 30, 2010. **Main Outcomes and Measures:** Primary efficacy and safety outcomes were coronary heart disease (CHD) and invasive breast cancer, respectively. A global index also included stroke, pulmonary embolism, colorectal cancer, endometrial cancer, hip fracture, and death. **Results:** During the CEE plus MPA intervention phase, the numbers of CHD cases were 196 for CEE plus MPA vs 159 for placebo (hazard ratio [HR], 1.18; 95%-CI, 0.95–1.45) and 206 vs 155, respectively, for invasive breast cancer (HR, 1.24; 95%-CI, 1.01–1.53). Other risks included increased stroke, pulmonary embolism, dementia (in women aged ≥ 65 years), gallbladder disease, and urinary incontinence; benefits included decreased hip fractures, diabetes, and vasomotor symptoms. Most risks and benefits dissipated postintervention, although some elevation in breast cancer risk persisted during cumulative follow-up (434 cases for CEE plus MPA vs 323 for placebo; HR, 1.28 [95%-CI, 1.11–1.48]). The risks and benefits were more balanced during the CEE alone intervention with 204 CHD cases for CEE alone vs 222 cases for placebo (HR, 0.94; 95%-CI, 0.78–1.14) and 104 vs 135, respectively, for invasive breast cancer (HR, 0.79; 95%-CI, 0.61–1.02); cumulatively, there were 168 vs 216, respectively, cases of breast cancer diagnosed (HR, 0.79; 95%-CI, 0.65–0.97). Results for other outcomes were similar to CEE plus MPA. Neither regimen affected all-cause mortality. For CEE alone, younger women (aged 50–59 years) had more favorable results for all-cause mortality, myocardial infarction, and the global index (nominal P < .05 for trend by age). Absolute risks of adverse events (measured by the global

index) per 10,000 women annually taking CEE plus MPA ranged from 12 excess cases for ages of 50–59 years to 38 for ages of 70–79 years; for women taking CEE alone, from 19 fewer cases for ages of 50–59 years to 51 excess cases for ages of 70–79 years. Quality-of-life outcomes had mixed results in both trials. **Conclusions and Relevance:** Menopausal hormone therapy has a complex pattern of risks and benefits. Findings from the intervention and extended postintervention follow-up of the 2 WHI hormone therapy trials do not support use of this therapy for chronic disease prevention, although it is appropriate for symptom management in some women.

Relevanz für die Praxis

Die Women's Health Study (WHI) wird in dieser Analyse erneut geprüft. Zusammenfassend lassen sich folgende Fakten erkennen:

1. Das Brustkrebsrisiko sowie auch das Herzinfarktrisiko steigen mit dem Alter und sind bei der Östrogenmonotherapie geringer.
2. Die Risiken der HRT sind nach Absetzen relativ rasch der Placebogruppe gleichzusetzen.
3. Zur Vorbeugung chronischer Erkrankungen wie z. B. Diabetes eignet sich die HRT nach Meinung der Autoren nicht.

Leider gehen die Autoren der Studie nicht bzw. zu wenig auf die Vorteile der HRT vor allem in Bezug auf die Lebensqualität ein. Da es in Österreich derzeit keine konjugierten Östrogene am Markt gibt, ist die Relevanz der WHI-Studie auch um einiges geringer, vielmehr wird aufgrund einer genauen Anamnese eine individuelle HRT („hormon replacement therapy“) verordnet und dies sicher nicht jeder Frau.

■ HRT Optimization, Using Transdermal Estradiol plus Micronized Progesterone, a Safer HRT

L'Hermite M. Climacteric 2013; 16 (Suppl 1): 44–53.

Abstract

Hormone replacement therapy (HRT) remains the gold standard for treatment of climacteric symptoms in menopausal women; it is relatively safe in healthy subjects for at least 5 years, provided it had been initiated before the age of 60 years and/or within 10 years from menopause. Estrogen probably adds some cardioprotection, that can, however, be obscured by progestogens, especially medroxyprogesterone acetate (MPA). Oral HRT is associated with an increased risk of venous thromboembolism (VTE), gallbladder disease and possibly stroke. The increased occurrence of all these events can be prevented by the use of the transdermal route

of estradiol administration; this route seems also advantageous for women with diabetes, hypertension and other cardiovascular risk factors, and also especially with advancing age. Endometrial protection by any progestogen is insufficient in the mid to long term when cyclical, sequential regimens are used; full protection can be secured only by continuous combined estrogen + progestogen. Natural, 'body-identical' progesterone, devoid of any androgenic as well as glucocorticoid activities but being slightly hypotensive due to its antimineralocorticoid activity, appears to be the optimal progestogen in terms of cardiovascular effects, blood pressure, VTE, probably stroke and even breast cancer (contrary to synthetic progestogens and particularly MPA, which appear to be mitogenic on breast cells, in synergism with estrogen). HRT optimization can thus be achieved by combining low doses of estrogen given transdermally with micronized oral progesterone; such optimized HRT will allow us to treat symptomatic women for as long as required. Asymptomatic women at risk of (osteoporotic) fractures can also be treated with this optimized HRT as long as their individual risk/benefit ratio remains favorable (thanks to the absence of increased risks of VTE, stroke and breast cancer).

Relevanz für die Praxis

Der Autor kommt zum Schluss, dass eine optimale HRT in einer Kombinationstherapie aus transdermalem Östrogen und mikronisiertem, bioidentem Progesteron besteht. Dies ist in der Praxis leider nicht immer richtig, da eine HRT immer individualisiert eingesetzt werden muss. Progesteron hat z. B. eine androgene Potenz; leidet die Patientin unter androgener Alopezie, wird diese verstärkt. Weiters gibt es Kombinationspflaster mit Östrogen + Gestagen bzw. falls natürliches Progesteron gewünscht wird, ist dieses auch als Progesteroncreme (Magistraliter) transdermal möglich. Leidet die Patientin unter Schlafstörungen oder psychischen Problemen, so wird der Metabolit des Progesterons, das Allylpregnenolon, das am GABA-Rezeptor wirkt, im Magen großteils zerstört. Daher ist eine parenterale Gabe empfehlenswert, alternativ auch als Vaginalsuppositorium.

Die moderne Osteoporosetherapie, nicht zuletzt mit Vitamin D, Bisphosphonaten und Denosumab, ist bereits so fortgeschritten, dass sowohl Osteopenie als auch Osteoporose keine Indikation mehr für eine HRT darstellen.

■ Evaluation of Estrogenic Potential of Flavonoids Using a Recombinant Yeast Strain and MCF7/BUS Cell Proliferation Assay

Resende FA, et al. *PLoS One* 2013; 8: e74881.

Abstract

Phytoestrogens are of interest because of their reported beneficial effects on many human maladies including cancer,

neurodegeneration, cardiovascular disease and diabetes. Furthermore, there is a search for compounds with estrogenic activity that can replace estrogen in hormone replacement therapy during menopause, without the undesirable effects of estrogen, such as the elevation of breast cancer occurrence. Thus, the principal objective of this study was to assess the estrogenic activity of flavonoids with different hydroxylation patterns: quercetin, kaempferol, luteolin, fisetin, chrysin, galangin, flavone, 3-hydroxyflavone, 5-hydroxyflavone and 7-hydroxyflavone via two different in vitro assays, the recombinant yeast assay (RYA) and the MCF-7 proliferation assay (E-screen), since the most potent phytoestrogens are members of the flavonoid family. In these assays, kaempferol was the only compound that showed ER α -dependent transcriptional activation activity by RYA, showing 6.74 ± 1.7 nM EEQ, besides acting as a full agonist for the stimulation of proliferation of MCF-7/BUS cells. The other compounds did not show detectable levels of interaction with ER under the conditions used in the RYA. However, in the E-screen assay, compounds such as galangin, luteolin and fisetin also stimulated the proliferation of MCF-7/BUS cells, acting as partial agonists. In the evaluation of antiestrogenicity, the compounds quercetin, chrysin and 3-hydroxyflavone significantly inhibited the cell proliferation induced by 17- β -estradiol in the E-screen assay, indicating that these compounds may act as estrogen receptor antagonists. Overall, it became clear in the assay results that the estrogenic activity of flavonoids was affected by small structural differences such as the number of hydroxyl groups, especially those on the B ring of the flavonoid.

Relevanz für die Praxis

Phytoöstrogene sind eine Alternative zur HRT und werden oft in der Sprechstunde verlangt. In dieser Studie wurde die biologische Aktivität der bekanntesten Phytoöstrogene untersucht, und zwar mithilfe von zwei biologischen Testsystemen: mit den bekannten MCF-7-Zellen (Mammakarzinomzelllinien) und mit Hefezellen, die ebenfalls mit Östrogenrezeptoren besetzt sind.

Neben dem klassischen östrogenen Effekt zeigen einige Substanzen auch gleichzeitig antiöstrogene Effekte; daneben ist noch erwähnenswert, dass auch Chrysin einen relativ starken antiöstrogenen Effekt zeigte. Chrysin wird aus der Passionsblume gewonnen und ist ein Aromatasehemmer.

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

■ Mammakarzinom und endogene Hormonexposition

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol 2012; 13: 141–51.

Hintergrund

Eine frühe Menarche sowie eine späte Menopause gelten als Risikofaktor für ein Mammakarzinom.

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Metaanalyse war es, den Zusammenhang zwischen der endogenen Hormonexposition und Mammakarzinomcharakteristika zu untersuchen. Hierfür wurden 117 epidemiologische Studien mit insgesamt 118.964 Frauen mit invasivem Mammakarzinom und 306.091 ohne Mammakarzinom eingeschlossen. Keine der Frauen hatte eine Hormonersatztherapie verwendet. Das Mammakarzinomrisiko stieg um den Faktor 1,050 (95%-CI: 1,044–1,057; $p < 0,0001$) für jedes Jahr, das die Menarche früher eintrat, und etwas schwächer um den Faktor 1,029 (95%-CI: 1,025–1,032; $p < 0,0001$) für jedes Jahr, das die Menopause später eintrat. Prämenopausale Frauen hatten ein höheres Mammakarzinomrisiko als gleichaltrige postmenopausale Frauen (adj. relatives Risiko im Alter von 45–54 Jahren 1,43; 95%-CI: 1,33–1,52; $p < 0,001$). Der Einflussgrad der genannten Faktoren wurde mit steigender Adipositas in der Postmenopause abgeschwächt. Die Faktoren Geburtsjahr, ethnische Herkunft, geburtshilfliche Anamnese, Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva hatten keinen wesentlichen Einfluss. Der Zusammenhang der Faktoren Menarchen- und Menopausenalter war für lobuläre Karzinome signifikant stärker als für duktales. Der Einfluss der Menopause bei gleichaltrigen Frauen sowie des Menopausenalters war signifikant stärker für ER-positive als für ER-negative Tumoren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Dauer der endogenen Hormonexposition nicht der einzige Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms ist und diese für ER-positive bzw. lobuläre Karzinome relevanter ist als für ER-negative.

Kommentar

Die vorliegende Metaanalyse bestätigt die Ergebnisse von Mitchell Gail aus dem Jahr 1989 [1, 2]. Das „Gail-Modell“ wies Alter, familiäre Mammakarzinombelastung und frühere Brustbiopsien als prädiktive Faktoren aus. Die Bedeutung des Menarchen- bzw. Menopausenalters für die Entstehung eines Mammakarzinoms, insbesondere des ER-positiven, wurde in der vorliegenden Studie noch besser herausgearbeitet. Inwiefern

die Östrogenexposition im Serum oder aber die lokale *De-novo*-Synthese von Östrogenen aus inaktiven Hormonvorläufermolekülen die wichtigere Rolle spielt, ist unklar. Da die Mammakarzinominzidenz auch in der 6. und 7. Lebensdekade nicht wesentlich geringer als unmittelbar postmenopausal ist und das postmenopausale Mammakarzinomrisiko vom Körpergewicht beeinflusst wird, sind andere Faktoren wie z. B. die Aromataseaktivität im Fettgewebe oder eine Hyperinsulinämie möglicherweise relevanter als die Serum-Östrogenexposition. Eine interessante Beobachtung ist jedoch, dass das (medikamentös meist nicht beeinflusste) Menarchenalter einen stärkeren Einfluss auf das Mammakarzinomrisiko als das (medikamentös sehr häufig herauszögerbare, iatrogene) Menopausenalter hatte.

Literatur:

1. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879–86.

2. National Cancer Institute. Breast cancer risk assessment tool. <http://www.cancer.gov/bcrisktool/Default.aspx>

3. Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, et al. Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 701–20.

■ Kein Zusammenhang zwischen ASS und postmenopausalem Mammakarzinom

Zhang X, Smith-Warner SA, Collins LC, et al. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and postmenopausal breast cancer incidence. J Clin Oncol 2012; 30: 3468–77.

Hintergrund

Entzündungsprozesse werden mit der Kanzerogenese in Verbindung gebracht. Dementsprechend erhofft man sich von einer antiinflammatorischen Pharmakotherapie einen antineoplastischen Effekt.

Zusammenfassung

Die Studie untersuchte im Zeitraum von 1980–2008 bei 84.602 postmenopausalen Frauen den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Brustkrebs und der Anwendung von Analgetika. Hierzu wurden die Teilnehmerinnen per Fragebogen alle 2 Jahre zur Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS), nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Paracetamol sowie zum reproduktiven Status und anderen Lebensstilfaktoren befragt. Insgesamt wurden 4734 inzidente invasive Mammakarzinome diagnostiziert. Im Vergleich zu keiner ASS-Anwendung hatte die regelmäßige Einnahme von ASS (≥ 2 Tabletten/Woche) über > 20 Jahre keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko (multivariable relative Risiken [RR]; RR gesamte Mammakarzinome 0,91, 95%-CI: 0,81–1,01; $p_{\text{trend}} = 0,16$; RR ER⁺/PR⁺-Mammakarzinome 0,90, 95%-CI: 0,77–1,06; $p_{\text{trend}} = 0,17$; RR ER⁺/PR⁻-Mammakarzinome 0,91, 95%-CI: 0,68–1,22; $p_{\text{trend}} = 0,97$). Weder die Anwendungsdauer noch die Dosierung hatten einen Einfluss. Ebenso hatte die Anwendung von NSAR und Paracetamol, auch nicht in höherer Dosierung (≥ 6 Tabletten/Woche)

über > 10 Jahre, keinen Einfluss auf das Mammakarzinomrisiko. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Anwendung von ASS, anderen NSAR und Paracetamol keinen relevanten Einfluss auf das postmenopausale Mammakarzinomrisiko hat.

Kommentar

Die mehrjährige Gabe von ASS oder NSAR sollte nicht zur Prävention von Brustkrebs empfohlen werden. In Abhängigkeit von der Dosis und Anwendungsdauer ist das Risiko z. B. für eine gastrointestinale Blutung erhöht. Nach wie vor steht bei der Prävention von Malignomen die Lebensstilmodifikation an erster Stelle. Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko [1], die an einer medikamentösen Brustkrebsprävention interessiert sind, stehen z. B. in den USA die selektiven Östrogenrezeptor-modulatoren (SERM) Tamoxifen und Raloxifen zur Verfügung. In Deutschland besitzen die genannten SERMs diese Indikation jedoch nicht! Für Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko

aufgrund einer BRCA-Mutation existieren spezielle Empfehlungen.

Literatur:

1. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females

who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 1879–86.

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

Gynial
MEDIZIN TRIFFT SERVICE

Verhütung mit Verantwortung hormonfrei mit 6 IUP

NEU

SILVERLINE Cu 380 Ag

- Kupfer-IUP mit Silberkern

NEU

Flexi~T

- Kupfer-IUP für Nulliparae & Multiparae
- in 3 Varianten erhältlich
- modernste IUP-Technologie

GyneFIX® ... das Verhütungskettchen

- das rahmenlose IUP

Aktuelles: Bakterielle Vaginose und Fluomizin

M. Pfeiffer

■ Ätiologie

Die bakterielle Vaginose (BV) ist bei 20–40 % der Frauen im gebärfähigen Alter die häufigste Ursache für eine wiederkehrende Vaginalinfektion [1]. Aber auch für abnormalen Ausfluss ist die BV mit einer Prävalenz von 5–50 % bei Frauen im gebärfähigen Alter mitverantwortlich. So konnte in Großbritannien bei 12–29 % der Schwangeren bzw. bei 30 % mit einem Schwangerschaftsabbruch eine BV diagnostiziert werden [2, 3].

Auch wenn eine BV bei jungen und sexuell aktiven Frauen dominiert, so können auch sexuell inaktive Frauen an einer BV erkranken [3].

■ Pathogenese

Die BV ist ein klinisches Syndrom, welches dadurch charakterisiert ist, dass die H_2O_2 -produzierenden Laktobazillen in der Vagina durch vorwiegende Anaerobier, wie *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Mobiluncus species* oder *Peptostreptococcus species*, oder auch durch *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* und *Atopopium vaginae* verdrängt werden [3, 4].

Der Rückgang an milchsäurebildenden Laktobazillen führt zu einer pH-Wert-Erhöhung ($> 4,5$) des sauren Vaginalmilieus. Durch diesen fortschreitenden Rückgang der säureliebenden Laktobazillen kommt es zu einer weiteren Zunahme der Anaerobier. Die genauen Mechanismen der Entstehung sind aber nach wie vor unklar [3].

■ Symptomatik

Bis zu 50 % der betroffenen Frauen sind völlig symptomlos [4]. Durch die Veränderung der Vaginalflora kann es zu einem schmutzig weißen, dünnen und homogenen Ausfluss kommen; dies vor allem nach dem Geschlechtsverkehr [3]. Als Charakteristikum besitzt dieser vaginale Ausfluss häufig einen „fischigen“ Geruch [2, 3]. Die Zervix hingegen ist unauffällig und es fehlen auch Entzündungen oder ein Erythem. Sollte eine Zervizitis vorhanden sein, dann ist diese üblicherweise das Resultat anderer Pathogene [3].

■ Diagnostik

Die Diagnose kann zum einen anhand der Amsel-Kriterien gestellt werden, wobei 3 der 4 Kriterien erfüllt sein müssen:

- Fluor vaginalis
- „Clue cells“ im Nativpräparat
- Vaginaler pH-Wert $> 4,5$
- Positiver Amintest („Fischgeruch“)

Zum anderen kann die Diagnosefindung in der Anfertigung eines Vaginalabstriches erfolgen, welcher zur besseren Kontrastierung gram-gefärbt werden kann [4]. Anhand des Vaginalabstriches kann auch der Lactobacillary Grade (LBG) bestimmt werden (Tab. 1).

■ Komplikationen durch eine BV

Komplikationen und Folgeerkrankungen können sowohl bei schwangeren als auch bei nichtschwangeren Frauen auftreten. Eine BV während einer Schwangerschaft kann zu einer Plazentainsuffizienz führen, die in einer pränatalen Fötushypoxie und Perinatalpathologie resultieren kann [2]. Ferner kann die BV mit einem ungünstigen Schwangerschaftsverlauf assoziiert sein, wie z. B. einer vorzeitigen Ruptur der Fruchtblase, frühzeitigen Wehentätigkeiten, einer Frühgeburt, postpartaler Endometritis oder auch in einem um bis zu 40 % reduzierten Geburtsgewicht [3, 5]. Erhöhte Empfänglichkeit für sexuell übertragbare Krankheiten oder Pelvic Inflammatory Disease (PID) können ebenfalls mögliche schwere Folgeerkrankungen sein [4].

■ Therapie

Somit ist bei schwangeren Frauen auch eine symptomlose BV therapiewürdig. Neben den in diversen Leitlinien genannten Wirkstoffen gibt es in Österreich seit Oktober 2013 das seit Jahrzehnten bewährte Dequaliniumchlorid (DQC) als 10-mg-Vaginaltabletten. Dequaliniumchlorid ist eine quaternäre Ammoniumverbindung mit einem großen antimikrobiellen Spektrum. Es ist wirksam gegen gram-positive und -negative Bakterien sowie auch gegen Protozoen (*Trichomonas vaginalis*) und Pilze (Hefen, Dermatophyten, Schimmelpilze). Die minimalen Hemmstoffkonzentrationen (MIC) reichen von 0,2–400 $\mu\text{g/ml}$ [6].

Die primäre Wirkweise der oberflächenaktiven Substanz Dequaliniumchlorid liegt in der Erhöhung der Zellpermeabilität (mit Zerstörung der Zellmembran) und im nachfolgenden Verlust der Enzymaktivität, was letztendlich zum Zelltod führt. Dequaliniumchlorid erreicht innerhalb von 30–60 Minuten seine bakterizide Wirkung. Die Behandlung mit den Vaginaltabletten erfolgt 1× täglich für eine Dauer von 6 Tagen [7].

■ Multizentrische Studien bestätigen Wirksamkeit

In einer multizentrischen, einfach verblindeten und randomisierten Studie wurden 321 Patientinnen mit einer nach Amsel diagnostizierten BV aufgenommen. Die Diagnose BV wurde beim Vorhandensein aller 4 Amsel-Kriterien gestellt. Danach

Tabelle 1: Einteilung des Lactobacillary Grade (LBG).

LBG I (physiologisch)	Laktobazillen dominieren die Vaginalflora pH-Wert $\leq 4,5$
LBG II (intermediär)	Mischflora mit Laktobazillen und <i>Gardnerella</i> oder auch <i>Mobiluncus ssp.</i>
LBG III (BV)	<i>Gardnerella</i> und/oder <i>Mobiluncus ssp.</i> dominieren Nur wenige oder gar keine Laktobazillen [2]

wurden die Frauen entweder der Gruppe mit 6 Tagen vaginalen Dequaliniumchlorid-Tabletten oder mit 7 Tagen vaginaler Clindamycin-Creme zugeteilt. Kontrolluntersuchungen wurden an den Tagen 7 (C1) und 25 (C2) nach Beendigung der Therapie durchgeführt.

In dieser Studie konnte dargelegt werden, dass eine BV-Behandlung mit 6 Tagen vaginalen Dequaliniumchlorid-Tabletten (Fluomizin) die gleiche Wirksamkeit hat wie die vaginale Clindamycin-Creme-Behandlung über 7 Tage. Das bedeutet, dass sowohl die Heilungsraten (C1: 81,5 % vs. 78,4 % und C2: 79,5 % vs. 77,6 %) als auch die Zahl der wiederkehrenden BV (13,5 % vs. 9,2 %) in beiden Gruppen auf gleichem Niveau waren. Ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dequaliniumchlorid ergab sich bei der pH-Wert-Messung zum Kontrollzeitpunkt C1. Hier waren in der Dequaliniumchlorid-Gruppe signifikant mehr Frauen ($p = 0,02$) mit einem physiologischen pH-Wert als im Vergleich zur Clindamycin-Gruppe (41,1 % vs. 54,5 %). Zusammen mit einem Trend hin zu einem höheren Prozentsatz an Frauen mit einem LBG I an C2 (C1: 57,0 % vs. 55,2 % und C2: 67,3 % vs. 58,4 %) könnte dies als Indikator für eine bessere Wiederherstellung einer physiologischen Vaginalflora unter einer Dequaliniumchlorid-Therapie gesehen werden. Die Anzahl an Frauen mit einer vulvo-vaginalen Kandidose (VVC; 2,5 % vs. 7,7 %; $p = 0,06$) sowie auch mit Nebenwirkungen (17,8 % vs. 20,3 %) war in beiden Gruppen gleich niedrig [1].

In einer früheren Studie [6] an 180 Frauen mit einer bakteriellen Vaginose wurde die Wirkung von Fluomizin und Povidon-Iodid untersucht. Waren 3 von 4 Amsel-Kriterien positiv, dann wurden die Frauen ($n = 180$) auf die beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Fluomizin war in dieser doppelblinden Studie genauso gut wirksam wie Povidon-Iodid.

Der Gesamt-Symptomscore reduzierte sich von 4,3 vs. 4,6 vor Behandlungsbeginn auf 1,3 vs. 1,4 zum Zeitpunkt C1 (= 3–4 Tage nach Behandlungsende) und war auch zum Zeitpunkt C2 (= 3–4 Wochen nach C1) 1,6 vs. 0,8. Die Heilungsrate in der Fluomizin-Gruppe lag zu C1 bei 96 % und zu C2 bei 82 %. Die Regeneration der Vaginalflora, interpretiert aus der Verbesserung des Vaginal-pH-Wertes, war bei beiden Wirkstoffen wiederum gleich gut (vor der Behandlung: 5,3 vs. 5,3; C1: 4,5 vs. 4,7; C2: 4,5 vs. 4,5). Bei den Frauen mit VVC und Fluor vaginalis war Fluomizin dem Povidon-Iodid gleichfalls ebenbürtig.

Zusammenfassung

In beiden Studien war Fluomizin (DQC) zu den etablierten lokalen Behandlungsmethoden gleichwertig. Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass Fluomizin-Vaginaltabletten mit 10 mg DQC folgende positiven Eigenschaften besitzen:

- Fluomizin hat ein sehr breites antimikrobielles Wirkspektrum.
- Fluomizin ist weniger anfällig für Resistenzentwicklungen.
- Fluomizin sorgt für eine schnelle und hohe Wirkstoffkonzentration am Infektionsort.
- Fluomizin hat eine vernachlässigbare systemische Exposition.
- Fluomizin kann während der ganzen Phase der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden [7].

Mit Dequaliniumchlorid (Fluomizin®) steht eine neue alternative BV-Behandlung mit großem Nutzen zur Verfügung – sowohl bei nichtschwangeren als auch bei schwangeren und stillenden Frauen [1].

Literatur:

1. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, et al.; Fluomizin Study Group. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 73: 8–15.
2. National Guideline For The Management Of Bacterial Vaginosis. Clinical Effectiveness Group. British Association for Sexual Health and HIV, 2006.
3. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med* 2000; 51: 349–56.
4. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports. May 10, 2002/Vol. 51/No. RR-6/Page 42.
5. Grishchenko OV, Lakhno IV, Dudko VL, et al. Clinical and prognostic aspects of bacterial vaginosis treatment in pregnant women. *Women Health* 2006; (3).
6. Petersen EE, Weissenbacher ER, Hengst P, et al. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 706–15.
7. Fachinformation Fluomizin.

Korrespondenzadresse:

Gedeon Richter Austria GmbH

Dr. Mark Pfeiffer

A-1030 Wien, Hainburger Straße 20/17

E-Mail: mark.pfeiffer@gedeonrichter.eu

Für Sie gelesen

L. Rohrmoser

■ Prevalence of Hypovitaminosis D and Folate Deficiency in Healthy Young Female Austrian Students in a Health Care Profession

Kaehler ST, Baumgartner H, Jeske M, et al. *Eur J Nutr* 2012; 51: 1021–31.

Ein subklinischer Mangel an Vitamin D und Folsäure ist in unseren Breiten auch bei gesunden Kindern und Erwachsenen häufig, besonders in den Wintermonaten, in denen die Haut kaum dem Sonnenlicht ausgesetzt ist. Zudem wird nicht nur Vitamin D, sondern auch Kalzium oft nicht ausreichend zugeführt [1].

Die Vitamin-D-Insuffizienz betrifft nicht zuletzt auch Risikogruppen wie Schwangere, Kleinkinder und postmenopausale Frauen, wobei der Vitamin-D-Spiegel der Schwangeren nicht nur die Mutter, sondern auch die Knochendichte des Kindes beeinflusst [2].

Studie an Studentinnen

Für die vorliegende Studie wurden an einem bestimmten Tag am Ende des Winters (2. April 2008) vormittags Innsbrucker Studentinnen der Pharmazie, Medizin, Diätologie und Krankenpflege zur Blutabnahme und zum Ausfüllen von Ernährungsfragebögen (24-h-Recall und 4-Wochen-„Food Frequency Questionnaire“ [FFQ] inklusive Erfassung des Alkoholkonsums, Rauchverhaltens und sportlicher Aktivitäten im Freien und in Gebäuden) eingeladen. Die Durchführung an einem einzigen Vormittag verhindert den Einfluss jahreszeitlicher und zirkadianer Schwankungen. Das primäre Studienziel war die Prävalenz der Hypovitaminose D, definiert als eine Plasmakonzentration von < 30 nmol/l (12 ng/l).

Von den 225 rekrutierten Studentinnen konnten 10 Blutproben aus technischen Gründen nicht analysiert werden. 46 der Probandinnen (20,4 %) waren Raucherinnen. Sportliche Aktivitäten wurden im Durchschnitt an 2,6 Tagen pro Woche (SD 1,76) für durchschnittlich 1,27 Stunden am Tag (SD 0,71) ausgeübt. Der Alkoholkonsum lag bei durchschnittlich 1,11 (SD 1,01) Tagen im Ausmaß von 2,09 (SD 1,51) alkoholischen Getränken pro Woche. Etwa 50 % verwendeten hormonelle Kontrazeptiva. Folsäure und Vitamin-D₃-Substitution wurden nur von 8 Probandinnen eingenommen, Vitamin-D₂-Supplementation von keiner.

Vitamin-D-Aufnahme ungenügend

Die durchschnittliche tägliche Vitamin-D-Aufnahme betrug laut 24-h-Recall 2,25 µg/d (SD 4,92), laut 4-Wochen-FFQ 1,09 µg/d (SD 0,60). Das entspricht den Werten bei Frauen < 40 Jahre in der Allgemeinbevölkerung (2,3 µg/d) [1] und liegt weit unter der Empfehlung von 5 µg/d. Dennoch war die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels (< 30 nmol/l 25-OH-Vitamin D₃ im Plasma) mit 6,9 % wesentlich geringer als in der Allgemeinbevölkerung mit 26 % [1], vermutlich aufgrund vermehrten Aufenthalts im Freien. Dafür spricht auch, dass der Unterschied in Outdoor-Aktivitäten zwischen der zusätzlich ermittelten „Hoch-Vitamin“-

Gruppe mit > 62 nmol/l 25-OH-Vitamin D im Plasma und jener mit < 30 nmol/l signifikant war. Rauchen war mit den Vitamin-D-Spiegeln positiv (!) korreliert.

PTH- und Östradiolspiegel

In der Regressionsanalyse fand sich ein Zusammenhang zwischen höheren PTH- und niedrigeren 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln im Plasma. Dieser nicht-lineare Zusammenhang wird durch andere Studien bestätigt [3–5].

Auch zwischen den Östradiol- und den Vitamin-D-Plasmaspiegeln fand sich eine negative Korrelation, wobei die Östradiolspiegel durchwegs im physiologischen Bereich lagen und weder der Gebrauch von hormonellen Kontrazeptiva noch die Phasen des Menstruationszyklus der Probandinnen berücksichtigt wurden.

Kalzium und Folsäure

Die durchschnittliche Kalziumaufnahme betrug in der Studiengruppe 749 mg/d (SD 405) laut 24-h-Recall und 1194 mg/d (SD 548) laut 4-Wochen-FFQ. Bei 47 % bzw. 46 % lag die Kalziumaufnahme unter der Empfehlung von 1000 mg/d.

Der mittlere RBC-Folat-Wert betrug 251,7 (SD 98,3) ng/ml. Bei 15 Personen lag der Wert unter 140 ng/ml, allerdings ohne Anzeichen von Anämie oder Abnormitäten der Blutzellen. Für die hier untersuchte Gruppe junger erwachsener Frauen im gebärfähigen Alter werden jedoch perikonzep-tual Werte von > 400 ng/ml empfohlen, was in der Studienpopulation nur 20 Personen (9,3 %) erreichten.

Fazit

Mangels ausreichender UV-Bestrahlung in unseren Breiten dürfte die Vitamin-D-Substitution die einzig anerkannte Strategie sein, um die ausreichende Versorgung auch in den Wintermonaten aufrecht zu erhalten [6, 7]. Unter den (gesundheitsberuflichen!) Probandinnen der Studie war die Supplementierung jedoch selten. In den Empfehlungen der Fachgesellschaften wird davon ausgegangen, dass der Bedarf bei jungen Frauen durch vitaminreiche Ernährung und UV-Einstrahlung gedeckt werden kann. Die Studienergebnisse sprechen jedoch dagegen.

Auch Folsäuremangel (RBC-Folat < 140 ng/ml) fand sich bei 6,9 % der Probandinnen und nur 9,3 % erreichten eine RBC-Folat-Konzentration, die als optimal für die Prävention fetaler Neuralrohrdefekte angesehen wird (> 400 ng/ml).

Literatur:

1. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, et al.; Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 323–31.
2. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al.; Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36–43.
3. Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, et al. Vitamin D status in a rural postmenopausal female population. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 395–402.
4. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777–83.
5. Houghton LA, Szymlek-Gay EA, Gray AR, et al. Predictors of vitamin D status and its association with parathyroid hormone in young New Zealand children. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 69–76.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
7. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364: 248–54.

Für Sie gelesen

■ Expertenbrief der SGGG zum Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption

Merki-Feld G, Bitzer J, Seydoux J, Birkhäuser M. SGGG-Expertenbrief Nr. 35 (aktualisierte Version vom Juni 2013); http://sggg.ch/de/members_news/1005

Die Verschreibung von kombinierten oralen Kontrazeptiva erhöht das Risiko nicht nur für venöse thromboembolische Ereignisse, sondern auch für arterielle Ereignisse. Risikofaktoren wie Alter > 35 Jahre, starkes Übergewicht, Rauchen und eine positive Familienanamnese müssen erkannt und in die Kontrazeptionsberatung mit einbezogen werden. Das Risiko für eine VTE ist vor allem bei Erstanwenderinnen und im ersten Anwendungsjahr (speziell in den ersten 3 Monaten) erhöht, was die Bedeutung der Prädisposition zeigt.

Die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) hat in Absprache mit Swissmedic Informationsmaterial zur Beratung von Anwenderinnen kombinierter hormonaler Verhütungsmittel erstellt.

Zweck dieser Unterlagen ist es, eine vertiefte Besprechung über Vorteile und Risiken einer hormonalen Verhütung bei der Arztkonsultation zu fördern. Eine Checkliste soll insbesondere bei jeder Besprechung eingesetzt werden, um sicherzustellen, dass eine ausführliche Diskussion über die venösen und arteriellen Thromboserisiken einer hormonalen Kontrazeption stattfindet. Individuelle Risiken und Kontraindikationen zu einer kombinierten hormonalen Kontrazeption sollen dabei erfasst und alternative Verhütungsmöglichkeiten besprochen werden. Weiters sollte die Patientin informiert werden, dass unterschiedliche

kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit unterschiedlichen Risiken für ein thromboembolisches Ereignis assoziiert sind. Die CHC mit Levonorgestrel sind mit einem niedrigeren Risiko assoziiert als CHC mit Gestagenen der 3. und 4. Generation sowie Cyproteronacetat.

Diese Maßnahmen sollen den Anwenderinnen bewusst machen, dass eine hormonale Kontrazeption eine medikamentöse Behandlung darstellt und in regelmäßigen Abständen überprüft werden muss. Sie sollen zudem dazu beitragen, dass die Frauen bei der Wahl des Verhütungsmittels bestmöglich informiert sind und mitentscheiden können. Um die Risiken auftretender venöser und arterieller thromboembolischer Ereignisse zu reduzieren, ist es auch wichtig, die Symptome und Zeichen zu kommunizieren, die bei Verdacht einer Thrombose oder einer Lungenembolie eine sofortige medizinische Konsultation erfordern.

Die hormonalen Verhütungsmittel sind bei Beachtung der Kontraindikationen und Risikofaktoren ein sicheres und wirksames Mittel, um unerwünschte Schwangerschaften zu verhindern. Dieses Beratungsmaterial soll dazu beitragen, die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Präparate weiter zu verbessern.

Unter dem oben angeführten Link sind neben dem Expertenbrief folgende Formulare abrufbar:

- ein Handout für Ärzte zur Verschreibung kombinierter oraler Kontrazeptiva zur Unterstützung einer kompletten Anamnese mit Kontraindikationen und Risikofaktoren,
- eine Checkliste für Erst- und Neuverschreibung sowie
- ein Merkblatt für Neuanwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva in mehreren Sprachen.

Die Redaktion

Kongresse, Veranstaltungen

- **22. Februar – 1. März 2014; Teneriffa, Spanien:** Gyn Allround – Winterfortbildung unter südlicher Sonne.
Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. J. Deutinger, Univ.-Prof. Dr. G. Bernaschek.
Themenschwerpunkte: Körperliche Aktivität zur Prävention und Rehabilitation von Tumorerkrankungen • Minimal-invasive Eingriffe bei Inkontinenz • Hormonale Kontrazeption: Fallsdiskussion unter Berücksichtigung der aktualisierten WHO-Richtlinien • Der Kreißsaalführerschein • HPV-Impfung nach Konisation? • Abortus habitus – neue Leitlinie der DGGG • Dopplersonographie und Patientensicherheit • Sexualität zwischen Fiktion (Erwartungshaltung) und Realität • Interaktives CTG-Quiz • Krafttraining in allen Lebensabschnitten • Lust und Sinnlichkeit • Aktuelle Urteile in Geburtshilfe und Gynäkologie • u. v. a. m.
Referenten: Prof. Dr. N. Bachl, Wien; Dr. E. Bragagna, Wien; Prof. DDr. H. Kölbl, Wien; Prof. Dr. Ofner, Wien; Prof. DDr. A. Mück, Tübingen; Prof. Dr. K. T. M. Schneider, München; Prof. Dr. C. Tempfer, Bochum.
Veranstaltungsort: Roca Nivaria Gran Hotel, Teneriffa, Spanien.
Zertifizierung: Von der Österreichischen Ärztekammer werden 33 Wochenstunden anerkannt (entsprechend 44 DFP-Punkten).
Auskunft und Anmeldung: Reisebüro Schellinger, i.A. Conventive OG, A-2345 Brunn am Gebirge, Leopold-Gattringer-Straße 7/2/10; Tel.: +43 2236 38 27 32, Fax: +43 274 222 210 015; E-Mail: gynallround@conventive.at
Weitere Informationen: www.gynallround.com

Buchbesprechung

■ Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Das Praxisbuch

M. von Wolff, P. Stute. Schattauer, 2013, 1. Aufl., 476 S., geb. ISBN 978-3-7945-2792-2 (Print), 978-3-7945-6622-8 (eBook PDF), EUR [A] 92,60.

Michael von Wolff und Petra Stute sind Leiter resp. stellvertretende Leiterin der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitäts-Frauenklinik Bern (Schweiz) und überblicken das gesamte Spektrum dieses für die Praxis essenziellen, aber in der Aus- und Weiterbildung oft unterschätzten Fachgebiets. Ihr sorgfältig recherchiertes und geschriebenes, äußerst informatives Buch ist das, was sein Untertitel verheißt: ein Buch für die Praxis.

Der knapp 450 Seiten starke, handliche Band enthält alles, was der Gynäkologe in seiner täglichen Arbeit braucht, um zu den Grundlagen der hormonellen Substanzklassen, der in der Ambulanz möglichen endokrinen Diagnostik inklusive der wichtigsten Funktionstests, den Störungen der Geschlechtsentwicklung und der Jugendendokrinologie, der wegen ihrer praktischen Bedeutung und ihren Folgen oft massiv unterschätzten so genannten „kleinen Endokrinologie“ mit Amenorrhö, Dysmenorrhö, Blutungsstörungen und prämenstruellem Syndrom, der Schwangerschaftsverhütung, der Hyperprolaktinämie und der Androgenisierung die nötigen Informationen zu finden. Der Praktiker findet aber auch alles nötige Wissen zur Abklärung und Behandlung einer Patientin mit einer sexuellen Dysfunktion, Endometriose oder einer vom Gynäkologen leider allzu oft verpassten Schilddrüsenfunktionsstörung.

Mehrere Kapitel informieren auf dem Stand des heutigen Wissens über Abklärung und Therapie bei prämenopausaler und zeitgerechter Menopause mit ihren möglichen Folgen wie dem klimakterischen Syndrom oder der postmenopausalen Osteoporose. Ein großer und wichtiger Abschnitt ist der Reproduktions-

medizin gewidmet. Er enthält alle Informationen dazu, was bei der Frau und beim Mann in der täglichen Praxis abgeklärt und behandelt werden kann und muss. Es werden aber auch die weiterführenden Informationen vermittelt, die der Nichtspezialist kennen muss, um ein Paar korrekt zu beraten, bevor er es an ein spezialisiertes Zentrum weiter überweist. Schließlich enthält dieser Abschnitt auch das nötige genetische Grundwissen sowie die heute in Deutschland, Österreich und der Schweiz geltenden rechtlichen Grundlagen zur modernen medizinisch-assistierten Reproduktionsmedizin.

Das *Praxisbuch* ist logisch aufgebaut, klar gegliedert und mit 42 Abbildungen und 95 Tabellen didaktisch sehr gut illustriert. Das reichhaltige Sachverzeichnis erlaubt das rasche Auffinden gesuchter Begriffe. Alle verwendeten Abkürzungen werden gleich zu Beginn ausgedeutet. Am Ende jedes Kapitels ist die essenzielle weiterführende Literatur aufgeführt.

Das Fachbuch *Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Das Praxisbuch* füllt eine Lücke, die auch dadurch entstanden ist, dass in Deutschland dieses praxisrelevante Fachgebiet in den vergangenen Jahren an den meisten Universitäten zu Unrecht abgewertet und die für einen korrekten Unterricht unabdingbaren Abteilungen für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin zugunsten einer meist nicht sehr praxisnahen operativen und onkologischen Gynäkologie aufgelöst worden sind. Dieses oft mangelhafte Grundwissen kann mit dem ausgezeichneten Band von Michael von Wolff und Petra Stute nachgeholt werden. Das Buch sei daher allen Gynäkologen wärmstens empfohlen, die sich in unserem Fachgebiet im Interesse ihrer Patientinnen informieren und weiterbilden möchten.

Prof. Martin Birkhäuser
Prof. emeritus für Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin der Universität Bern

Wir bedanken uns bei unserem Reviewer 2013!

R. Seufert, Mainz

Medizintechnik-News

Das neue Zeitalter des Zyklusmonitorings

Ein Ring mit Sensor revolutioniert die Temperaturmessmethode und ermöglicht eine exakte Bestimmung des Eisprungs und der fruchtbaren Tage.

Prof. Henry Alexander, emeritierter Leiter der Abteilung für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie an der Universitätsfrauenklinik Leipzig, hat den OvulaRing, einen Kunststoffring mit integriertem Biosensor, entwickelt und zur Marktreife gebracht. Die Funktionsweise basiert auf dem Zusammenhang zwischen Temperaturveränderung während der fruchtbaren beziehungsweise unfruchtbaren Phase im Zyklus.

Vaginalring mit Biosensor

Der Sensor zeichnet rund um die Uhr alle 5 Minuten über den gesamten Zyklus die Körperkerntemperatur auf. „Wir wollten eine Methode erarbeiten, mit der Frauen unkompliziert und zuverlässig ihren Eisprung bestimmen können und das möglichst von zu Hause aus“, erklärt der Professor. Forschung und Tests erfolgten in enger Zusammenarbeit mit einem deut-

schen Ingenieurbüro, das von Beginn an für die technische Umsetzung zuständig ist.

Der Messring mit integriertem Temperatursensor wird von der Patientin vaginal eingeführt. Ausgelesen werden die Daten mit einem speziellen Lesegerät, welches an die USB-Schnittstelle des Computers angeschlossen wird. Der Ring kann natürlich auch zwischenzeitlich jederzeit entnommen und ausgelesen werden.

Eine webbasierte Software bietet verschiedene Analysetools zur Auswertung der Temperaturdaten. Diese ermöglichen nicht nur eine retrospektive Analyse der Ergebnisse. Das Programm kann mittels spezieller Algorithmen Prognosen für künftige Zyklen darstellen. Auch der Gynäkologe kann hierdurch leicht sehen, wie es um die Zyklusgesundheit seiner Patientin steht.

Die entscheidenden Vorteile des OvulaRings gegenüber bereits auf dem Markt existenten Geräten bestehen in der exakten und kontinuierlichen Messung der Körperkerntemperatur sowie in der einfachen und selbstständigen Handhabung durch die Frau, die den Ring einen gan-

zen Zyklus lang im Körper tragen und praktisch vergessen kann, sodass Messfehler so gut wie ausgeschlossen sind.



Weitere Informationen:

Gynial GmbH

A-1150 Wien, Gablenzgasse 11/III

Tel.: +43(0)1 890 14 54

Fax: +43(0)1 890 14 54-15

E-Mail: info@gynial.com

Internet: www.gynial.com/ovularing

Pharma-News

Ferring Wissenschafts-Preis 2013

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

Im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der beiden österreichischen IVF-Gesellschaften, welche 2013 in Innsbruck stattfand, wurden die Ferring-Preise in Höhe von je € 500,- an vier junge Wissenschaftlerinnen übergeben.

Die Preise wurden vom Kongresspräsidenten, Dr. Josef Zech, übergeben, der

betonte, wie wichtig die Förderung der Wissenschaft und jungen ForscherInnen ist.

Die Gewinnerinnen und Forschungsprojekte 2013 waren:

Manuela Kinzer (Univ.-Klinik Graz): „Mesenchymale Stromazellen der humanen Placenta verbessern die Neovascularisation im Mausmodell in vivo“

Kerstin Dreier (Kinderwunschklinik Dr. Zech, Innsbruck): „Einfache Aufbereitung von Spermien ohne DNA-Strangbrüche – der Zech-Selektor macht es möglich“

Katharina Winkler (Univ.-Klinik Innsbruck): „Dynamische in vitro Kultur und

anschließende Isotransplantation zur Initiierung des Follikelwachstums in frischem und kryokonserviertem Maus-Ovarialgewebe“

Sarrah Ayuandari (Univ.-Klinik Innsbruck): „Evaluation of cryopreserved and thawed human ovarian tissue after xenotransplantation in scid mice“

Weitere Informationen:

FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H.

Mag. Christina Thaller

Vienna Twin Tower, Turm West, 10. OG
A-1100 Wien, Wienerbergstraße 11

Tel.: +43 1/608 08 – DW 28

E-Mail: christina.thaller@ferring.com

Impressum

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

Herausgeber und Chefredakteur:

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

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

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

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

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

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

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

gabe 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 benutzt 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 unaufgeforderte 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.

Fluomizin® (Dequaliniumchlorid): Neue Alternative zur Behandlung bakterieller Vaginose jetzt auch in Österreich

Die bakterielle Vaginose (BV) ist bei 20–40 % der Frauen im gebärfähigen Alter die häufigste Ursache für eine wiederkehrende Vaginalinfektion [1]. Als gängige Therapien galten bisher Metronidazol oral und Clindamycin vaginal, beide weisen ähnliche Heilungsraten zwischen 60 und 90 % auf. Seit Oktober 2013 steht mit Fluomizin-Vaginaltabletten ein neues Medikament zur Verfügung: Das breite Wirkspektrum, die Anwendbarkeit in Schwangerschaft und Stillzeit [2, 3] sowie die patientenfreundliche Darreichungsform machen Fluomizin zu einer validen Therapieoption für Patientinnen mit einer bakteriellen Vaginose.

Multizentrische Studie bestätigt gleiche klinische Wirksamkeit wie etablierte Therapie

In der multizentrischen, einfach verblindeten, randomisierten Studie [1] wurden 315 Patientinnen mit einer BV eingeschlossen. Die Diagnose BV wurde beim Vorhandensein aller 4 Amsel-Kriterien

gestellt. Danach wurden die Frauen entweder der Gruppe mit 6 Tagen vaginalen Dequaliniumchlorid-Tabletten (Fluomizin) oder mit 7 Tagen vaginaler Clindamycin-Creme zugeteilt. Die 315 so behandelten Patientinnen wurden am Tag 7 (C1) und Tag 25 (C2) nach Beendigung der Therapie im Rahmen von Kontrolluntersuchungen erneut untersucht.

In dieser Studie konnte dargelegt werden, dass eine BV-Behandlung mit 6 Tagen vaginalen Dequaliniumchlorid-Tabletten die gleiche Wirksamkeit hat wie die vaginale Clindamycin-Creme-Behandlung über 7 Tage. Das bedeutet, dass sowohl die Heilungsraten (C1: 81,5 % vs. 78,4 % und C2: 79,5 % vs. 77,6 %) als auch die geringe Anzahl wiederkehrender BV (13,5 % vs. 9,2 %) in beiden Gruppen gleich gut waren. Ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dequaliniumchlorid ergab sich bei der pH-Wert-Messung zum Kontrollzeitpunkt C1. Sieben Tage nach Ende der Therapie waren hier signifikant ($p = 0,02$) mehr Frauen mit einem physiologischen pH-Wert ($> 4,5$) in der Dequali-



niumchlorid-Gruppe als im Vergleich zur Clindamycin-Gruppe (41,1 % vs. 54,5 %). Zusammen mit einem Trend hin zu einem höheren Prozentsatz an Frauen mit einem LBG* I (C1: 57,0 % vs. 55,2 % und C2: 67,3 % vs. 58,4 %) könnte dies als Indikator für eine bessere Wiederherstellung einer physiologischen Vaginalflora unter einer Dequaliniumchlorid-Therapie gesehen werden. Die Anzahl an Frauen mit einer posttherapeutischen vulvovaginalen Kandidose (VVC; 2,5 % vs. 7,7 %; $p = 0,06$) sowie auch mit Nebenwirkungen (17,8 % vs. 20,3 %) war in beiden Gruppen gleich niedrig [2].

Literatur:

1. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, et al.; Fluomizin Study Group. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 73: 8–15.
2. SmPC Fluomizin 10 mg Vaginaltabletten, Stand: März 2013.
3. Grishchenko OV, Lakhno IV, Dudko VL, et al. Clinical and prognostic aspects of bacterial vaginosis treatment in pregnant women. *Women Health* 2006; (3).

Weiterführende Literatur:

Della Casa V, Noll H, Gonser S, et al. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 699–705.

Weitere Informationen:

Gedeon Richter Austria GmbH

Dr. Mark Pfeiffer

A-1030 Wien, Hainburgerstraße 20

E-Mail: mark.pfeiffer@gedeonrichter.eu



*Lactobacillary Grade

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

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

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 23:

ESMYA 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat. Anwendungsgebiete: Ulipristalacetat ist indiziert zur Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome in erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist. Die Dauer der Behandlung ist auf 3 Monate beschränkt. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. Genitalblutung von unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als den Gebärmutter-Myomen. Gebärmutter-, Gebärmutterhals- oder Brustkrebs. Aufgrund von fehlenden Langzeitbehandlungsdaten sollte eine Behandlungsdauer von 3 Monaten nicht überschritten werden. Inhaber der Zulassung: Gedeon Richter Plc., Gyömöi út 19–21, 1103 Budapest, Ungarn. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: September 2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

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

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

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

TANGOLITA 75 Mikrogramm Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 75 Mikrogramm Desogestrel. Sonstiger Bestandteil: 64,08 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon K-30, Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Stearinsäure, Magnesiumstearat, all-rac- α -Tocopherol; Tablettenhülle: Poly(vinylalkohol); Titandioxid E171; Macrogol 3000; Talkum. Anwendungsgebiete: Kontrazeption. Gegenanzeigen: bekannte oder vermutete Schwangerschaft; aktive venöse thromboembolische Erkrankungen, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange die Leberfunktionswerte noch nicht im Normbereich liegen; bekannte oder vermutete Sexualsteroid-empfindliche bösartige Tumore; nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Tangolita. Pharmazeutischer Unternehmer: Gedeon Richter Plc, Gyömrői út 19–21, 1103, Budapest Ungarn. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene; ATC-Code: G03AC09. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: September 2012



Tangolita®



feel free

Nur 75 µg Desogestrel pro Tag –
für Frauen jeden Alters,
die sanft, aber sicher verhüten wollen.

