

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Menopausale Hormontherapie (MHT) bei internistischen Erkrankungen

M. Birkhäuser

Abnorme uterine Blutungen während hormonaler Kontrazeption

D. Wunder

RUBRIKEN

News-Screen

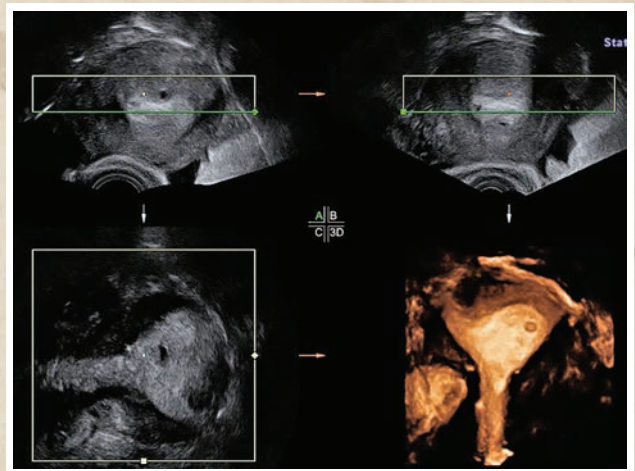
First to know

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Kongressberichte

Pharma-News

Medizintechnik-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  DOAJ



NEU

Fluomizin®

10 mg Dequaliniumchlorid – Vaginaltabletten

bei bakterieller Vaginose

- antimikrobielle Aktivität gegen alle relevanten Pathogene vaginaler Infektionen ^{1,6}
- in allen Phasen der Schwangerschaft und Stillzeit einsetzbar ^{1,2,3,4,5}
- keine Resistenzen ¹



Jetzt **NEU** bei  GEDEON RICHTER

Inhalt

Editorial	5
F. Fischl	
Menopausale Hormontherapie (MHT) bei internistischen Erkrankungen	7
M. Birkhäuser	
Abnorme uterine Blutungen während hormonaler Kontrazeption	16
D. Wunder	

RUBRIKEN

News-Screen	
Assistierte Reproduktion – K. Walch	19
Menopause – P. Frigo	20
First to know	22
P. Stute	
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall	24
C. Brezinka	
Kongressberichte	28
Pharma-News	34
Medizintechnik-News	36
Hinweise für Autoren	37
Impressum	36

Titelbild: Ein 4 mm großer topischer Fruchtsack am 5. Tag der Amenorrhö im linken Anteil eines leichten Uterus arcuatus. So früh kann man noch keine Diagnose und keine Aussagen über die Prognose der Schwangerschaften machen. Aus: C. Brezinka, Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall, S. 24, Abb. 1.

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			

FERRING

ARZNEIMITTEL

Für die wichtigsten Momente im Leben...

Fachkurzinformation siehe Seite 38



 **Menopur™**
menotropin


Decapeptyl™
TRIPTORELIN

Bravelle®

Nörprolac®
quinagolide

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

In der ersten Ausgabe unseres Journals des Jahres 2014 finden Sie 2 interessante Beiträge: einen von **Martin Birkhäuser**, „Menopausale Hormontherapie (MHT) bei internistischen Erkrankungen“, und einen von **Dorothea Wunder** zum Thema „Abnorme uterine Blutungen während hormonaler Kontrazeption“.

Im ersten Bericht erörtert M. Birkhäuser die Problematik einer Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen, die neben klimakterischen Beschwerden auch andere internistischen Grundkrankheiten haben. Da es aber nach wie vor medizinische Gründe für eine MHT gibt, ist es wichtig zu wissen, unter welchen Voraussetzungen eine Hormonsubstitution durchgeführt werden kann. Prof. Birkhäuser führt einige wichtige Grundregeln an, die zur Verminderung des Risikos einer MHT bei internistischen Grundkrankheiten dienen. Bei unklarer Indikation für eine MHT aus gynäkologisch-endokrinologischer Sicht soll auch aus forensischen Gründen eine mögliche Therapie – neben allen einzuhaltenden Sicherheitskautele – mit den behandelnden Internisten abgesprochen werden und danach ein allfälliges Nutzen-Risiko-Profil auch mit der Patientin sorgfältig abgewogen werden.

Kollegin D. Wunder setzt sich in ihrer Arbeit mit verschiedenen Blutungsstörungen unter hormoneller Kontrazeption auseinander. Sie empfiehlt eine entsprechende Aufklärung der Patientinnen diesbezüglich, denn das vorzeitige, plötzliche Absetzen von hormonellen Kontrazeptiva kann zu unerwünschten Schwangerschaften führen. Es müssen natürlich auch andere mögliche Ursachen der Blutungsstörung ausgeschlossen werden. Zum Abschluss diskutiert die Autorin auch therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung von Blutungsstörungen, die auf hormonelle Kontrazeptiva zurückzuführen sind, auf das jeweilige Kontrazeptivum bezogen.

Liebe Kolleginnen und Kollegen, ich darf Ihnen zum Abschluss des Editorials noch einige wichtige Links betreffend das Verhalten und Vorgehen bei der Verordnung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva geben. Schon seit Längerem führen Studien, besonders in Frankreich, zu heftigen Diskussionen, welche Gestagene in den kombinierten Kontrazeptiva vor allem zu einem erhöhten venösen Thromboserisiko führen. Dies hat dazu geführt, dass in Frankreich einige Präparate aus dem Handel genommen wurden. Es geht also im Wesentlichen um die Bewertung der Risiken der einzelnen Gestagene in den kombinierten hormonalen Kontrazeptiva und um die neuen Aspekte der Risikobewertung, besonders das erhöhte Auftreten venöser Thromboembolien.

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen informieren in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur über die Risiken, entsprechend wurden und werden auch die Beipacktexte geändert. Sowohl das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – AGES Medizinmarktaufsicht als auch das Deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bringen auf ihren Internetseiten Checklisten und genaue Verhaltensmaßnahmen betreffend das Vorgehen besonders bei Erstverschreibungen:

AGES BASG:

<http://www.basg.gv.at/news-center/news/sicherheitsinformationen-details/article/-2539cab27a>

bzw. PDF:

http://www.basg.gv.at/uploads/media/140131_Combined_oral_Contrazeptiva_01.pdf

Stellungnahme des BfArM:

<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RHB/2014/rhb-khk.html>

bzw. Checkliste:

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2014/rhb-khk-checkliste-januar%202014.pdf

Diese Links liefern wichtige und nützliche Hinweise, wie damit umzugehen ist, und sollen Ihrer eigenen Sicherheit bei Verordnung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva dienen.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen eine anregende und interessante Lektüre. Ich darf Sie auch in diesem Jahr mit Anregungen und/oder Kritik dieses Journal betreffend wieder um Unterstützung bitten.

Ihr

Franz Fischl, Herausgeber



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

femibion®

Vom Kinderwunsch bis
zum Ende der Stillzeit

Ukr. 1
in Österreich* und Europa**!



Patentiertes Versorgungskonzept

- Einziges Produkt mit dem Wirkstoff Metafolin® + DHA
- Metafolin® erhöht den Erythrozyten-Folat-Spiegel effektiver als Folsäure^{1,2}
- Optimale Versorgung für die 55 % der Frauen mit vermindertem Folatstoffwechsel^{1,3}

1 Prinz-Langenohl R et al, Br J Pharmacol 2009; 158:2014-2021; 2 Lamers Y et al, Am J Clin Nutr 2006; 84:156-61; 3 Yan L et al, PLoS ONE 2012;7(10):e41689



+ Metafolin®

Ab Kinderwunsch



+ 200 mg DHA

Bis zum Ende der Stillzeit

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

Menopausale Hormontherapie (MHT) bei internistischen Erkrankungen*

M. Birkhäuser

Kurzfassung: Postmenopausale Frauen leiden zusätzlich zu klimakterischen Beschwerden oft an internistischen Grundkrankheiten. Daher ist es wichtig zu wissen, wann eine Hormonsubstitution (Menopausale Hormontherapie [MHT]) in welcher Form verordnet werden darf, wenn mit nichthormonalen Alternativen keine genügende Besserung erzielt werden kann, und wo eine MHT kontraindiziert ist.

Zur Verminderung des Risikos einer MHT bei internistischen Grundkrankheiten gelten folgende Grundregeln:

- Beginn der MHT innerhalb des „günstigen Fensters“ (< 60 Jahren resp. innert 10 Jahre ab Menopause), außer bei den Kontraindikationen Angiopathie, Koronaropathie und bei anderen vaskulären Pathologien.
- Verwenden der niedrigsten wirksamen Dosis, wenn möglich $\leq 50 \mu\text{g}$ Östradiol/Tag transdermal resp. $\leq 2 \text{ mg}$ Östradiol/Tag peroral. Praktisch alle bekannten Nebenwirkungen der MHT sind dosisabhängig.
- Bei alleinigen urogenitalen Symptomen nur vaginal-lokale Östrogengabe einsetzen.
- Zahlreiche internistische Krankheiten werden durch Leberfaktoren beeinflusst oder induzieren selbst Veränderungen bestimmter Leberparameter (z. B. Gerinnungsfaktoren, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System). Deshalb ist zur Vermeidung eines unerwünschten First-Pass-Effektes eine transdermale Östradiolgabe (Pflaster oder Gel) vorzuziehen.
- Bei kombinierter MHT soll außer bei speziellen Indikationen ein metabolisch neutrales Gestagen wie Progesteron, Dydrogesteron oder Dienogest gewählt oder Norethisteronacetat transdermal verabreicht werden. Gestagene mit glukokortikoider Partialwirkung wie Medroxyprogesteronacetat sind außer als Kurzzeitgabe zu vermeiden, v. a. bei erhöhtem Thromboserisiko.
- Drospirenon besitzt eine antimineralokortikoide Wirkung, die bei erhöhtem Blutdruck gezielt eingesetzt werden kann.
- Zyklische Schwankungen der Serumspiegel sind zu vermeiden und deshalb statt einer sequenziellen eine kontinuierlich-kombinierte MHT durchzuführen. Dabei kann das Gestagen auch intrauterin (hormonbeladenes IUD) verabreicht werden.

Aus der klinischen Gesamtsituation und der Literatur ist nicht immer klar abzuleiten, ob im Einzelfall pro oder kontra MHT entschieden werden muss. Oft entscheidet das Vorhandensein oder das Fehlen von Angiopathien (z. B. bei sys-

temischem Lupus erythematoses oder bei Diabetes mellitus). Bei Vorliegen von Angiopathien besteht eine absolute Kontraindikation gegen MHT. Bestimmte Krankheiten sind erst in späteren Stadien von einer Angiopathie begleitet. Ohne Angiopathien ist beim Erfüllen zusätzlicher Kriterien eine MHT oft vertretbar. So ist bei einer stabilen, gut eingestellten arteriellen Hypertonie ohne Gefäßschäden eine transdermale MHT erlaubt.

Bleibt bei einer Patientin mit internistischer Grunderkrankung die Indikation für eine MHT aus gynäkologisch-endokrinologischer Sicht unklar, so muss auch aus rechtlichen Gründen das weitere Vorgehen hinsichtlich MHT (Verabreichungsform, Dosierung, zu verwendendes Gestagen, zusätzlich nötige Kontrollen) mit dem zuständigen Internisten abgesprochen und unter Einbezug der Patientin der Nutzen gegen die allfälligen Risiken sorgfältig abgewogen werden.

Schlüsselwörter: Menopausale Hormontherapie, internistische Erkrankung, Hypertonie, Lupus erythematoses, Diabetes mellitus, Gestagene, transdermal

Abstract: Menopausal Hormone Therapy in Patients Suffering from Chronic Diseases. Frequently, postmenopausal women suffer from chronic diseases such as hypertension, diabetes mellitus, or lupus erythematoses in addition to their climacteric symptoms. It is therefore important to know if or how it is still allowed to prescribe a menopausal hormone therapy (MHT), particularly in women not responding to a non-hormonal alternative or presenting a contraindication.

To minimize the risk of a MHT in women suffering from a chronic disease, the following rules have to be respected:

- Initiation of MHT within the “window of opportunity” (50–60 years of age, less than 10 years since menopause), with the exception of contraindications against MHT such as angiopathy, coronaropathy, and other vascular pathologies.
- Use of the lowest effective dose, if possible $\leq 50 \mu\text{g}$ estradiol/day transdermally or $\leq 2 \text{ mg}$ estradiol/day perorally, respectively. Nearly all known side effects of MHT are dose-dependent.
- In women presenting exclusively urogenital and no systemic symptoms, only the vaginal administration of local estrogens should be used.
- Many chronic systemic diseases are influenced by hepatic factors or induce them-

self. Changes of certain hepatic factors, such as of coagulation factors or of the renin-angiotensin system. Therefore, to avoid unwanted side effects due to the hepatic first-pass effect, transdermal estradiol (patch, gels) should be used preferentially.

- In combined MHT, metabolically neutral progestins such as progesterone, dydrogesterone, or dienogest or transdermal norethisterone acetate should be used, except in special indications. Progestins with glucocorticoid partial activity such as medroxyprogesterone acetate should be avoided (except for short-term use), particularly in presence of an increased thromboembolic risk.
- Drospirenone possesses an antimineralocorticoid activity. It can be used specifically in women with controlled arterial hypertension.
- Cyclical fluctuations of hormonal serum levels should be avoided. Therefore, continuous-combined MHT has to be preferred to sequential administration. The progestin component can be administered by the intrauterine way (progestin-containing IUD).

From the given clinical context and from the literature, it cannot always be deduced clearly if we have to decide, in the individual case, in favour or against MHT. Quite often, the presence or absence of an angiopathy is decisive (systemic lupus erythematoses or diabetes mellitus): in presence of any angiopathy, there is an absolute contraindication. Some diseases are accompanied by angiopathies only in more advanced stages. Without angiopathy, MHT may be justified, depending of additional criteria. For instance, in a patient having a stable, correctly treated arterial hypertension without angiopathy, transdermal MHT is permitted.

If in a patient with an underlying chronic disease the indication for an MHT remains undetermined from the gynaecological-endocrinological point of view, the modus operandi has to be discussed together with the physician in presence of the patient, for medical as well as for legal reasons. Way of administration, dosage, progestin to be used, eventual additional specific controls, and last but not least the individual risks and benefits to be expected have to be discussed and evaluated together. **J Gynäkol Endokrinol 2014; 24 (1): 7–15.**

Key words: menopausal hormone therapy, chronic diseases, hypertension, lupus erythematoses, diabetes mellitus, gestagens, transdermal

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Thomas Rabe aus: Rabe T (Hrsg). Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie – Band 2. Heidelberg, 2013; 497–504. ISBN/Art.-Nr.: 978-3-00-042948-4, www.seminarbuch-gyn-endo.de

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser, Prof. emeritus für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universität Bern, Schweiz, CH-4052 Basel, Gartenstrasse 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

Es ist unbestritten, dass die Menopausale Hormontherapie (MHT, früher als Hormonersatztherapie [HRT] bezeichnet [1]) bis heute die wirksamste Behandlung für klimakterische Beschwerden bleibt. Dazu gehören insbesondere die oft sehr belastenden vasomotorischen Symptome und die urogenitale Atrophie, aber auch andere menopausale Beschwerden wie

Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie sexuelle Dysfunktion einschließlich Libidoabfall, die sich alle unter einer MHT bessern können [1, 2]. Zudem wird die MHT von den meisten Menopausengesellschaften innerhalb des günstigen Fensters seit Kurzem wieder als Methode der Wahl für die Primärprävention von Frakturen in der Peri- und frühen Postmenopause eingestuft [2].

Da postmenopausale Frauen nicht selten zusätzlich zu ihren klimakterischen Beschwerden an einer oder mehreren internistischen Grundkrankheiten leiden, ist es für den Praktiker wichtig zu wissen, bei welchen internistischen Leiden eine MHT – allenfalls mit Auflagen – noch vertretbar bleibt, wenn mit nichthormonalen Alternativen keine genügende Besserung des klimakterischen Syndroms und der Lebensqualität erzielt werden kann, und wo eine MHT in jedem Falle kontraindiziert ist. Dieser Beitrag versucht, eine Antwort für diejenigen internistischen Erkrankungen zu geben, bei denen eine entsprechende Evidenz vorliegt.

■ 1. Erkrankungen des kardiovaskulären Systems

Bereits die Framingham Study hatte bei gesunden unbehandelten Frauen gezeigt, dass in jeder Altersgruppe diejenigen Frauen das kleinere kardiovaskuläre Risiko besitzen, die noch nicht postmenopausal sind [3]. Später haben die Nurses' Health Study [4], der WHI-Trial [5–8] und der DOPS-Trial [9] übereinstimmend ergeben, dass das kardiovaskuläre Risiko unter Östrogensubstitution niedriger ist als bei nicht-substituierten Frauen, sofern die Hormongabe innerhalb des „günstigen Fensters“ begonnen wird. Das „günstige Fenster“ entspricht einem MHT-Beginn innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause bzw. unterhalb der Altersgrenze von 60 Jahren [1, 2]. Diese Regel des „günstigen Fensters“ gilt allerdings nur für gesunde Frauen ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen.

Wie ist bei Frauen mit vorbestehenden kardiovaskulären Problemen vorzugehen?

1.1. Arterielle Hypertonie

Dass bei normotonen Frauen unter transdermale Östradiol in der Regel eine Senkung des zirkadianen Blutdrucks und nicht, wie oft fälschlicherweise befürchtet, ein Anstieg eintritt, wurde erstmals 1998 nachgewiesen [10]. Mueck und Seeger zeigten in einer Studie mit transderraler MHT bei 1397 Frauen, die alle vor Beginn der MHT einen diastolischen Druck von > 100 mmHg aufwiesen, dass auch bei hypertensiven Frauen der Blutdruck im Mittel um systolisch 7 und diastolisch 9 mmHg abfiel. Für 39 % der Studienteilnehmerinnen fand sich unter transdermale Östradiol ein diastolischer Abfall von > 10 mmHg, obwohl der Großteil dieser Patientinnen bereits unter antihypertensiver Behandlung stand [11]. Wie die Studie von Brownley et al. zeigt (Abb. 1) [12], wird innert der ersten 5 Jahre nach der Menopause bei normotensiven Frauen der arterielle Blutdruck durch eine orale Östrogengabe gesenkt. Danach verliert sich dieser günstige Effekt auf den Blutdruck. Somit darf damit gerechnet werden, dass eine in

den ersten 5 Jahren nach der Menopause begonnene transdermale Östrogengabe eine behandelte und gut eingestellte arterielle Hypertonie nicht verschlechtert.

Wegen der Möglichkeit einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) als Folge des First-Pass-Effektes sollte bei Hypertonikerinnen eine perorale Östrogengabe vermieden werden. Dagegen wurde sogar unter einer transdermalen Östradiolgabe von 200 µg/Tag kein Anstieg von Angiotensinogen II und somit keine Stimulation des RAAS beobachtet [13].

Unter den verfügbaren Gestagenen eignet sich wegen seiner antimineralokortikoiden Wirkung vor allem Drospirenon, das aber leider nicht als Reinsubstanz erhältlich ist und somit nicht mit transdermale Östradiol kombiniert werden kann. Sofern bei einer stabil eingestellten hypertensiven Patientin nicht auf orales Östradiol verzichtet werden kann, ist als fixe Kombination ein Präparat mit Drospirenon empfehlenswert, das die Aldosteron-Rezeptoren spezifisch blockiert.

Zusammengefasst müssen bei Frauen mit arterieller Hypertonie, bei denen eine MHT in Erwägung gezogen wird, folgende 3 Grundregeln beachtet werden:

1. Eine MHT darf erst dann begonnen werden, wenn die Hypertonie optimal eingestellt und die Patientin unter antihypertensiver Behandlung normoton ist. Eine MHT bei Frauen mit nicht oder ungenügend kontrollierter Hypertonie führt zu einem signifikanten Anstieg der arteriellen Risiken, insbesondere des zerebrovaskulären Risikos [14].
2. Bei Hypertonikerinnen darf eine MHT nur neu begonnen werden, wenn noch keine zur Hypertonie sekundären Gefäßschäden vorliegen.
3. Der transdermalen Östradiolgabe als Gel oder als Pflaster ist gegenüber der oralen Einnahme der Vorzug zu geben.

1.2. Koronare Herzkrankheit, Status nach Myokardinfarkt

Der Nutzen einer MHT zur kardiovaskulären Sekundärprävention wurde in der Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS [15]) untersucht. Die Resultate zeigten insgesamt für das primäre Studienziel (nichtfataler Herzinfarkt oder koronarer Tod) und das sekundäre Studienziel (koronare Revaskularisierung, instabile Angina, Herzinsuffizienz, Herzstillstand mit erfolgreicher Kardioversion, Schlaganfall oder transiente zerebrovaskuläre Attacke, periphere arterielle Ver-

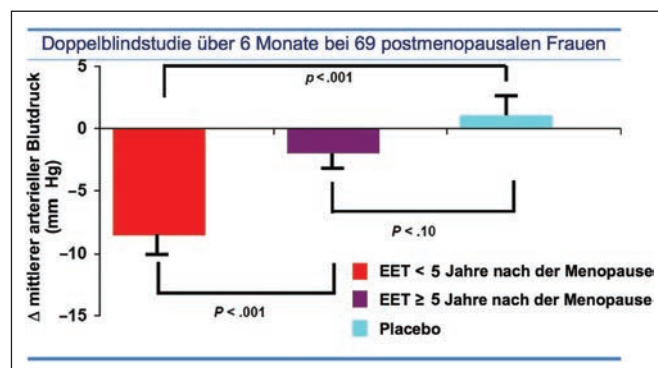


Abbildung 1: Wirkung einer transdermalen Östrogengabe < 5 und ≥ 5 Jahre nach der Menopause. Mod. nach [12]. © Thomas Rabe

schlusskrankheit) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: 172 Frauen in der MHT-Gruppe und 176 Frauen in der Placebogruppe erlitten einen Herzinfarkt oder starben an einer koronaren Herzkrankheit (Relative Hazard [RH], 0,99; 95%-Vertrauensintervall [CI]: 0,80–1,22).

Dieses Fehlen einer insgesamt günstigen Wirkung auf das kardiovaskuläre Risiko trotz einer Senkung des LDL-Cholesterins um 11 % und eines Anstiegs des HDL-Cholesterins um 10 % (beides signifikant, $p < 0,001$) in HERS unterstreicht die entscheidende Bedeutung der lokalen pathologischen Veränderungen an der Gefäßwand und somit der endothelialen Dysfunktion und beweist, dass eine MHT zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen nicht indiziert ist. Auch in der WHI zeigt der erstmalige Beginn einer MHT jenseits des „günstigen Fensters“ keinen Nutzen, sondern sogar einen Trend zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko [6–8]. Somit ist der erstmalige Beginn einer MHT jenseits des „günstigen Fensters“ bei bekannter koronarer Herzkrankheit kontraindiziert.

Für eine zuverlässige Aussage dafür, wie beim Auftreten eines koronaren Ereignisses unter bereits länger dauernder MHT vorzugehen ist, fehlt eine solide Evidenz. Aus den verfügbaren Daten lässt sich vermuten, dass die direkte Weiterführung der MHT in Form einer transdermalen Low-dose-Substitution vertretbar ist, wenn sich dadurch schwere vasomotorische Symptome mit der Gefahr des Auftretens von Koronarspasmen und Reinfarkt vermeiden lassen.

Nach einem Herzinfarkt sollte keine HRT neu begonnen werden. Als Ausnahme kann bei Frauen unter 60 Jahren nach einem Jahr ab dem Myokardinfarkt eine niedrig dosierte transdermale MHT unter gleichzeitiger Gabe eines Statins diskutiert werden. Ein solcher Therapieentscheid muss immer zusammen mit dem Kardiologen gefällt werden.

1.3. Status nach venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE)

Das MHT-bezogene Risiko für schwere thromboembolische Ereignisse ist dosisabhängig und nimmt mit dem Alter zu [16–19]. Bei Frauen unter dem Alter von 60 Jahren ohne persönliche und familiäre Risikofaktoren ist das VTE-Risiko insgesamt gering und liegt in der WHI für die kombinierte Gabe von CEE (konjugierte equine Östrogene) und MPA (Medroxyprogesteronacetat) in der Gruppe der 50–59-Jährigen bei 11 zusätzlichen Fällen per 10.000 Frauenjahre. Das Risiko ist mit Adipositas und Thrombophilie positiv assoziiert und im ersten Behandlungsjahr am höchsten [16–19]. Klinisch relevant wird das Risiko bei einer Kumulation von Risikofaktoren, vor allem bei Frauen mit angeborenen Gerinnungsstörungen wie APC-Resistenz [20].

Bei transdermaler Östrogengabe ist das Risiko eines ersten VTE im Vergleich zu einer oralen HRT signifikant niedriger, da der hepatische First-Pass-Effekt vermieden wird. Eine niedrig dosierte transdermale Östrogengabe ($\leq 50 \mu\text{g}/\text{Tag}$) scheint das VTE-Risiko nicht ansteigen zu lassen [12–25].

Bei prothrombotischen Mutationen (wie Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-II-Mutation) wird das unter oraler HRT

Tabelle 1: Risiko venöser Thromboembolien unter oraler und unter transdermaler MHT (ESTHER-Studie [23]; Fallkontrollstudie mit 155 postmenopausalen Frauen mit idiopathischen Thromboembolien und 381 Kontrollen).

Risiko unter HRT	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Oral	3,5	1,8–6,8
Transdermal	0,9	0,5–1,6
Oral versus transdermal	4,0	1,9–8,3

bereits erhöhte basale Risiko weiter deutlich gesteigert (bis zum 25-Fachen), nicht jedoch unter transdermale Östradiol in Form von Pflastern oder Gelen [26]. Das VTE-Risiko wird unter transdermaler Östradiolgabe im Gegensatz zur oralen MHT auch nicht erhöht, wenn spezielle Risikogruppen wie Frauen mit starker Adipositas oder höherem Alter ausgewertet werden [27].

Das Risiko für thromboembolische Ereignisse kann unter kombinierter MHT nicht nur durch die Östrogenkomponente, sondern auch durch den Typ des Gestagens beeinflusst werden (Tab. 1) [23, 26–30]. Somit empfiehlt es sich, bei erhöhtem Risiko neutrale Gestagene wie Progesteron, Dydrogesteron oder Dienogest [21, 22] oder aber niedrig dosierte transdermale Gestagene (als Kombipflaster) zu verwenden.

Nach einem VTE ist jede perorale MHT kontraindiziert. Hingegen kann unter Antikoagulation nach Rücksprache mit dem Gerinnungsspezialisten eine MHT als niedrig dosierte transdermale Östrogengabe weitergeführt werden, wenn alle nichthormonalen Alternativen versagt haben.

■ 2. Zerebrovaskuläre Ereignisse

Im Gegensatz zum kardiovaskulären System besteht für zerebrovaskuläre Insulte (CVI) unter MHT kein „günstiges Fenster“ [1, 2, 30–32]. Das Risiko für ischämische CVI steigt mit zunehmendem Alter unter MHT an. Der Risikoanstieg wird nach 60 Jahren bei peroraler MHT in Standarddosierung (2 mg Östradiol oder 0,625 mg CEE pro Tag) signifikant [30–32]. Niedrig dosierte transdermale Präparate ($\leq 50 \mu\text{g}$) haben kein erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle zur Folge [24]. In der Nurses' Health Study war das Risiko für ischämische CVI mit niedrig dosierter alleiniger Gabe von oralen CEE (0,3 mg/Tag) im Gesamtkollektiv nicht erhöht [32].

Bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie erhöht sich das zerebrovaskuläre Risiko auch bei jungen Frauen signifikant. So potenziert eine MHT bei bestehender unbehandelter Hypertonie das Risiko für CVI [14].

Das Risiko für einen ischämischen CVI lässt sich mithilfe des Framingham Stroke Risk Scores abschätzen, der die zusätzlichen internistischen Risikofaktoren erfasst. Bei Frauen mit erhöhtem Framingham Stroke Risk Score sollen deshalb unabhängig vom Alter weder SERMs noch Östrogene eingesetzt werden [33].

Der Beginn einer MHT bei Status nach CVI ist kontraindiziert.

■ 3. Diabetes mellitus, Dyslipidämien, Metabolisches Syndrom

Mit dem menopausalen Östrogenabfall kommt es zu einer erhöhten Insulinresistenz und einer Abnahme der Insulinsensitivität. Die Insulinresistenz steigt bis zum Ende der menopausalen Übergangszeit progressiv an. Damit erhöht sich in der Postmenopause die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Diabetes mellitus Typ 2 (Nüchtern-Glukose im Plasma > 7,0 mmol/l [126 mg/dl], 2-Stunden-Wert nach Glukosebelastung > 11,1 mmol/l).

Umgekehrt senkt die Gabe von Östrogenen die Insulinresistenz und verbessert die Insulinsensitivität. Dadurch erklärt sich die Beobachtung, dass eine Östrogen-Monotherapie oder eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Behandlung sowohl bei peroraler [34, 35] als auch transdermaler [36] Gabe die Inzidenz von neu auftretendem Diabetes mellitus um bis zu 40 % vermindert (Abb. 2), sodass bei Diabetikerinnen ohne Angiopathien keine Kontraindikation gegen eine MHT besteht.

Peroral verabreichte Gestagene können bei bereits verminderter Glukosetoleranz dosisabhängig die günstigen Östrogeneffekte antagonisieren, am stärksten solche mit androgener Partialwirkung. Peroral scheinen Progesteron und Dydrogesteron günstiger zu sein. Bei transdermaler Verabreichung wurden auch bei Gestagenen mit androgener Partialwirkung bisher keine relevanten negativen Effekte beobachtet.

Bei Frauen mit bekanntem, länger dauerndem Diabetes mellitus steigt im Vergleich zu Nichtdiabetikerinnen unter MHT das Risiko von ischämischen Herzkrankheiten signifikant an [37, 38]. Deshalb besteht bei Frauen mit diabetischer Angiopathie eine Kontraindikation gegen eine MHT. Diese lässt sich in der Praxis anhand des Augenhintergrundes beurteilen.

Bei Hypertriglyzeridämie darf keine perorale MHT eingesetzt werden. Bei schweren Dyslipidämien ist das weitere Vorgehen mit dem Diabetologen abzustimmen.

Unter MHT steigt das Körpergewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht an [39]. Eine schwedische Studie weist darauf hin [40], dass die MHT eine präventive Wirkung gegen das Auftreten des Metabolischen Syndroms besitzt, wie dies

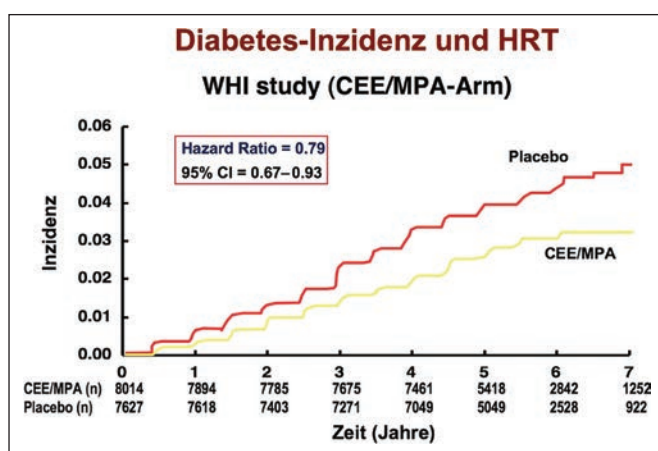


Abbildung 2: Diabetes-Inzidenz mit und ohne perorales CEE + MPA in der WHI-Studie. Im Vergleich zum Placebo-Arm hat der MHT-Arm (CEE + MPA) eine signifikant niedrigere Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2. Mod. nach [34]. © Thomas Rabe

auch die oben erwähnten günstigen Effekte auf den arteriellen Blutdruck, die Insulinresistenz, das Lipidprofil und das Körpergewicht vermuten lassen.

■ 4. Neurologische Affektionen

4.1. Demenz

Daten aus der WHI weisen darauf hin, dass eine HRT die Inzidenz von Demenz aller Ursachen erhöht, wenn sie in der späten Postmenopause begonnen wird [41, 42]. Für Frauen zwischen 65 und 79 Jahren beträgt das zusätzliche, einer MHT zuschreibbare Risiko für eine Demenz ca. 1,2 per 1000 Frauenjahre für die alleinige Östrogengabe und 2,3 per 1000 Frauenjahre für die kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie. Umgekehrt steigt bei jungen Frauen mit Östrogenmangel nach bilateraler Oophorektomie das Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung und Demenz an [43]. Es scheint somit, dass sich eine MHT nur auf eine bereits beginnende vaskuläre Demenz ungünstig auswirkt.

Andererseits führen die Resultate von Beobachtungsstudien zum Schluss, dass eine HRT, wenn sie bei jungen und gesunden Frauen um die Zeit der Menopause begonnen und längere Zeit fortgeführt wird, mit einem geringeren Risiko für M. Alzheimer verbunden ist [44, 45] (Abb. 3).

Bei einer bereits an M. Alzheimer erkrankten Patientin scheint der Beginn einer Östrogengabe jedoch keine Besserung zu bringen.

4.2. Epilepsie

Die Menopause tritt bei Epileptikerinnen in Abhängigkeit von der Anfallshäufigkeit 3–5 Jahre früher ein (Evidenz schwach [34]). Die Anfallshäufigkeit kann nach einer Studie unter peroraler kombinierter MHT (CEE + MPA) in der Perimenopause zunehmen. Daten für andere Verabreichungsformen, für Kombinationen mit anderen Gestagen oder für eine Östrogenmonotherapie liegen bisher nicht vor [46].

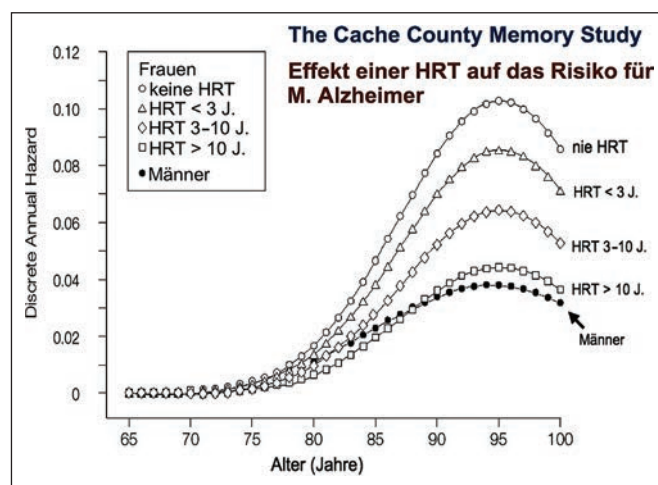


Abbildung 3: Effekt einer MHT auf das Risiko für M. Alzheimer in der Cache County Memory Study im Vergleich zum Risiko beim unbehandelten Mann. Je früher die MHT begonnen und je länger sie weitergeführt wird, desto geringer ist das Risiko, an M. Alzheimer zu erkranken. Mod. nach [44]. © Thomas Rabe

Epileptikerinnen sollten ab Beginn der menopausalen Übergangszeit genau überwacht werden, da sich ihr Bedarf an Antiepileptika ändern könnte [46].

Antiepileptika können den Vitamin-D- und Kalziumstoffwechsel beeinträchtigen, sodass Supplemente angezeigt sind.

Pflanzliche Präparate sollten zur Behandlung des klimakterischen Syndroms vermieden werden, da sie möglicherweise mit Antiepileptika interagieren [46].

4.3. Migräne

Es gibt keine Evidenz, dass eine MHT bei Frauen mit Migräne kontraindiziert ist [47, 48]. Im Gegenteil reagieren bestimmte Frauen auf einen Östrogenabfall mit Migräneattacken. Somit beeinflusst eine transdermale Östradiolgabe wegen ihrer stabileren Serumwerte die Migränehäufigkeit eher positiv, wogegen eine perorale MHT Anfälle auslösen kann, vor allem, wenn sie zyklisch verabreicht wird [47, 48]. Somit sollte zur Verhinderung von „Entzugsmigränen“ ein niedrig dosiertes, kontinuierlich-kombiniertes Schema (bevorzugt transdermal) oder Tibolon gewählt werden. Eine Migräne-Aura, mit oder ohne Kopfschmerzen, ist keine Kontraindikation für eine Östrogengabe, wenn niedrig dosiertes transdermales 17 β -Östradiol verwendet wird. Bei Migräne mit Aura ist die perorale MHT hingegen nicht indiziert.

In der Perimenopause scheint eine Gestagenabgabe via IUD weniger Migräneattacken auszulösen als ein intermittierend verabreichtes perorales Gestagen [47, 48].

Orale hormonale Kontrazeptiva sind in der Peri- und Postmenopause bei Migränepatientinnen kontraindiziert [47, 48].

■ 5. Rheumatologische Erkrankungen

5.1. Rheumatoide Arthritis

Zunächst muss betont werden, dass Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) ein erhöhtes Osteoporoserisiko besitzen. Dies kann die Folge der Aktivität der Erkrankung selbst, einer Einnahme von Glukokortikoiden oder einer allfälligen Immobilität sein.

Es gibt keine Evidenz dafür, dass eine HRT das Risiko erhöht, an einer RA zu erkranken, oder dass sie deren Verlauf ungünstig beeinflusst. RCTs zeigen im Gegenteil, dass bei Frauen mit aktiver RA eine MHT die Entzündung, den DAS (Disease Activity Score) und die Knochendichte signifikant verbessert und dass eine MHT mit einer langsameren Progression der radiologischen Gelenkdestruktion verbunden ist [49, 50].

5.2. Systemischer Lupus erythematodes

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine Multi-systemerkrankung, die typischerweise in der Schwangerschaft aufflammt und eine hohe Morbidität und Mortalität besitzt. Da wegen der besseren Therapiemöglichkeiten die Überlebensdauer zunimmt, ist die Osteoporose heute eine häufige Komplikation [51], insbesondere als sich bei Frauen mit SLE

spontan und vor allem nach Cyclophosphamid-Behandlung vermehrt eine vorzeitige Menopause findet [51–54].

Unter einer MHT kann ein SLE exazerbieren. Zudem treten bei SLE kardiovaskuläre und thromboembolische venöse Ereignisse häufiger auf. Deshalb ist eine HRT in Absprache mit dem behandelnden Rheumatologen vorsichtig und präferenziell transdermal zu verabreichen [52–54].

Eine MHT ist – auch transdermal – kontraindiziert bei Frauen mit aktivem SLE, mit einer ischämischen Herzerkrankung oder mit der Anamnese eines thromboembolischen Ereignisses, ebenso bei Patientinnen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern oder Lupus anticoagulans [51–54].

■ 6. Störungen der Leber und der Gallenwege

6.1. Folgen des hepatischen First-Pass-Effektes bei peroraler MHT

Bei oraler Gabe induziert eine MHT wegen des First-Pass-Effektes zahlreiche Veränderungen von Leberproteinen. So werden Transportproteine wie Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), Kortisol-bindendes Globulin (CBG) oder Coeruloplasmin, Angiotensinogen, verschiedene Gerinnungsfaktoren etc. [55] unter peroralen Östrogenen vermehrt gebildet. Diese Auswirkungen auf hepatische Parameter wirken sich in der Regel ungünstig aus, wie die Beispiele Angiotensinogen II (Blutdruckanstieg) und Gerinnungsfaktoren (erhöhtes VTE-Risiko) zeigen. Einzig der Anstieg des HDL- und der Abfall des LDL-Cholesterins gelten als günstig. Die bessere Abpufferung von Androgenen durch SHBG wird von Frauen mit Androgenisierung als positiv empfunden.

Bei bereits vorhandenen Störungen im Stoffwechsel der Gerinnungsparameter (siehe oben) oder von Tryptophan resp. Porphyrin kann der hepatische First-Pass-Effekt der Östrogene und der Gestagene klinisch relevant werden, ebenso bei schwerer Leberfunktionsstörung mit Cholestase und Leberzirrhose.

6.2. Transdermale MHT: kein First-Pass-Effekt

Obwohl eine transdermale MHT zu keinem hepatischen First-Pass-Effekt führt, wurden verschiedene hepatische Leberstoffwechselstörungen wie Rotor-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom vom Typ II, Gilbert-Meulengracht-Syndrom oder ein vorausgegangener idiopathischer Schwangerschaftsikerus aufgrund von Beobachtungen bei der oralen hormonalen Kontrazeption im Sinne eines falsch verstandenen „Klasseneffektes“ fälschlicherweise sogar als Kontraindikationen für eine transdermale MHT eingestuft.

Bei transdormaler Applikation einer kombinierten MHT, wobei hier auch die Gestagenkomponente transdermal zu verabreichen ist, sind die hier aufgelisteten Leberstoffwechselstörungen jedoch nicht kontraindiziert, sofern eine regelmäßige Kontrolle gewährleistet ist. Verschiedene, meist kleine Studien haben gezeigt, dass eine transdermale MHT auch bei schweren Lebererkrankungen und Leberfunktionsstörungen

zu keinen negativen Folgen oder zu Komplikationen bei chronisch aktiver Hepatitis [56], primärer biliärer Leberzirrhose [57] oder St. nach Lebertumoren [58] führt.

Auch nach Lebertransplantationen unter immunsuppressiver Therapie besteht keine Kontraindikation gegen eine MHT durch transdermale Gabe beider Komponenten, des Östradiols und des Gestagens [59].

6.3. Porphyrie

Bei der akuten intermittierenden Porphyrie ist wegen einer partiellen Insuffizienz der Umwandlung von Porphobilinogen in Protoporphyrin und der dadurch verminderten Feedback-Hemmung des Häms die Synthese der 5-Aminolävulinsäure erhöht. Östrogene und Gestagene werden wie die Porphyrinogene von Cytochrom-P450-Enzymsystemen abgebaut. Deshalb kann eine endogene (Progesteronanstieg in der Lutealphase) oder exogene („Pille“, orale MHT) Leberbelastung mit Sexualsteroiden zu einer überschießenden Zunahme von nicht mehr abgebauten Porphyrinogenen führen. Dadurch kommt es zur erhöhten urinären Ausscheidung von 5-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen (roter, nachdunkelnder Urin!) und zu intermittierenden neurologisch-psychiatrischen Symptomen wie kurz dauernden Lähmungen, Extremitätenschmerzen, Delirien, kolikartigen Leibschmerzen und Erbrechen [60].

Klinisch ist für die intermittierende akute Porphyrie die Zyklusabhängigkeit der Symptomschübe, die klassisch vor oder beim Beginn der Regelblutungen auftreten, typisch [60]. Eine latente Porphyrie kann bei entsprechender genetischer Veranlagung unter einer Pille (seltener unter einer oralen MHT) manifest werden [61–64]. Dies gilt auch für die Porphyria cutanea tarda, wo es zu einer verstärkten Ablagerung von Uroporphyrin und Coproporphyrin in der Haut und in anderen Organen kommt [64, 65].

In zwei Fallkontrollstudien hat die Behandlung mit transdermale Östradiol für Frauen mit bekannter Porphyria cutanea tarda [66] oder Porphyria acuta intermittens [61] kein erhöhtes Risiko hinsichtlich Symptomatik und pathologischer Laborwerte ergeben. Da aber außer diesen beiden Beobachtungsstudien praktisch keine Daten zur Wirkung einer MHT bei Porphyrie vorliegen, sollte bei bekannter oder vermutter Porphyrie eine MHT in jedem Fall niedrig dosiert und zur Vermeidung eines First-Pass-Effektes nur transdermal (gilt für Östrogen- und Gestagenkomponente) in enger Zusammenarbeit mit dem Internisten und unter konstanter Überwachung der Ausscheidung der Porphyrinogene und Porphyrine durchgeführt werden.

6.4. Lebertumoren

Die Inzidenz von benignen und malignen Lebertumoren, Leberzelladenomen, fokalen nodulären Hyperplasien, Hamartomen oder Leberzellkarzinomen wird durch eine MHT nicht verändert [67].

6.5. Vermehrte Bildung von Gallensteinen, Erkrankungen der Gallenwege

Die Zusammensetzung der Galle kann durch Östrogene und Gestagene in dem Sinne verändert werden, dass der Choles-

terinanteil und die Konzentration an Cholsäure bei relativer Abnahme des Gehaltes an Chenodeoxycholsäure ansteigen, sodass sich das Risiko zur Bildung von Gallensteinen erhöht. In allen großen Beobachtungsstudien (Nurses' Health Study) und RCTs (PEPI-Trial, HERS und WHI) fand sich wie unter der hormonalen oralen Kontrazeption auch unter einer oralen HRT eine 2–3-fache Risikoerhöhung für Gallenwegserkrankungen wie Cholelithiasis und Cholezystitis [15, 39, 68, 69]. Unter transdormaler MHT scheint das Risiko für Gallensteine geringer zu sein [70].

7. Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion

Wie in 6.1. dargelegt, erhöht die perorale Gabe von Östrogenen die Synthese von Trägereiweißen, wozu auch TBG gehört [55]. Da das erhöhte TBG vermehrt Thyroxin bindet, kommt es durch eine Verschiebung des Gleichgewichtes zu einem Anstieg des totalen Thyroxins (T_4) und einem Abfall des freien Thyroxins (ft_4). Klinisch aktiv ist allein die Fraktion des freien Thyroxins. Beim Schilddrüsengesunden hat diese Verschiebung keine klinischen Konsequenzen, da der ft_4 -Abfall über die zentrale Rückkoppelung über eine vermehrte TSH-Ausschüttung kompensiert wird. Diese Kompensation fehlt bei manifester substituierter Hypothyreose und kann auch bei einer Grenzhypothyreose sowie bei schwer kranken Menschen unterbleiben. Da eine Hypothyreose bei älteren Frauen häufig und zudem die periphere Konversion von T_4 in das viermal so wirksame Trijodthyronin verringert ist (was durch bestimmte Medikamente wie Betablocker noch verstärkt werden kann), muss an die Möglichkeit der Induktion einer Hypothyreose durch eine orale MHT gedacht werden.

Somit sollen Frauen mit Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion präferenziell transdermal substituiert werden.

8. Asthma und HRT

Die Berichte über einen Zusammenhang zwischen Asthma und Sexualsteroiden bei der Frau sind widersprüchlich. Während einer Schwangerschaft verbesserten sich nach einer großen prospektiven Studie 23 % der Asthma-Fälle, während sich 30 verschlechterten [71]. Bei asthmatischen Athletinnen ist die Verschlechterung der Lungenfunktion zyklusabhängig [72], wie dies auch beim sog. katamenialen prämenstruellen Asthma beschrieben ist [73, 74]. Auch der kombinierten hormonalen Kontrazeption wird eine Asthma-fördernde Rolle zugeschrieben [75].

In einer großen prospektiven Studie, der Nurses' Health Study, mit einem Follow-up von 546.259 Frauenjahren, wurde unter MHT ein signifikant erhöhtes Risiko für Asthma festgestellt. Im Vergleich zu Frauen ohne MHT-Einnahme betrug die Multivariate Rate Ratio für Asthma unter Östrogenen allein 2,29 (95-% Confidence Interval [CI]: 1,59–3,29), doch besteht kein erhöhtes Risiko für eine chronische obstruktive Lungenerkrankung [76]. Im Gegensatz dazu beobachtete eine andere Gruppe bei bekannten Asthmatikerinnen eher einen günstigen Einfluss auf den Verlauf des Asthmas [77]. Als Mechanismus

des Östrogen-induzierten Asthmas wird die Induktion einer Mastzell-Degranulierung und die Stimulierung der IgE-vermittelten Freisetzung von allergischen Mediatoren vermutet [78].

Ob eine MHT den Verlauf von Asthma günstig oder ungünstig beeinflusst, wird in der Literatur immer noch kontrovers be-

handelt. Bei Frauen mit Asthma-Anamnese besteht somit keine Kontraindikation gegen den Einsatz einer MHT, doch muss entsprechend der Klinik allenfalls die Dosis reduziert oder die MHT abgesetzt werden, wenn Östrogen und/oder Progesteron die Asthma-Anfälle verstärken sollten.

■ 9. Zusammenfassung

Tabelle 2 fasst die wichtigsten Krankheiten zusammen, bei denen eine MHT kontraindiziert ist oder bei denen präferenziell entweder eine transdermale oder eine perorale Hormonsubstitution eingesetzt werden sollte.

Die 6 Grundregeln einer differenzierten HRT zur Reduktion internistischer Risiken sind folgende:

1. Beginn der MHT innerhalb des „günstigen Fensters“ (Frauen unter 60 Jahren resp. innert der ersten 10 Jahre nach der Menopause).
2. Niedrigste wirksame Dosierung verwenden. Mit Ausnahme bestimmter immunologisch-allergischer Prozesse sind praktisch alle bekannten Hormonwirkungen und -nebenwirkungen dosisabhängig. Wenn immer möglich, die Dosis von 50 µg Östradiol/Tag transdermal resp. 2 mg Östradiol/Tag peroral nicht überschreiten.
Wo bei urogenitalen Symptomen keine systemische MHT nötig ist, Beschränkung auf die vaginal-lokale Östrogen-gabe [2].
3. Im Zweifelsfalle transdermale Östradiolgabe zur Vermeidung eines First-Pass-Effektes mit Beeinflussung der meisten hepatischen Parameter (z. B. Gerinnungsfaktoren, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) wählen.
4. *Per os* außer bei spezieller Indikation metabolisch neutrales Gestagen wählen oder Gestagen transdermal verabreichen. Progesteron, Dydrogesteron und Dienogest gelten als weitgehend stoffwechselneutral. Drospirenon besitzt eine unter Umständen antimineralokortikoide Wirkung. Gestagene mit glukokortikoider Partialwirkung wie das MPA sind insbesondere bei Patientinnen mit erhöhtem venösem oder arteriellem Thromboembolierisiko zu vermeiden, da sie den Thrombinrezeptor verstärkt exprimieren können.
5. Schwankungen der Serumspiegel vermeiden! Statt sequenziell besser kontinuierlich-kombiniert substituieren. Die Sequenztherapie in längeren als monatlichen Intervallen (z. B. mit 3-monatlichen Gestagenzugaben) ist nicht zugelassen und besitzt ein signifikant erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome [80].
6. Leider ist aus der Literatur nicht immer klar abzuleiten, ob aus der Gesamtsituation heraus im Einzelfall pro oder kontra MHT entschieden werden muss. Wenn bei einer Patientin mit internistischer Erkrankung die Indikationsstellung unklar ist, muss daher das weitere Vorgehen hinsichtlich Hormonkomponenten (Gestagen!), Dosis und Verabreichungsform zuerst mit dem zuständigen Internisten abgesprochen werden.

■ Interessenkonflikt

In den vergangenen 3 Jahren war M. Birkhäuser Mitglied von Advisory Boards oder Vortragender an unterstützenden

Tabelle 2: Liste der wichtigsten internistischen Erkrankungen mit einer Kontraindikation gegen eine MHT resp. mit einer differenzierten Empfehlung für eine transdermale oder eine perorale Verabreichung der MHT. Mod. und erweitert nach [79].

Keine Hormonsubstitution

- Mammakarzinom
- Endometriumkarzinom
- Andere Östrogen-abhängige Tumoren
- Unabgeklärte vaginale Blutung
- Akute tiefe Venenthrombose
- Status nach Myokardinfarkt (Ausnahmen siehe Text)
- Status nach CVI
- Instabile Angina pectoris
- Instabile Hypertonie
- Angeborene Gerinnungsstörungen
- Diabetes mellitus Typ 2 mit diabetischer Angiopathie
- Lupus erythematoses (mit Phospholipid-Antikörpern, siehe auch Text).

Hormonsubstitution möglich mit transdermaler Hormonsubstitution

- Schwere Lebererkrankungen: Hepatitis, Leberzirrhose, Alkohol-leber, benigne und maligne Lebertumoren
- Gallenblasen- und Pankreaserkrankungen: Cholezystitis, Cholelithiasis, Pankreatitis
- Magenkrankungen: Magengeschwüre, Zustand nach Magenoperation
- Darmkrankungen: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Sprue
- Unspezifische gastrointestinale Resorptionsstörungen: Diarrhö, Obstipation, Malabsorption, Maldigestion, Achalasie, Dumping-Syndrom
- Erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien, Thrombophlebitis, Varikose
- Arterielle (gut eingestellte) Hypertonie, speziell Hypertonie unter oraler HRT
- Koronare Herzerkrankungen; Zustand nach Myokardinfarkt vor > 12 Monaten
- Schilddrüsendysfunktionen, v. a. Hypothyreose
- Hypertriglyceridämien (> 250 mg/dl), Hyperlipoproteinämie vom Typ IV, Typ V (Triglyzeride erhöht)
- Diabetes mellitus Typ 2 (ohne Angiopathie)
- Metabolisches Syndrom; starke Adipositas
- Lupus erythematoses (ohne Phospholipid-Antikörper und ohne zusätzliche vaskuläre Ereignisse)
- Chronische Polyarthrit
- Porphyrien
- Nierenfunktionsstörungen (Hämodialyse)
- Migräne bzw. migräneartige Beschwerden/Kopfschmerzen, speziell menstruelle Migräne
- Maligne Östrogen-unabhängige Erkrankungen, paraneoplastisches Syndrom
- Raucherinnen; Rauchen verstärkt die Metabolisierung von Östrogenen (zum Teil genotoxisch) mit Verminderung der Östrogenwirkung (lässt sich transdermal vermeiden)
- Kombination mit Arzneimitteln mit häufigen Medikamenteninteraktionen
- Feucht-warmes Klima mit Pflaster-Klebe Problemen → Gel

Hormonsubstitution möglich mit oraler Hormonsubstitution

- Generalisierte Fettstoffwechselstörungen (außer Hypertriglyceridämie)
- Dyslipoproteinämie mit niedrigem HDL-Cholesterin
- Isolierte Hypercholesterinämien
- Ausgeprägte Hypercholesterinämien
- Hyperlipoproteinämie Typ IV (LDL-Cholesterin erhöht)
- Hyperlipoproteinämie Typ III (Reststoffe erhöht)
- Hyperandrogenämie, niedriges Sexualhormon-bindendes Globulin
- Hauterkrankungen, Disposition für allergische Hautreaktionen (allenfalls Gel)

Symposien von Abbott, AMGEN, Bayer Schering, Bionorica, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Solvay, TEVA, Vifor-Galenica.

Literatur:

- de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–4.
- 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.
- Framingham Study, DHEW No 74, 1974.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 35–44.
- 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.
- Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mercuro G, Zoncu S, Piano D, et al. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 909–13.
- Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 189–203.
- 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.
- Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615–20.
- 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.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
- Canonica 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.
- Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011; 127 (Suppl 3): S26–S29.
- 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.
- Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18: 488–93.
- Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1012–7.
- Mueck AO, Seeger H, Lüdtk R, et al. Effect on biochemical vasoactive markers during postmenopausal hormone replacement therapy: estradiol versus estradiol/dienogest. *Maturitas* 2001; 38: 305–13.
- Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012; 71: 337–44.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
- Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: e2519.
- Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 457–63.
- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica 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.
- Canonica M, Oger E, Conard J, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1259–65.
- Canonica M, Oger E, Plu-Bureau G, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. 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.
- Canonica M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas* 2011; 70: 354–60.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al.; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673–84.
- 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.
- 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.
- Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, et al. Raloxifene and risk for stroke based on the Framingham stroke risk score. *Am J Med* 2009; 122: 754–61.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al.; Women's Health Initiative Investigators. 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.
- 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: 459–68.
- de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009; 52: 2092–100.
- Løkkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 426.
- Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, et al.; Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995–1998. *Circulation* 2003; 107: 43–8.
- 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.
- Shakir YA, Samsioe G, Nerbrand C, et al.; Women's Health in the Lund Area study. Combined hormone therapy in postmenopausal women with features of metabolic syndrome. Results from a population-based study of Swedish women: Women's Health in the Lund Area study. *Menopause* 2004; 11: 549–55.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.; WHIMS Investigators. 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.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al.; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947–58.
- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69: 1074–83.
- Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al.; Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123–9.
- 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.
- Erel CT, Brincat M, Gambacciani M, et al. EMAS position statement: managing the menopause in women with epilepsy. *Maturitas* 2010; 66: 327–8.
- MacGregor EA. Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms. *Maturitas* 2012; 71: 79–82.
- Nappi RE, Sances G, Sommacal A, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause* 2006; 13: 818–25.
- D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, et al. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1456–63.
- Forsblad-D'Elia H, Carlsten H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis stabilises bone mineral density by digital x-ray radiogrammetry in a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1167–8.
- Chugh PK. Lupus: novel therapies in clinical development. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 212–8.
- Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 953–62.
- Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2012; 38: J170–J176.
- Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, et al. Menopause hormone therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3070–9.
- Kuhl H. Adverse effects of estrogen treatment: natural versus synthetic estrogens. In: Lippert TH, Mueck AO, Ginsburg J (eds). *Sex Steroids and the Cardiovascular System*. Parthenon Publishing, New York, 1998; 201–10.
- Clements D, Rhodes J. Hormone replacement therapy in chronic active hepatitis: a case report. *Gut* 1993; 34: 1639–40.
- Olsson R, Mattsson LA, Obrant K, et al. Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1999; 19: 188–92.
- Gdansk E, Beller U, Neuman M, et al. Regression of hepatic tumors during transdermal estradiol replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 75–8.
- Appelberg J, Isoniemi H, Nilsson CG, et al. Safety and efficacy of transdermal estradiol replacement therapy in postmenopausal liver transplanted women. A preliminary report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 660–4.
- McColl KE, Wallace AM, Moore MR, et al. Alterations in haem biosynthesis during the human menstrual cycle: studies in normal subjects and patients with latent and active acute intermittent porphyria. *Clin Sci (Lond)* 1982; 62: 183–91.
- Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. *J Intern Med* 2003; 254: 176–83.
- Sassa S, Bradlow HL, Kappas A. Steroid induction of delta-aminolevulinic acid synthase and porphyrins in liver. Structure-activity studies and the permissive effects of hormones on the induction process. *J Biol Chem* 1979; 254: 10011–20.
- Nonaka S, Takamiyagi A. [Porphyria cutanea tarda and hepatooerythropoietic porphyria]. *Nihon Rinsho* 1995; 53: 1427–32.
- Ayala F, Santoianni P. Drug-induced cutaneous porphyria. *Clin Dermatol* 1993; 11: 535–9.

65. Siersema PD, De Man RA, Wilson JHP, et al. Porphyria cutanea tarda and focal nodular hyperplasia. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6: 371–4.

66. Bulaj ZJ, Franklin MR, Phillips JD, et al. Transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women previously treated for porphyria cutanea tarda. J Lab Clin Med 2000; 136: 482–8.

67. Tavani A, Negri E, Parazzini F, et al. Female hormone utilisation and risk of hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 1993; 67: 635–7.

68. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol 1994; 83: 5–11.

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

70. Uhler ML, Marks JW, Voigt BJ, et al. Comparison of the impact of transdermal versus oral estrogens on biliary markers of gallstone formation in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 410–4.

71. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 283–8.

72. Stanford KI, Mickleborough TD, Ray S, et al. Influence of menstrual cycle phase on pulmonary function in asthmatic athletes. Eur J Appl Physiol 2006; 96: 703–10.

73. Redmond AM, James AW, Nolan SH, et al. Premenstrual asthma: emphasis on drug therapy options. J Asthma 2004; 41: 687–93.

74. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, et al. The impact of estrogen and progesterone on asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 284–91.

75. Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1001–7.

76. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F, et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2004; 164: 379–86.

77. Kos-Kudła B, Ostrowska Z, Marek B, et al. Effects of hormone replacement therapy on endocrine and spirometric parameters in asthmatic postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 2001; 15: 304–11.

78. Narita S, Goldblum RM, Watson CS, et al. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. Environ Health Perspect 2007; 115: 48–52.

79. Mueck AO. Hormonersatztherapie bei internistischen Risikopatientinnen. Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 2006; 46: 174–90.

80. Mueck AO (federführend). Konsensusempfehlungen zur Hormonersatztherapie im Klimakterium und in der Postmenopause. Geburtsh Frauenheilkd 2006; 66: 604–5.

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 wiss. 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.



Verhütung mit Verantwortung



ÖSTROGENFREI
75 µg DSG



LEVONORGESTREL
0,02 mg EE
0,1 mg LNG



LEVONORGESTREL
0,03 mg EE
0,15 mg LNG

Die Fachkurzinformation
finden Sie auf Seite 39

GYNIAL
Gynial GmbH | www.gynial.com

Abnorme uterine Blutungen während hormonaler Kontrazeption

D. Wunder

Kurzfassung: Blutungsstörungen unter hormonaler Kontrazeption sind einer der häufigsten Gründe für das Absetzen der kontrazeptiven Methode, was unerwünschte Schwangerschaften zur Folge haben kann.

Es ist wichtig, dass die Patientin zu Beginn der Kontrazeption über die Möglichkeit des Auftretens von Blutungsstörungen aufgeklärt wird und dass der kontrazeptive Schutz (sofern die korrekte Einnahme bzw. die korrekte Lage gegeben sind) durch die Blutungsstörungen nicht beeinträchtigt wird.

Bei (persistierenden) abnormen Blutungen, eventuell assoziiert mit zusätzlichen Symptomen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft, einer Zervizitis sowie einer zervikalen/endometrialen/uterinen Pathologie in Betracht gezogen und durch entsprechende klinische Untersuchungen bzw. weitere Zusatzuntersuchungen ausgeschlossen werden.

Zur Therapie von reinen Blutungsstörungen unter Kontrazeption stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, je nach Art der hormonalen Kontrazeption.

Schlüsselwörter: Blutungsstörungen, Spotting, hormonale Kontrazeption, kombinierte orale Kontrazeptiva, hormonhaltige Spirale, Kupferspirale, gestagenhaltige Implantate, reine gestagenhaltige Kontrazeption

Abstract: Unscheduled Intrauterine Bleeding During Hormonal Contraception. Unscheduled intrauterine bleeding under hormonal contraception is one of the most common reasons why women discontinue their method of contraception, leading to unintended pregnancies.

It is very important that patients are informed about the possibility of occurrence of unscheduled bleeding and that the contraceptive effect is not compromised (provided that the pills are taken correctly or the position is correct).

In case of (persistent) unscheduled bleedings, the possibility of pregnancy, cervicitis, or cervical/endometrial/uterine pathology should be considered and excluded by appropriate clinical and other supplementary examination.

For the therapy of unscheduled bleeding, different possibilities are at disposal, depending on the kind of hormonal contraception. **J Gynäkol Endokrinol 2014; 24 (1): 16–8.**

Key words: bleeding disorders, spotting, hormonal contraception, combined oral contraceptives, hormonal intrauterine device, copper intrauterine device, progesterone-containing implants, progesterone-only contraception

■ Einführung

Blutungsstörungen unter hormonaler Kontrazeption sind einer der häufigsten Gründe für das Absetzen der kontrazeptiven Methode, was unerwünschte Schwangerschaften zur Folge haben kann [1, 2]. Es ist deshalb außerordentlich wichtig, dass die Patientin zu Beginn der Kontrazeption über die Möglichkeit des Auftretens von Blutungsstörungen aufgeklärt wird und dass der kontrazeptive Schutz (sofern die korrekte Einnahme bzw. die korrekte Lage gegeben sind) durch die Blutungsstörungen nicht beeinträchtigt wird.

Blutungsstörungen können unter den verschiedensten Arten und Formen der hormonalen Kontrazeption auftreten. Im Allgemeinen sind sie im ersten Monat am stärksten und häufigsten, im weiteren Verlauf vermindern sich Häufigkeit und Stärke.

Eine Amenorrhö unter hormonaler Kontrazeption ist grundsätzlich nicht abklärungs- oder behandlungsbedürftig. Im Falle eines abrupten Einsetzens der Amenorrhö, einer unregelmäßigen Einnahme der Kontrazeption oder bei Schwangerschaftssymptomen muss hingegen ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

■ Pathogenese

Eigentlich ist die Pathogenese bis heute nicht ganz klar, vermutet wird ein hormonales Ungleichgewicht infolge der dominanten Komponente von Progesteron in allen hormonalen Kontrazeptiva [1]. Durch verschiedene Prozesse (veränderte Matrix-Metalloproteinasen [MPP], Veränderungen in der Basalmembran des Endometriums, pro- und antioxidante Prozesse etc.) bilden sich dünne, dilatierte und oberflächliche Kapillaren, welche fragil sind und leicht bluten [3, 4].

■ Anamnese und Untersuchung

Unerwünschte Blutungen unter hormonaler Kontrazeption sind ein häufiges Phänomen, welches sich innerhalb von 3–6 Monaten meist normalisiert und bis dahin im Allgemeinen nicht abklärungsbedürftig ist. Frauen sollten deshalb vor Beginn der hormonalen Kontrazeption schon ausführlich über diese unerwünschten Nebenwirkungen informiert werden sowie darüber, dass diese Blutungen, sofern andere Ursachen bzw. Pathologien ausgeschlossen sind, weder gefährlich sind, noch die kontrazeptive Sicherheit gefährden (korrekte Einnahme/Lage vorausgesetzt).

Im Falle von abnormen uterinen Blutungen unter hormonaler Kontrazeption muss jedoch je nach Anamnese eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Außerdem sollte evaluiert werden, ob Medikamenteninteraktionen oder Einnahmefehler ursächlich sein könnten. Rauchen kann ebenfalls Blutungsstörungen verursachen [5].

Des Weiteren muss im Falle von Unterbauchschmerzen oder vaginalem Ausfluss eine gynäkologische Untersuchung mit Abstrich/Urinuntersuchung erfolgen, um eine genitale Infek-

Eingelangt am 16. Dezember 2013; angenommen am 26. Dezember 2013

Aus der Unité de Médecine de Reproduction et Endocrinologie Gynécologique, Département Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Universitaire CHUV, Lausanne, Schweiz

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Dorothea Wunder, Unité de Médecine de Reproduction et Endocrinologie Gynécologique, Département Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Universitaire CHUV, CH-1011 Lausanne, Avenue Pierre-Decker 2; E-Mail: dorothea.wunder@chuv.ch

tion, Harnwegsinfektionen oder andere Pathologien auszuschließen. Je nach Fall kann außerdem ein gynäkologischer Ultraschall, ein PAP-Abstrich/kolposkopische Untersuchung oder eine Endometriumbiopsie/diagnostische Hysteroskopie indiziert sein.

■ Blutungen unter kombinierten östro-progestativen Kontrazeptiva

Tabletten

Unregelmäßige Blutungen unter Pilleneinnahme sind ein sehr häufiges Phänomen und kommen bei bis zu 30 % der Frauen im ersten Einnahmemonat vor. Im 3. Einnahmemonat sinkt der Anteil auf 10 % ab [1, 6]. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass unerwünschte Blutungen unter niedrig dosierten (20 µg Ethinylestradiol) Pillen stärker sind [7–9]. Pilleneinnahme im Langzyklus (keine Pillenpause nach 21-tägiger Pilleneinnahme) führt, vor allem in den ersten 3 Monaten, bei > 50 % der Frauen zu Blutungsstörungen [10–12]. Die Dauer von Blutungsstörungen im Langzyklus scheint unter einer Levonorgestrel-haltigen Pille länger zu sein, verglichen mit einer Norethindronacetat-haltigen Pille [13].

Patch, Ring

Das Auftreten unregelmäßiger Blutungen unter Patch und Ring ist vergleichbar mit der Einnahme in Tablettenform.

Management

Wie oben erwähnt, sollte auf die korrekte, regelmäßige Einnahme hingewiesen werden, da eine unregelmäßige Pilleneinnahme ein 60–70%iges relatives Risiko für unregelmäßige Blutungen darstellt [14]. Raucherinnen sollten unbedingt zum Rauchstopp motiviert werden [1, 5, 6, 15].

Bei Persistieren der Blutungsstörungen kann eine Dosissteigerung von z. B. 20 auf 30 µg Ethinylestradiol das Problem der Blutungsstörungen lösen [9]. Eine andere Möglichkeit ist die Zugabe von exogenem Östrogen (z. B. 1–2 mg Östradiol) während 7 Tagen [1]. Auf Wunsch der Patientin kann auch ein Wechsel des Gestagens in Betracht gezogen werden [20], wenn auch keine Evidenz besteht, dass spezifische Gestagene bessere Effekte hätten [6]. Bei Frauen mit unregelmäßiger oraler Pilleneinnahme infolge von Vergessen kann das Wechseln auf Patch oder Ring die Lösung des Problems sein. Triphasische Präparate haben laut manchen Studien ein stabileres Blutungsmuster als monophasische orale Kontrazeptiva [16–19]. Eine weitere Möglichkeit ist, im Schema 21/7 das einnahmefreie Intervall von 7 Tagen auf 3–4 Tage zu verkürzen [22].

Im Langzyklus scheinen der Gestagentyp sowie die Östrogendosis (Ethinylestradiol) von Bedeutung zu sein. Die Dauer von Blutungsstörungen scheint unter einer Levonorgestrel-haltigen Pille länger zu sein, verglichen mit einer Norethindronacetat-haltigen Pille [13], und 30 µg Ethinylestradiol scheinen einen stabileren Zyklus zu geben als 20 µg Ethinylestradiol [21].

■ Management der Blutungen unter rein progesteronhaltigen Kontrazeptiva

Depot-Medroxyprogesteronacetat

Innerhalb von 3 Monaten haben ca. 12 % der Frauen eine Amenorrhö, nach einem Jahr 50 % und nach 5 Jahren 80 % [23, 24].

Bei Persistieren der Blutungsstörungen kann, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, die Zugabe von exogenem Östrogen während 7–14 Tagen (z. B. 2 mg Östradiol p.o. oder transdermaler Patch) die Blutungsstörungen stoppen. Eine weitere Möglichkeit ist die Zugabe der Mikropille während 10–20 Tagen [25]. Mefenaminsäure (2× 500 mg/d während 7 Tagen) war in der ersten Behandlungswoche effizient, nach 4 Wochen war der Effekt jedoch nicht größer als unter Placebo [26]. Tranexamsäure (4× 250 mg/d während 5 Tagen) stellt eine weitere effiziente Behandlungsmöglichkeit bei Blutungsstörungen dar [27].

Gestagenhaltiges Implantat (Etonogestrel)

Innerhalb von 3 Monaten haben ca. 22 % der Frauen eine Amenorrhö [28–30].

Bei persistierenden Blutungsstörungen kann, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, die Mikropille während 10–20 Tagen zugegeben werden [25], allerdings wurde dieser Behandlungsansatz im Falle von Etonogestrel nicht durch Studien überprüft. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit ist Mefenaminsäure (3× 500 mg/d während 5 Tagen) [31, 32]. Eine Studie zeigt einen positiven Effekt von Doxzyklin auf unregelmäßige Blutungen unter Etonogestrel [33].

Progesteronhaltige Pille

Wichtig ist auch hier die korrekte Einnahme.

Bei Persistieren der Blutungsstörungen kann, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, die Zugabe von exogenem Östrogen während 7–14 Tagen (z. B. 2 mg Östradiol p.o. oder transdermaler Patch) die Blutungsstörungen stoppen.

■ Management der Blutungen unter progesteronhaltiger intrauteriner Kontrazeption

Laut Studien ist das Auftreten unregelmäßiger Blutungen in den ersten 3 Monaten unter progesteronhaltiger intrauteriner Kontrazeption sehr häufig: 42 % der Frauen hatten unregelmäßige, 59 % verlängerte und 31 % häufigere Blutungen [34]. Diese Störungen vermindern sich jedoch bei zunehmender Liegedauer und betragen nach einem Jahr nur noch 23 %, 9 % und 8 %; 6 % der Frauen hatten eine Amenorrhö [34].

Nichtsteroidale Antirheumatika können bei unregelmäßigen Blutungen den Blutverlust vermindern [35]. Tranexamsäure, Mefenaminsäure oder Naproxen während 90 Tagen hatten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die störenden Blutun-

gen oder Spotting [36, 37]. Empirisch wird zuweilen Doxzyklin (7–10 Tage) gegeben, es gibt jedoch keine klare Evidenz für diesen Behandlungsansatz.

Bei den meisten Frauen verschwinden die Blutungsstörungen nach 3–6 Monaten. Wenn hingegen gleichzeitig Unterbauchschmerzen und Krämpfe auftreten, müssen unbedingt eine gynäkologische Untersuchung, eine Infektionsabklärung sowie ein gynäkologischer Ultraschall durchgeführt werden.

■ Relevanz für die Praxis

- Blutungsstörungen unter hormonalen Kontrazeptiva sind häufig.
- Ein Absetzen der hormonalen Kontrazeption kann unerwünschte Schwangerschaften zur Folge haben.
- Die Patientin muss zu Beginn über die Möglichkeit des Auftretens unerwünschter Blutungen aufgeklärt werden.
- Bei persistierenden Blutungen, eventuell assoziiert mit zusätzlichen Symptomen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft, einer genitalen Infektion sowie einer zervikalen/endometrialen/uterinen Pathologie in Betracht gezogen und durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden.
- Zur Therapie von reinen Blutungsstörungen unter Kontrazeption stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, je nach Art der hormonalen Kontrazeption.

■ Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur:

1. Speroff L, Darney PD. A Clinical Guide For Contraception. 54th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.
2. Moreau C, Cleland K, Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. Contraception 2007; 76: 267–72.
3. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. Hum Reprod 2001; 16: 1527–35.
4. Steroids and endometrial breakthrough bleeding. Proceedings of a meeting. Melbourne, Australia, 4–5 May 1999. Hum Reprod 2000; 15 (Suppl 3): i–ii; 1–207.
5. Grossman MP, Nakajima ST. Menstrual cycle bleeding patterns in cigarette smokers. Contraception 2006; 73: 562–5.
6. Thorneycroft IH. Cycle control with oral contraceptives: A review of the literature. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 280–7.
7. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 micrograms and 35 micrograms estrogen preparations. Contraception 1999; 60: 321–9.
8. Akerlund M, Røde A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 micrograms desogestrel and either 30 micrograms or 20 micrograms ethinyl oestradiol. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 832–8.
9. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, et al. 20 mcg versus > 20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2005; (2): CD003989.
10. Miller L, Hughes JP. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. Obstet Gynecol 2003; 101: 653–61.
11. Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. Contraception 2003; 68: 89–96.
12. Archer DF, Jensen JT, Johnson JV, et al. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. Contraception 2006; 74: 439–45.
13. Edelman AB, Koontz SL, Nichols MD, et al. Continuous oral contraceptives: are bleeding patterns dependent on the hormones given? Obstet Gynecol 2006; 107: 657–65.

14. Rosenberg MJ, Waugh MS, Higgins JE. The effect of desogestrel, gestodene, and other factors on spotting and bleeding. Contraception 1996; 53: 85–90.
15. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 628–32.
16. Hampton RM, Fisher AC, Pagano S, et al. Scheduled and unscheduled bleeding patterns with two combined hormonal contraceptives: application of new recommendations for standardization. Fertil Steril 2009; 92: 434–40.
17. Poindexter AN, Burkman R, Fisher AC, et al. Cycle control, tolerability, and satisfaction among women switching from 30–35 microg ethinyl estradiol-containing oral contraceptives to the triphasic norgestimate/25 microg ethinyl estradiol-containing oral contraceptive Ortho Tri-Cyclen LO. Int J Fertil Womens Med 2003; 48: 163–72.
18. Sulak P, Lippman J, Siu C, et al. Clinical comparison of triphasic norgestimate/35 micrograms ethinyl estradiol and monophasic norethindrone acetate/20 micrograms ethinyl estradiol. Cycle control, lipid effects, and user satisfaction. Contraception 1999; 59: 161–6.
19. Hampton RM, Short M, Bieber E, et al. Comparison of a novel norgestimate/ethinyl estradiol oral contraceptive (Ortho Tri-Cyclen Lo) with the oral contraceptive Loestrin Fe 1/20. Contraception 2001; 63: 289–95.
20. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. Cochrane Database Syst Rev 2011; (5): CD004861.
21. Endrikat J, Müller U, Düsterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 30 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. Contraception 1997; 55: 131–7.
22. Jensen JT, Garie SG, Trummer D, et al. Bleeding profile of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone in US women: an open-label, three-arm, active-controlled, multicenter study. Contraception 2012; 86: 110–8.
23. Hubacher D, Lopez L, Steiner MJ, et al. Menstrual pattern changes from levonorgestrel subdermal implants and DMPA: systematic review and evidence-based comparisons. Contraception 2009; 80: 113–8.
24. Berenson AB, Odom SD, Breitkopf CR, et al. Physiologic and psychologic symptoms associated with use of injectable contraception and 20 microg oral contraceptive pills. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 351.e1–12.
25. US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/r62e0614.pdf> [gesehen: Dezember 2013]
26. Tantiwattanakul P, Taneepanichkul S. Effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding in DMPA users. Contraception 2004; 70: 277–9.
27. Senthong AJ, Taneepanichkul S. The effect of tranexamic acid for treatment irregular uterine bleeding secondary to DMPA use. J Med Assoc Thai 2009; 92: 461–5.
28. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, et al. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. Contraception 1999; 60: 1–8.
29. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, et al. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. Eur J Contracept Reprod Health Care 2008; 13 (Suppl 1): 13–28.
30. Darney P, Patel A, Rosen K, et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. Fertil Steril 2009; 91: 1646–53.
31. Phaliwong P, Taneepanichkul S. The effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding second to Implanon use. J Med Assoc Thai 2004; 87 (Suppl 3): S64–S68.
32. Buasang K, Taneepanichkul S. Efficacy of celecoxib on controlling irregular uterine bleeding secondary to Jadelle use. J Med Assoc Thai 2009; 92: 301–7.
33. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A pilot study to assess the effect of three short-term treatments on frequent and/or prolonged bleeding compared to placebo in women using Implanon. Hum Reprod 2006; 21: 295–302.
34. Package insert. SKYLA (levonorgestrel-releasing intrauterine system). http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/SKYLA_PI.pdf [gesehen: Dezember 2013]
35. Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD006034.
36. Madden T, Proehl S, Allsworth JE, et al. Naproxen or estradiol for bleeding and spotting with the levonorgestrel intrauterine system: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 129.e1–8.
37. Sordal T, Inki P, Draeby J, et al. Management of initial bleeding or spotting after levonorgestrel-releasing intrauterine system placement. Obstet Gynecol 2013; 121: 934–41.

PD Dr. med. Dorothea Wunder

Medizinstudium an der Universität Basel, danach schweizerischer Facharzttitel FMH für Gynäkologie-Geburtshilfe. Danach Schwerpunkt in Gynäkologischer Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Habilitation an der Universität Bern 2008, Umhabilitation an der Universität Lausanne 2009. Médecin-chef Unité de Médecine de Reproduction et Endocrinologie Gynécologique seit 2009.



News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ A Randomized Clinical Trial of Endometrial Perfusion with Granulocyte Colony-Stimulating Factor in In Vitro Fertilization Cycles: Impact on Endometrial Thickness and Clinical Pregnancy Rates

Barad DH, et al. Fertil Steril 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To investigate whether granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) affects endometrial thickness, implantation rates, and clinical pregnancy rates in routine, unselected IVF cycles. **Design:** Registered, individually randomized, two-group, parallel double-blinded placebo-controlled clinical trial. **Setting:** Academically affiliated private clinical and research center. **Patient(s):** 141 consecutive, unselected, consenting women with no history of renal disease, sickle cell disease, or malignancy who were undergoing IVF. **Intervention(s):** Sealed, numbered, opaque envelopes assigned 73 patients to receive G-CSF (Filgrastim, Amgen, 300 µg/1.0 mL) and 68 to receive placebo (saline). **Main Outcome Measure(s):** Endometrial thickness, clinical pregnancy, and embryo implantation rates. **Result(s):** The mean age for the whole study group was 39.59 ± 5.56 years (G-CSF: 39.79 ± 5.13 years; placebo: 39.38 ± 6.03 years). Endometrial thickness statistically significantly increased over the 5-day observation period for the whole group by approximately 1.36 mm. The increase in the G-CSF group was not statistically significantly different from the control group. Statistical models looking at treatment effects on clinical pregnancy and implantation rates demonstrated no effect of G-CSF treatment. There were no adverse events for either treatment group. **Conclusion(s):** In normal IVF patients, G-CSF does not affect endometrial thickness, implantation rates, or clinical pregnancy rates. Because these results were obtained in an older patient population, they may not necessarily apply to younger women.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser randomisierten, parallelen, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie aus der Arbeitsgruppe um Norbert Gleicher wurde „normalen“ IVF-Patientinnen im Rahmen ihres ersten IVF-Versuches an seinem Institut am Morgen der Ovulationsinduktion mit HCG über einen feinen (Inseminations-) Katheter langsam „granulocyte colony-stimulating

factor“ (G-CSF, 300 µg/1,0 ml) – oder NaCl in der Kontrollgruppe – intrauterin verabreicht. Dieselbe Arbeitsgruppe hatte für Aufsehen gesorgt, als unlängst publiziert wurde, dass bei selektierten IVF-Patientinnen, welche trotz herkömmlicher Therapieversuche ein niedriges Endometrium (< 7 mm) zeigten, durch G-CSF-Gabe ein signifikanter Anstieg von Endometriumhöhe und klinischer Schwangerschaftsrate erzielt werden konnte. Ebenso dürfte die lokale und systemische (s.c.) G-CSF-Applikation bei Patientinnen mit wiederholten Fehlgeburten oder wiederholtem Implantationsversagen nach IVF erfolgreich zur Anwendung kommen.

In diese Studie wurden 141 konsekutive Patientinnen inkludiert (73 Verum, 68 Placebo); bei Nicht-Eintreten einer Schwangerschaft, aber Fortführen der IVF-Therapie war die nochmalige Teilnahme im 2. Versuch in der jeweils anderen Gruppe möglich („cross-over design“). Die Endometriumhöhe stieg in beiden Gruppen innerhalb von 5 Tagen um durchschnittlich 1,36 mm, es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Hinblick auf Implantations- und klinische Schwangerschaftsrate zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen, sodass die Autoren schließen, dass unselektierte IVF-Patientinnen mit ausreichend hohem Endometrium am Tag der Auslösung nicht von der G-CSF-Gabe profitieren.

Als mögliche Schwäche geben die Autoren an, dass in ihrem Tertiärzentrum häufig eher „ältere“ Patientinnen (Durchschnittsalter lag bei 39,6 Jahren!) und ausgebrannte Fälle mit zahlreichen erfolglosen Vorversuchen aus anderen Zentren vorstellig werden und dass aus der vorliegenden Studie nicht zwangsläufig auf jüngere Patientinnen geschlossen werden kann.

Ich persönlich halte sowohl die vorliegende Studie als auch den G-CSF für höchst interessant und rechne damit, dass in den nächsten Jahren noch zahlreiche klinische Studien zu diesem Thema folgen werden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Katharina Walch

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

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

News-Screen Menopause

Haarausfall in der Menopause

P. Frigo

■ Managing Hair Loss in Midlife Women

Mirmirani P. *Maturitas* 2013; 74: 119–22.

Abstract

Hair is considered one of the most defining aspects of human appearance. Hair loss, or alopecia in women is often met with significant emotional distress and anxiety. In midlife, women may encounter various hormonal and age-related physiologic changes that can lead to alterations in hair texture and growth. The most significant hormonal alteration is the onset of menopause in which there is a cessation of ovarian estrogen production. This decrease in estrogen is known to have deleterious effects on the skin and cutaneous appendages. As our understanding of the molecular and hormonal controls on the hair follicle has grown, there has been increased interest in the various modulators of hair growth, including the potential role of estrogen. Further study of hair changes in midlife women provides an important opportunity for identification of the complex regulation of hair growth as well as identification of treatment targets that may specifically benefit women. In this review, management of hair loss in midlife women is discussed with a focus on three most commonly encountered clinical conditions: female pattern hair loss, hair shaft alterations due to hair care, and telogen effluvium.

Relevanz für die Praxis

In dieser Arbeit wird vor allem die Bedeutung des Effluviums für die Sprechstunde deutlich: Schon allein aufgrund der hormonellen Veränderungen, aber auch des Alters selbst, verändert sich das Erscheinungsbild der Frau. Kommt es daher zu einer – wenn auch physiologischen – „Haarproblematik“, kann dies für viele Frauen ein schwerwiegendes Problem darstellen. Die Autoren unterscheiden in ihrer Review-Arbeit weiters zwischen einem eigentlichen weiblichen Haarausfall, Haarschaftproblemen durch Pflegemängel und diffusem Haarausfall.

■ Iron Plays a Certain Role in Patterned Hair Loss

Park SY, et al. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 934–8.

Abstract

Role of iron in hair loss is not clear yet. The purpose of this study was to evaluate the relationship between iron and hair loss. Retrospective chart review was conducted on patients with female pattern hair loss (FPHL) and male pattern hair loss (MPHL). All patients underwent screen-

ing including serum ferritin, iron, and total iron binding capacity (TIBC), CBC, ESR and thyroid function test. For normal healthy controls, age-sex matched subjects who had visited the hospital for a check-up with no serious disease were selected. A total 210 patients with FPHL (n = 113) and MPHL (n = 97) with 210 healthy controls were analyzed. Serum ferritin concentration (FC) was lower in patients with FPHL ($49.27 \pm 55.8 \mu\text{g/L}$), compared with normal healthy women ($77.89 \pm 48.32 \mu\text{g/L}$) ($P < 0.001$). Premenopausal FPHL patients turned out to show much lower serum ferritin than age/sex-matched controls ($P < 0.001$). Among MPHL patients, 22.7 % of them showed serum FC lower than $70 \mu\text{g/L}$, while no one had serum FC lower $70 \mu\text{g/L}$ in healthy age matched males. These results suggest that iron may play a certain role especially in premenopausal FPHL. The initial screening of iron status could be of help for hair loss patients.

Relevanz für die Praxis

In dieser Studie wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen dem Eisenspiegel und Haarausfall herzustellen. Es zeigte sich, dass bei der Gruppe mit prämenopausalen Frauen und Haarausfall vom weiblichen Typ tatsächlich und mit hoher Signifikanz ($p < 0,001$) das Serumferritin deutlich geringer war als in der Kontrollgruppe, während der Ferritinspiegel in der Gruppe der postmenopausalen Frauen keine große Rolle spielen dürfte. Daher erscheint es sinnvoll, besonders bei Frauen mit weiblichem Haarausfall einen Eisen- bzw. Ferritinspiegel zu bestimmen und gegebenenfalls zu substituieren.

■ Treatment of Female Pattern Hair Loss

Hassani M, et al. *Skinmed* 2012; 10: 218–27.

Abstract

Female pattern hair loss (FPHL) as a distinctive entity was first described about 30 years ago. The objective of this study was to perform a systematic review of all randomized controlled trials for treatment of FPHL. A preliminary search was carried out in several databases up to August 2008 to identify all randomized controlled trials on nonsurgical interventions for treatment of FPHL. Studies reporting fewer than 10 patients and non-English articles were excluded. Additionally, references of relevant articles and reviews were checked manually in search for additional sources. Among 238 citations found in the preliminary search, 12 fulfilled all criteria to be included in the systematic review. Topical minoxidil 1 % to 5 % for 24 to 48 weeks was shown to be effective in FPHL and its effect was not related to age or androgen level of patients.

In addition, it may be effective in women with FPHL, both with and without hyperandrogenism, and in young and old premenopausal or postmenopausal. In patients with increased serum androgens, oral flutamide but not finasteride or cyproterone acetate was more effective than no treatment. Topical minoxidil is effective in patients with FPHL, with or without hyperandrogenism, but there is limited evidence for the efficacy of antiandrogens.

Relevanz für die Praxis

In diesem systematischen Review wurden 12 Arbeiten eingeschlossen, um eine möglichst effiziente Therapie des weiblichen Haarausfalls zu erfassen. Der Sieger war eindeutig Minoxidil, und zwar 1–5 %. Scheinbar abgeschlagen waren die Antiandrogene Cyproteronacetat und Finasterid, am besten hat hier oral gegebenes Flutamid abgeschnitten. Dieser Wirkstoff ist in Österreich bei Prostatakarzinom zugelassen und bei weiblicher Alopezie eher als Mittel „dritter Wahl“ einsetzbar – wenn überhaupt, da die Nebenwirkungen, sofern diese bei Frauen überhaupt bekannt sind, den Einsatz kaum rechtfertigen dürften.

Aber auch Finasterid ist in der Handelsform nur für Männer zugelassen und kann derzeit nur topisch bei Frauen eingesetzt werden.

■ Androgen Receptor Accelerates Premature Senescence of Human Dermal Papilla Cells in Association with DNA Damage

Yang YC, et al. *PLoS One* 2013; 8: e79434.

Abstract

The dermal papilla, located in the hair follicle, expresses androgen receptor and plays an important role in hair growth. Androgen/Androgen receptor actions have been implicated in the pathogenesis of androgenetic alopecia, but the exact mechanism is not well known. Recent studies suggest that balding dermal papilla cells exhibit premature senescence, upregulation of p16(INK4α), and nuclear expression of DNA damage markers. To investigate wheth-

er androgen/AR signaling influences the premature senescence of dermal papilla cells, we first compared frontal scalp dermal papilla cells of androgenetic alopecia patients with matched normal controls and observed that premature senescence is more prominent in the dermal papilla cells of androgenetic alopecia patients. Exposure of androgen induced premature senescence in dermal papilla cells from non-balding frontal and transitional zone of balding scalp follicles but not in beard follicles. Overexpression of the AR promoted androgen-induced premature senescence in association with p16(INK4α) upregulation, whereas knockdown of the androgen receptor diminished the effects of androgen. An analysis of γ-H2AX expression in response to androgen/androgen receptor signaling suggested that DNA damage contributes to androgen/androgen receptor-accelerated premature senescence. These results define androgen/androgen receptor signaling as an accelerator of premature senescence in dermal papilla cells and suggest that the androgen/androgen receptor-mediated DNA damage-p16(INK4α) axis is a potential therapeutic target in the treatment of androgenetic alopecia.

Relevanz für die Praxis

In dieser Arbeit wird der Wirkmechanismus der Androgenrezeptoren auf die Papillen erörtert. Werden diese stimuliert, kommt es zur Expression von DNA-Killern bzw. zu einem Upgrading von p16(INK4α) und damit zu einem vorzeitigen Alterungsprozess. Dies würde erklären, wie es zu dem typischen androgenen Haarausfall kommt und warum Antiandrogene einen positiven Einfluss bei androgenem Haarausfall bei der Frau haben. Der Einfluss der Androgene scheint also direkt über einen Androgenrezeptor an der Haarpapille einen vorzeitigen Alterungsprozess über eine direkte Signalwirkung auszulösen.

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

■ Hyaluronsäure ist genauso gut wie Östriol bei postmenopausaler Scheidentrockenheit!?

Chen J, Geng L, Song X, et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med* 2013; 10: 1575–84.

Hintergrund

Die Nordamerikanische Menopausegesellschaft (NAMS) hat ihre Empfehlungen für die Behandlung der symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) aktualisiert [1]. Zur Therapie der ersten Wahl zählen demnach nichthormonelle Produkte (Lubrikativa, Feuchthaltemittel, Emollentien) und zur Therapie der zweiten Wahl vaginale Östrogene.

Zusammenfassung

In einer randomisiert-kontrollierten, „open-label“ Parallelstudie wurde die Wirksamkeit eines Hyaluronsäure-haltigen Vaginalgels (Hyalofemme®) mit einer vaginalen Östriolcreme (Ovestin®) bei postmenopausalen Frauen mit Scheidentrockenheit verglichen (n = 144). Pro Studienarm erfolgten 10 Gaben per Applikator im Abstand von jeweils 3 Tagen über insgesamt 30 Tage. Die Wirksamkeit wurde anhand von 4 vaginalen Symptomen per Visueller Analogskala (VAS) gemessen. Bei Therapieende wiesen sowohl die mit Hyaluronsäure (HS) als auch die mit Östriol (E3) behandelten Frauen eine Reduktion von Scheidentrockenheit (HS: 84 % vs. E3: 89 %), Dyspareunie (HS: 24 % vs. E3: 27 %), vaginalem Juckreiz (HS: 63 % vs. E3: 67 %) und vaginalem Brennen (HS: 86 % vs. E3: 88 %) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jeweils nicht signifikant unterschiedlich. Der vaginale pH jedoch war bei mit E3 behandelten Frauen signifikant niedriger als bei mit HS behandelten Frauen. Zu den unerwünschten Ereignissen zählten vulvovaginale Candidiasis, bakterielle Vaginosis sowie vulvovaginaler Juckreiz. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das untersuchte Hyaluronsäure-haltige Vaginalgel eine valide und sichere Behandlungsoption für Frauen darstellt, die eine Östrogentherapie ablehnen.

Kommentar

Hyaluronsäure (HS) ist als Glykosaminoglykan Teil der extrazellulären Matrix und am Gewebereparaturmechanismus beteiligt. In der vorliegenden Studie zeigte vaginale HS eine mit einer vaginalen Östriolcreme vergleichbare Wirksamkeit auf verschiedene Symptome der postmenopausalen vaginalen Atrophie. Einerseits wird die Studie somit der aktuellen NAMS-Forderung nach einer First-line-Therapie der symptomatischen VVA mit nichthormonellen Produkten gerecht. Und v. a. für Frauen, die eine vaginale Östrogentherapie ablehnen

oder deren vaginale Symptome auf eine andere Ursache zurückzuführen sind, stellt ein vaginales HS-Gel eine gute Therapieoption dar. Ob allerdings die untersuchte HS tatsächlich eine äquipotente Alternative zu vaginalen Östrogenen darstellt, bedarf weiterer Untersuchungen. So wird das Studiendesign z. B. nicht den Anforderungen der FDA gerecht (u. a. randomisiert-kontrollierter, verblindeter RCT über 12 Wochen, primärer Endpunkt: pH, Maturation Index und störendstes Symptom) [2], und auch die gewählte Dosierung der vaginalen Östriolcreme entspricht nicht dem Standard [Rote Liste 2013].

Literatur:

1. Position Statement. Management of symptomatic vulvo vaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888–902.

2. Guidance for Industry. Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms – Recommendations for Clinical Evaluation. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

■ Drei neue Präparate zur Behandlung des Klimakterischen Syndroms

Hintergrund

Die vorjährige Jahrestagung der Nordamerikanischen Menopausegesellschaft (NAMS) fand vom 8.–12. Oktober 2013 in Dallas statt. U. a. wurden 3 FDA-Neuzulassungen im Indikationsgebiet des Klimakterischen Syndroms präsentiert und diskutiert. Die neuen Präparate werden in chronologischer Reihenfolge ihrer Zulassung vorgestellt.

Zusammenfassung

Ospemifen (Osphena®)

Im Februar 2013 wurde der SERM Ospemifen (60 mg/Tag oral) für die Therapie der moderaten bis schweren Dyspareunie, bedingt durch eine postmenopausale vulvovaginale Atrophie, zugelassen. Die Wirksamkeit wurde in 2 randomisierten placebokontrollierten Studien nachgewiesen [1]. Vergleichsstudien mit einer vaginalen Östrogentherapie wurden bisher nicht publiziert. Hitzewallungen zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen (7 %) [1]. Daten zur Endometriumsicherheit von Ospemifen liegen für ein Jahr vor [2]. Der Knochenstoffwechsel wird positiv beeinflusst [3]. Langzeitdaten zu Brustsicherheit, Osteoporoseprävention bzw. -therapie und Thromboembolierisiko fehlen noch.

Paroxetin (Brisdelle®)

Im Juni 2013 wurde der SSRI Paroxetin (7,5 mg/Tag oral zur Nacht) für die Therapie von moderaten bis schweren menopausalen Hitzewallungen zugelassen. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in 2 randomisierten placebokontrollierten Studien an insgesamt 1175 postmenopausalen Frauen geprüft [4]. Zu den Nebenwirkungen zählen: Übelkeit, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Ein Einfluss auf die sexuelle Funktion oder auf das Körpergewicht wurde nicht beobachtet.

Konjugierte equine Östrogene kombiniert mit Bazedoxifen (Duavee®)

Im Oktober 2013 wurde der erste sog. Tissue-Selective Estrogen Complex (TSEC), eine orale Kombination von konjugierten equinen Östrogenen (CEE; 0,45 mg/Tag) mit dem SERM Bazedoxifen (BZA; 20 mg/Tag), für die Therapie von Hitzewallungen und zur Osteoporoseprävention zugelassen. Die Wirksamkeit wurde in den randomisierten placebokontrollierten SMART-Studien an postmenopausalen Frauen untersucht: Reduktion von Hitzewallungen (3-monatige SMART-2-Studie), Reduktion von Symptomen der vulvovaginalen Atrophie (3-monatige SMART-3-Studie) und Prävention der Knochendichteabnahme (12-monatige SMART-5-Studie). Die Inzidenz der Endometriumhyperplasie nach einem Jahr war mit < 1 % niedrig und mit den anderen Behandlungsarmen vergleichbar. Die bisherigen Studien zeigten kein erhöhtes venöses Thromboembolie- oder Herzinfarktrisiko und einen neutralen Brusteffekt. Langzeitdaten inkl. Frakturdaten stehen aus [5].

Kommentar

Erfreulicherweise scheint angesichts von 3 FDA-Neuzulassungen das Thema und Indikationsgebiet Klimakterisches Syndrom nicht so „tot“ zu sein, wie in den vergangenen 10 Jahren oftmals behauptet wurde. Festzuhalten ist, dass die Bedeutung von SERMs zunimmt, ein Antidepressivum erstmals für die Therapie von Hitzewallungen zugelassen wurde und

für Frauen mit Uterus mit einem TSEC erstmals eine gestagenfreie Hormontherapie zur Verfügung steht. Inwiefern diese Präparate jedoch (1) auch von der EMA zugelassen werden, (2) dann mittel- und langfristig ihren Platz in der menopausalen Therapie behaupten werden und (3) eine bereits antizipierte Renaissance des Themas Klimakterium unterstützen, bleibt abzuwarten.

Literatur:

1. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA; Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2013; 20: 623–30.
2. Simon JA, Lin VH, Radovich C, et al.; Ospemifene Study Group. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013; 20: 418–27.
3. Komi J, Lankinen KS, DeGregorio M, et al. Effects of ospemifene and raloxifene on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 314–8.
4. Paroxetine (Brisdelle) for hot flashes. *Med Lett Drugs Ther* 2013; 55: 85–6.
5. Kagan R. The tissue selective estrogen complex: a novel approach to the treatment of menopausal symptoms. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21: 975–81.

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



NEU



Verhütung mit Verantwortung HORMONFREI

SILVERLINE® Cu 380 Ag

- Kupfer-IUP mit Silberkern

Flexi~T®

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

GyneFix® Kupferkette

- das rahmenlose IUP

GYNIAL
Gynial GmbH | www.gynial.com

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Wie sicher ist die Abortus-Diagnostik im Ultraschall? Ab wann darf man eine Schwangerschaft „aufgeben“?

C. Brezinka

Jeder Gynäkologe kennt die Situation: Die Regel der Patientin ist schon einige Tage überfällig, sie hatte am Vortag eine Schmierblutung, der HCG-Wert ist um die 1000, im Ultraschall sieht man nur einen fraglichen Fruchtsack, und ein auswärtiger Kollege hat der Patientin auch schon erklärt, dass aus dieser Schwangerschaft nichts mehr würde.

Hier ist in erster Linie einmal Ruhe und Bedachtsamkeit angesagt, kein Sich-drängen-Lassen zu therapeutischen Maßnahmen – wie medikamentöser Abortinduktion oder Abrasio –, die nicht mehr rückgängig gemacht werden können. In Großbritannien und den USA ist der Vorwurf: „Meine wahrscheinlich intakte Schwangerschaft wurde zu früh als Abortus abgeschrieben“ neben dem Vorwurf der nicht erkannten Eileiterschwangerschaft zu einem der häufigsten Klagegründe gegen Gynäkologen und gynäkologische Abteilungen geworden, wobei es um Millionen-Entschädigungssummen gehen kann. Dort hat sich auch der Terminus „intrauterine pregnancy of uncertain viability“ für dieses diagnostische Dilemma eingebürgert.

■ Abwarten schadet (fast) nie

Abwarten schadet nur, wenn es sich um eine Eileiterschwangerschaft kurz vor der Ruptur handelt – das ist bei dieser Konstellation aber sehr selten (und ist außerdem Thema eines der nächsten Tipps und Tricks in dieser Serie). Aus dem wahrscheinlichen Abort von heute kann übermorgen eine vitale, intakte Zwillingsschwangerschaft geworden sein! Abwarten heißt nicht Nichtstun – hier eine Arbeitsanleitung von Dingen, die Sie tun sollten, bevor Sie eine Frühschwangerschaft aufgeben:

Sammeln Sie Informationen, befragen Sie die Patientin selbst!

Begnügen Sie sich nicht mit den Kästchen, die am Aufnahmefragebogen durch irgendwen gemacht wurden. Stimmt die angegebene letzte Regel? Wurde nur ein willkürliches Datum eingesetzt, um vor der penetranten Fragerei Ruhe zu haben? Muslimische Frauen geben häufig den letzten Tag der Regel an (Tag der rituellen Waschung – *Ghusl*), nicht den ersten! Wie lange waren die Zyklen in den letzten Monaten? Wurde erst vor Kurzem die Pille ab-

gesetzt, wurden Medikamente wie z. B. Clomifen verwendet, wurde ein Ovulationstest (Clearblue, Persona) verwendet? Gibt es evtl. ein Datum, an dem nach Meinung der Patientin die Schwangerschaft „entstanden sein muss“?

Nicht alle Frauen ovulieren 14 Tage nach der Regel

Es gibt eine weite Streuung der Ovulation; vielleicht hat die Patientin, die gerade vor Ihnen sitzt, schon am 9. oder erst am 17. Zyklustag ovuliert.

Ein Serum-HCG-Wert allein bringt sehr wenig

Denn dass die Patientin schwanger ist, wissen Sie schon vom Harn-HCG. Am verlässlichsten validiert sind die HCG-Wachstumskurven, wenn zwischen den beiden Messungen 48 Stunden liegen – aber um wie viel darf/soll/muss das HCG in diesen 48 Stunden ansteigen? Dafür gibt es einen einfachen Behelf: Die Patientin war am Mittwoch zum ersten Mal da, das Serum-HCG betrug 700. Dann war sie am Freitag wieder zur Blutabnahme, das HCG betrug 1300.

Mit der Berechnung: $\frac{\text{HCG nach 48 h}}{\text{HCG am Ausgangstag}}$ Beispiel: $\frac{1300}{700}$

kann man das im Kopf oder mit dem Rechner des Mobiltelefons ausrechnen. Ein Wert > 1,66 spricht für eine intakte Schwangerschaft, ein niedriger Wert mit nur leichtem Anstieg

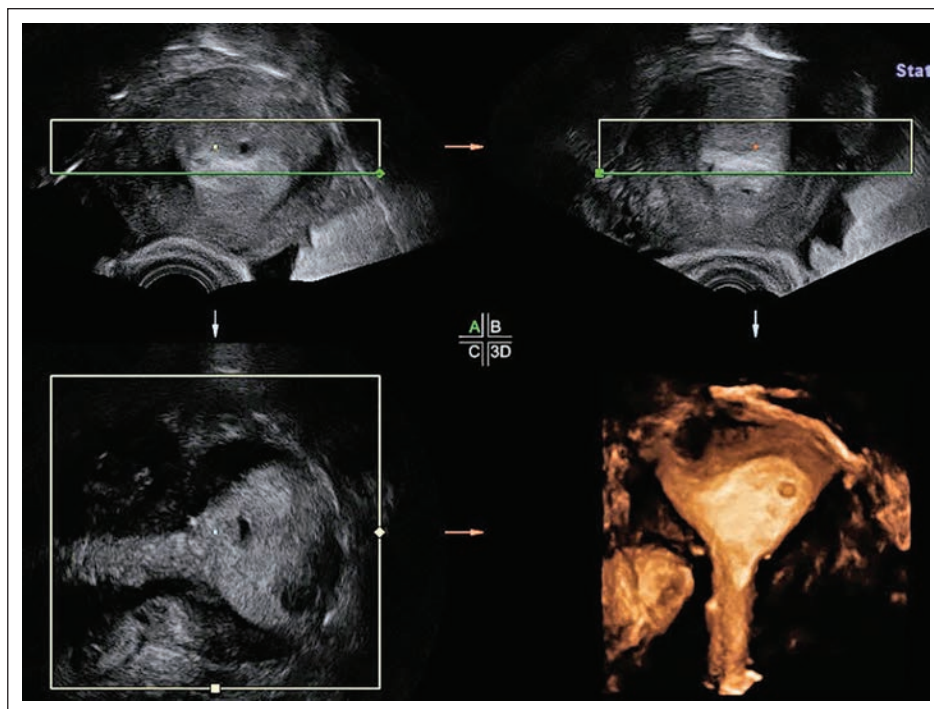


Abbildung 1: Ein 4 mm großer topischer Fruchtsack am 5. Tag der Amenorrhö im linken Anteil eines leichten Uterus arcuatus. So früh kann man noch keine Diagnose und keine Aussagen über die Prognose der Schwangerschaft machen.

Tabelle 1: Grenzwerte des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) aus dem Jahr 2006, des American College of Radiologists (ACR) aus dem Jahr 2000 sowie der Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), die 2005 auch die Sichtbarkeit des Dottersacks als Kriterium dazunahm. Im Vergleich die Empfehlungen der ISUOG, bei deren Anwendung sichergestellt ist, dass keine vitale Schwangerschaft versehentlich beendet wird, weil sie für einen Abortus gehalten wird.

	RCOG 2006	ACR 2000	SOGC 2005	ISUOG 2012
FS – mittlerer Durchmesser in 3 Ebenen	≥ 20 mm	≥ 16 mm	≥ 16 mm/8 mm	25 mm
Embryo CRL ohne Herzaktion	≥ 6 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm	7 mm

(1–1,6) für eine Extrauterin gravidität, ein abfallender Wert (< 1) für einen Abortus [1].

Gründlicher Vaginalschall

Dabei soll man nicht nur eine Diagonale über den Fruchtsack legen, sondern die Messpunkte in 3 Ebenen setzen. Dazu muss man zwischen 2. und 3. Ebene den Schallkopf um 90° drehen. Ausschlaggebend ist der Mittelwert aus den 3 Messungen. Wer 3D-Schall hat, soll ein Volumen über das ganze Cavum uteri legen (Abb. 1).

Abdominaler „Sicherheitsschall“

Sie sehen, wo der Fruchtsack im Uterus liegt, Sie bemerken rechtzeitig zervikale oder cornuale Schwangerschaften (Abb. 2). Auch hier hat es sich bewährt, mit dem 3D-Schall einen Schwenk über den Uterus zu machen.

Klare Befundsprache!

Das heißt: Vorsicht mit poetischen Deskriptionen! Jeder Fruchtsack ist irgendwann „entrundet“, wenn man die Sonde schief genug hält. Das Konzept des entrundeten Fruchtsacks zur Abortusdiagnose stammt aus der Ultraschall-Steinzeit. Geben Sie in dem System, das Sie zur Verfügung haben (PIA, Astraia, KIS etc.), einen schriftlichen Befund aus, in dem beschrieben ist, was Sie gesehen haben, ob der Fruchtsack durch eine deciduale Reaktion demarkiert ist, wie Durchmesser und Aspekt des Dottersacks waren, ob Sie Hinweise auf Blutung/Koagel gesehen haben.

Rechnen Sie immer mit ungewöhnlichen und seltenen Varianten!

Zwillingsschwangerschaften sind im Ultraschall meist erst 1–2 Tage später so eindeutig zu erkennen wie Einlinge, dazu gibt es heterotope Schwangerschaften (eine Fruchthöhle im Uterus, eine im Eileiter). Solange Sie keine eindeutig intrauterine, vitale Frühschwangerschaft haben, bleiben Sie misstrauisch!

Woher kommen die Grenzwerte?

In Anbetracht der nicht unerheblichen Unterschiede zwischen den Grenzwerten verschiedener Fachgesellschaften, ab denen eine Frühschwangerschaft „abgeschrieben“ werden konnte (Tab. 1), wurde ein systematischer Review der Literatur zu dem Thema seit 1951 durchgeführt [2]. Nur 8 Publikationen, die zusammen 872 Schwangere umfassten, waren überhaupt verwertbar. Es zeigte sich, dass die Evidenz, auf der die bis

dahin weltweit verwendeten Empfehlungen basieren, recht schwach ist (Evidenz-Level 4) und die Hälfte der Studien – auf deren Ergebnissen die Empfehlungen beruhen – in den 1980er-Jahren mit Abdominalschall als Untersuchungstechnik durchgeführt wurde. Ein Poolen aller Daten war durch Unterschiede in den Cut-off-Werten nicht möglich (4–6 mm für Scheitel-Steißlänge des Embryos, 13–25 mm für den Fruchtsack). Meist war die Fehlgeburt weder klinisch noch histologisch bestätigt worden.

Neue Grenzwerte

Auf Basis dieser Literaturübersicht wurde eine Multicenterstudie an 4 großen Londoner Spitälern in Angriff genommen. 1060 Frauen mit „intrauterine pregnancy of uncertain viability“ (IPUV; definiert als Fruchtsack < 20 mm ohne Dottersack oder Embryo oder ein Embryo < 6 mm ohne Herzaktion; Abb. 3)

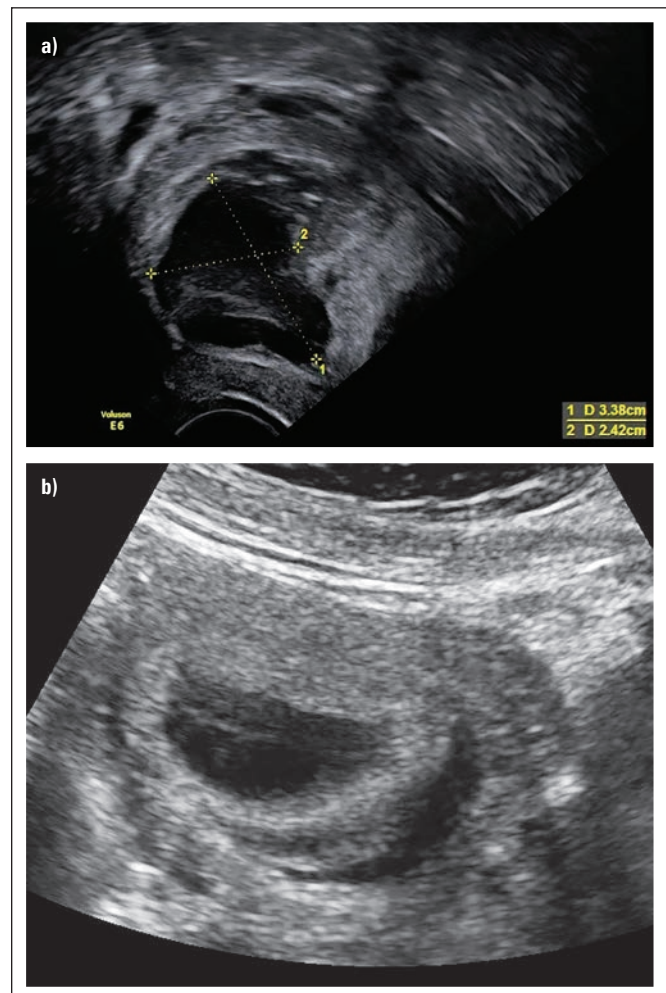


Abbildung 2: (a) Abortgeschehen in der 8. SSW mit 3 cm Hämatom/Koageln im Cavum uteri ohne erkennbaren Fruchtsack; (b) Darstellung mit der Abdominalsonde.

wurden inkludiert. Sie wurden am Tag 1 vaginal geschallt und 7–14 Tage später erneut. Der Cut-off-Punkt war dann der 12-Wochen-Schall: 473 Frauen (44,6 %) hatten beim 12-Wochen-Schall eine vitale Schwangerschaft, 587 (55,4 %) hatten bei den Folgeuntersuchungen keine vitale Schwangerschaft [3]. Bei den Frauen, deren zunächst unsichere Schwangerschaften sich als vital erwiesen, waren rund 5 %, die nach den in der Literatur bisher genannten Kriterien gleich als Abortus qualifiziert hätten werden müssen [4].

■ Wie unterschiedlich messen erfahrene Ultraschaller?

An der Universität Leuven in Belgien untersuchten Pexsters et al., wie die Messgenauigkeit zweier sehr erfahrener Ultraschallärzte, die die Messergebnisse des anderen nicht kannten, auseinander lag. Die Messergebnisse betrugen für einen Embryo, den der eine Arzt mit 6 mm SSL gemessen hatte, 5,4–6,7 mm, bzw. bei einem Fruchtsack mit 20 mm 16,8–24,5 mm beim anderen Arzt [5].

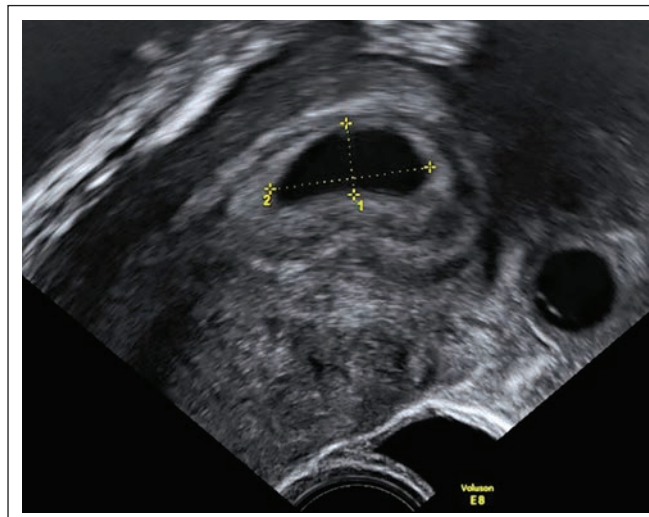


Abbildung 3: Ein 14 mm großer Fruchtsack, keine embryonalen Anteile, kein Dottersack. Die rundliche Struktur rechts im Bild ist das Corpus luteum.

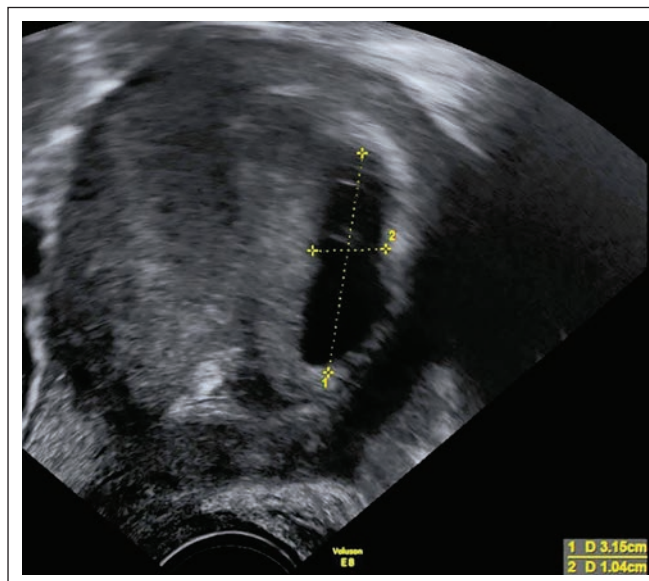


Abbildung 4: Ein im Mittel 24 mm großer Fruchtsack in der SSW 8+4 ohne Herzaktion und mit sinkendem HCG: Befund einer „missed abortion“.

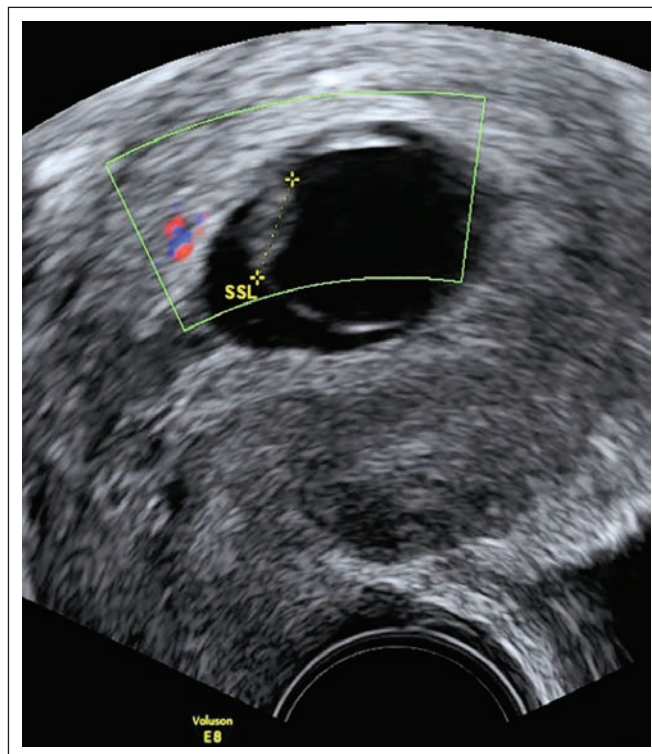


Abbildung 5: Ein 9 mm großer Embryo ohne Herzaktion.

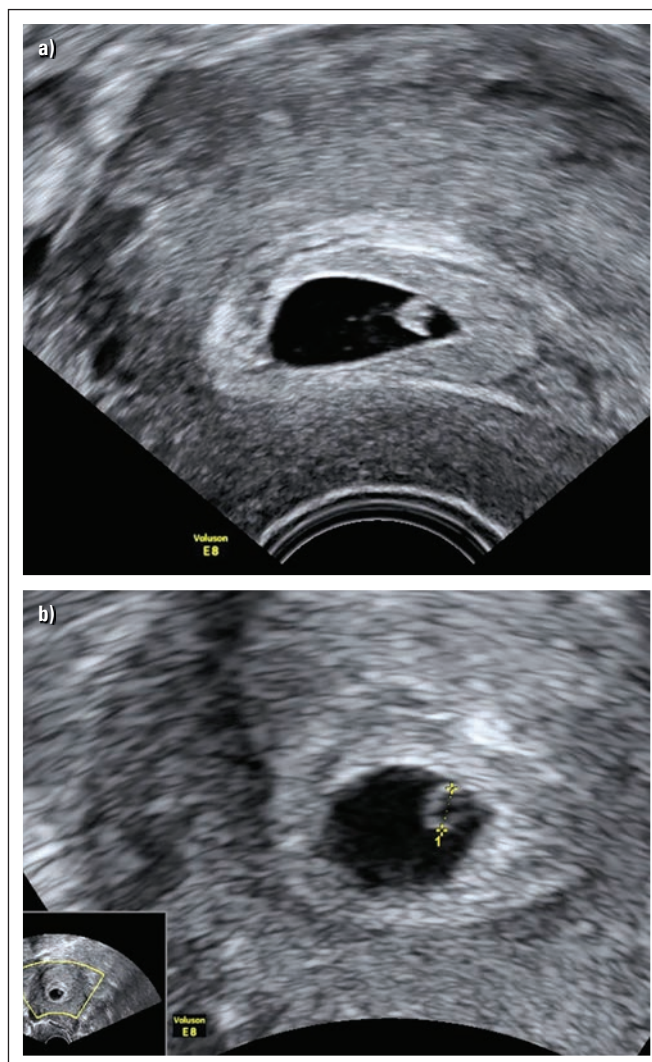


Abbildung 6: (a) Ein 3 mm großer Embryo ohne Herzaktion; **(b)** 2 Tage später: Das HCG ist gesunken, der Fruchtsack ist geschrumpft.

■ Keine endgültige Abortusdiagnose auf Basis einer einzigen Untersuchung

Dies alles weist darauf hin, dass es riskant ist, eine endgültige Abortusdiagnose auf Basis einer einzigen Ultraschalluntersuchung zu machen: Es wurde hochgerechnet, dass bei der strikten Anwendung eines Cut-offs von 16 mm Fruchtsackdurchmesser und Entscheidung nach einmaliger Messung potenziell jedes Jahr 3250 vitale Frühschwangerschaften in Großbritannien ungewollt medikamentös oder chirurgisch beendet würden. Bei Anwendung von 20 mm Fruchtsackdurchmesser wären dies immer noch 400 Fälle pro Jahr – gleich viel, wie jährlich in England SIDS-Fälle gemeldet werden.

Umgerechnet auf Österreich wären dies jedes Jahr 300 vitale Frühschwangerschaften bei Anwendung eines Grenzwertes von 16 mm Fruchtsackdurchmesser und 40 vitale Frühschwangerschaften bei 20 mm Fruchtsackdurchmesser. Dies heißt freilich nicht, dass diese Fehldiagnosen mit den entsprechenden Konsequenzen tatsächlich passieren – bei Anwendung der bisher geltenden Empfehlungen könnten sie allerdings geschehen.

In einem Editorial schrieb der Herausgeber von *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology*: „Wäre es nicht besorgniserregend, wenn die Kriterien, mit denen der Tod festgestellt wird, in irgendeiner anderen Lebensphase auch so variabel wären wie in der Frühschwangerschaft?“ [6].

■ Zusammenfassung

Zur Vermeidung von Haftungsrisiken empfiehlt sich die Handhabung der ISUOG-Grenzwerte:

- 25 mm mittlerer Fruchtsackdurchmesser
- 7 mm SSL, Embryo ohne Herzaktion

Oberhalb dieser Grenzwerte kann auch bei einer einmaligen Untersuchung mit Sicherheit ein Abortus angenommen werden und man muss keine Angst haben, eine doch vitale Schwangerschaft zu beenden (Abb. 4–6). Die sichersten Entscheidungen in diesem Bereich sind freilich immer die, welche auf 2 Ultraschalluntersuchungen und 2 HCG-Kontrollen mit einigen Tagen Abstand basieren.

Literatur:

1. Bignardi T, Condous G, Alhmdan D, et al. The hCG ratio can predict the ultimate viability of the intrauterine pregnancies of uncertain viability in the pregnancy of unknown location population. *Hum Reprod* 2008; 23: 1964–7.
2. Jeve Y, Rana R, Bhide A, et al. Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 489–96.
3. Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 497–502.
4. Abdallah Y, Daemen A, Guha S, et al. Gestational sac and embryonic growth are not useful as criteria to define miscarriage: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 503–9.
5. Pexsters A, Luts J, Van SD, et al. Clinical implications of intra- and interobserver reproducibility of transvaginal sonographic measurement of gestational sac and crown-rump length at 6–9 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 510–5.
6. Thilaganathan B. The evidence base for miscarriage diagnosis: better late than never. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 487–8.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

JAYDESS 13,5mg intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem enthält 13,5 mg Levonorgestrel. Details zu Freisetzungsraten (siehe Abschnitt 5.2) Liste der sonstigen Bestandteile: Polydimethylsiloxan-Elastomer, Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei, Polyethylen, Bariumsulfat, Eisenoxid schwarz (E172), Silber. Pharmakotherapeutische Gruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Plastik-IUP mit Gestagen, ATC-Code: G02BA03 Anwendungsgebiete: Empfängnisverhütung für eine Dauer von bis zu 3 Jahren. Gegenanzeigen: Schwangerschaft; akute oder rezidivierende entzündliche Beckenerkrankung (PID) und mit einem erhöhten Risiko für Beckeninfektionen verbunden sind; akute Zervicitis oder Vaginitis; postpartale Endometritis oder septischer Abort in den vorangegangenen drei Monaten; zervikale intraepitheliale Neoplasie bis zur Rückbildung; maligne Erkrankung von Uterus oder Zervix; gestagen-sensitive Tumoren, z. B. Mammakarzinom; anomale vaginale Blutung unbekannter Ätiologie; angeborene oder erworbene Fehlbildung des Uterus einschließlich Uterusmyome, die die Einlage und/oder Retention des intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems behindern würden (d. h. wenn sie die Gebärmutterhöhle verformen würden); akute Lebererkrankung oder Lebertumor; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Inhaber der Zulassung: Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6–10, 1160 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: September 2013

MIRENA 20 Mikrogramm/24 Stunden Intrauterinpressar. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Intrauterinpressar enthält 52 mg Levonorgestrel. Die initiale Freisetzungsrate beträgt 20 Mikrogramm/24 Stunden. Liste der sonstigen Bestandteile: Polydimethylsiloxan-Elastomer, Polyethylen, Bariumsulfat, Eisenoxid schwarz (E172). Pharmakotherapeutische Gruppe: Plastik IUP mit Progesteron, ATC-Code: G02BA03. Anwendungsgebiete: Kontrazeption, Hypermenorrhoe, Endometriumprotektion während einer Östrogen-Substitutionstherapie. Gegenanzeigen: Bestehende oder vermutete Schwangerschaft, bekannte oder vermutete durch Sexualhormone beeinflusste Malignome (z.B. Mammakarzinom), akute oder rezidivierende Infektionen innerer Genitalorgane, Zervicitis, Infektion im unteren Genitraltrakt, postpartale Endometritis, septischer Abortus innerhalb der letzten 3 Monate, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Zervixdysplasie, Malignome von Uterus bzw. Zervix, abnorme Uterus-Blutungen unklarer Genese, angeborene oder erworbene Uterus-Anomalien, sowie Fibroide, mit Verformungen des Cavum uteri, akute Lebererkrankungen oder Lebertumoren, Überempfindlichkeit gegen Levonorgestrel oder einen der sonstigen Bestandteile des IUS. Inhaber der Zulassung: Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6–10, 1160 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: April 2013

Kongressbericht: Update Myomtherapie*

F. Fischl

Referenten

- Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, Medizinische Universität Wien: „Extragenitale Funktion des Uterus“
- OA Dr. Gerald Fischerlehner, MBA, Frauen- und Kinderklinik Linz: „Myom versus Sarkom – Ist eine präoperative Unterscheidung möglich?“
- Prim. Priv.-Doz. Dr. Stefan Rimbach, Abt. f. Gyn. und Geburtshilfe, LKH Feldkirch: „Innovatives Therapiemanagement bei symptomatischem Uterus myomatosus“

Prof. Huber zeigte in seinem Einleitungsvortrag anhand von internationalen Studien die Vielfalt der extragenitalen Funktionen des Uterus auf. Dies betrifft unter anderem den Beckenboden, die Progenitorzellen, die Schilddrüse und die Immunabwehr. In zahlreichen Studien, aber auch in Metaanalysen konnte belegt werden, dass die Hysterektomie bei gutartigen Uteruserkrankungen für Frauen in jedem Lebensalter, also sowohl vor als auch nach der Menopause, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Stressinkontinenz mit sich bringt. Daraus resultiert zunehmend die Forderung, dass dieses Risiko von den Operateuren vor der Operation angesprochen werden soll.

Ebenso zeigte Kollege Huber anhand von anderen Studien, dass es durch die Hysterektomie nachweislich zu einem verminderten „blood flow“ in den Gefäßen der Ovarien kommt, was mitverantwortlich für eine verminderte Produktion der ovariellen Steroidhormone, aber auch für eine verminderte Produktion von Inhibin B ist.

In einer weiteren von Kollegen Huber vorgestellten Studie konnte nachgewiesen werden, dass es bei Frauen, die eine Schilddrüsenhormontherapie bei einer subklinischen Hypothyreose und Gewichtsproblemen bekamen, zu einem anderen Schilddrüsenhormonmuster nach Hysterektomie kommt als bei unbehandelten hysterektomierten Frauen. In dieser Studie wurden in 2 Gruppen – mit L-Thyroxin-Therapie und ohne L-Thyroxin-Therapie (Placebo) nach Hysterektomie – verschiedene Reaktionsmuster der Schilddrüsenhormone untersucht. Es zeigten sich hier zum Teil deutliche Unterschiede im Reaktionsmuster der Schilddrüsenhormone T3 und fT4 nach der Hysterektomie in den beiden Gruppen. Andere Studien diskutieren auch ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkrebs in den ersten 2 Jahren nach einer Hysterektomie.

Diese beschriebenen extragenitalen Funktionen und noch einige mehr, die bei der Gewichtszunahme nach Hysterektomie oder bei der Bildung von Stamm-/Progenitorzellen im Endometrium eine Rolle spielen, zeigen eindrucksvoll, dass bei benignen Uteruserkrankungen die Hysterektomie nicht als primäre Therapie im Vordergrund stehen sollte, sondern andere

konservative Therapiemöglichkeiten bevorzugt werden sollten.

Dr. Fischerlehner setzte sich in seinem Vortrag „Myom versus Sarkom – Ist eine präoperative Unterscheidung möglich?“ mit der Pathogenese, Symptomatik, Epidemiologie, Inzidenz, Häufigkeit, dem Alter bei Auftreten sowie Diagnosemöglichkeiten von Myomen und Myosarkomen auseinander. Dabei zeigte er, inwieweit eine präoperative Unterscheidung durch verschiedene Untersuchungstechniken – sei es klinisch, laborchemisch oder bildgebend, z. B. mit Ultraschall oder MRT – überhaupt möglich ist. Letztendlich kommt er zum Schluss, dass keine der angeführten Untersuchungsmöglichkeiten die Differenzialdiagnose Sarkom sicher stellen kann.

Das Auftreten von Myomen ist ab etwa Mitte 30 relativ häufig, ebenso bestehen rassische Unterschiede. In der schwarzen Bevölkerung kommt es häufiger und früher zur Entwicklung von Myomen als im Vergleich zur weißen Population; das Verhältnis beträgt etwa 2(3):1. Das Auftreten von Uterussarkomen ist jedoch äußerst selten und es besteht keinerlei Zusammenhang diesbezüglich betreffend das Myomgrößenwachstum oder die Geschwindigkeit des Größenwachstums. Wie schon früher darauf hingewiesen, gibt es derzeit keine effizienten Untersuchungsmöglichkeiten, die eine Differenzierung zwischen Myom und Sarkom vor einer Operation ermöglichen. Ebenso sind Schnellschnittuntersuchungen nicht sehr zielführend, führen sie doch relativ häufig zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen. Somit ist diese Diagnose auch heute oft noch eine Zufallsdiagnose nach einer Operation durch die histologische Aufarbeitung des Präparates. Da das uterine Sarkom insgesamt sehr selten ist, sollte es nach Möglichkeit in einem gynäko-onkologischen Zentrum behandelt werden.

Doz. Rimbach brachte in seinem Update „Innovatives Therapiemanagement bei symptomatischem Uterus myomatosus“ einen ausführlichen Überblick über Epidemiologie, Symptomatik, Diagnostik und Therapie. Er ging ausführlich auf die Möglichkeiten der operativen Therapien sowie auf andere therapeutische Möglichkeiten ein. Er verglich die verschiedenen operativen Techniken bei organerhaltender Myomresektion, wie die operative Hysteroskopie zur Myomenukulation, die Laparoskopie, die (Mini-) Laparotomie, aber auch die suprazervikale Hysterektomie, die LASH-Technik (laparoskopische suprazervikale Hysterektomie), die totale Laparotomie sowie die vaginalen Operationstechniken und stellte die Vor- und Nachteile der einzelnen Techniken gegenüber. In weiterer Folge diskutierte er anhand von Studienergebnissen die Möglichkeiten interventioneller Therapien, wie die Embolisation oder den fokussierten Ultraschall.

Im Anschluss an diese Ausführungen kam er zu einer innovativen, derzeit die Operation ergänzenden medikamentösen Therapie. Er verglich diese mit verschiedenen älteren medikamentösen Therapien und ihren Indikationen und zeigte anhand von Studien die Vor- und Nachteile sowie auftretende Neben-

* Gedeon-Richter-Symposium im Rahmen des Gynäkologie Update Refresher am 29. November 2013

wirkungen auf. Dabei ging er ausführlich auf die Substanz Ulipristalacetat (Esmya®) ein und zeigte anhand von Studien den Wirkmechanismus, die Zulassung zur präoperativen Therapie von Myomen, die Verkleinerung derselben und das Auftreten einer induzierten Amenorrhö durch diese Substanz, wobei die Therapie derzeit noch auf maximal 2 präoperative Therapiezyklen von jeweils 3 Monaten, unterbrochen von einer 2-monatigen behandlungsfreien Zeit, beschränkt ist.

Therapeutisch kommt es durch die auftretende Amenorrhö zur Normalisierung des Hb-Wertes. Ulipristalacetat (Esmya®) führt zu einer schnellen, effektiven Blutungskontrolle (> 90 % in 1 Woche, 75 % Amenorrhö) und zu einer für 6 Monate anhaltenden Myomgrößenreduktion. Es zeichnet sich durch gute Verträglichkeit aus (kein Östrogenentzug, Wiedereinsetzen der Menstruation und Ovulation meist 1 Monat nach Therapieende).

In den PEARL-Studien konnte die Überlegenheit gegenüber Placebo und die Nichtunterlegenheit gegenüber dem Goldstandard GnRHa gezeigt werden. Esmya® ist derzeit die einzige zugelassene orale medikamentöse Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus in einer Dosierung von 5 mg/Tag, verabreicht in maximal 2 Behandlungszyklen über jeweils 3 Monate präoperativ (SmPC, Stand Jänner 2014).

Die Indikationen für eine medikamentöse Therapie mit Ulipristalacetat (Esmya®) werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Abschließend stellte Kollege Rimbach noch forensische Aspekte, im Sinne von „Was bei der medikamentösen Therapie mit Ulipristalacetat (Esmya®) zu beachten ist“, zur Diskussion. Bei geplanter Operation: die Aufklärung über die Möglichkeit

Tabelle 1: Indikationen für eine Therapie mit Ulipristalacetat (Esmya®)

Anämie	Präop. Korrektur (Symptomatik > Metrik!)
Operative HSK	Typ-II- (sehr großes Typ-I) Myom
Myomresektion	Evtl. multiple oder ungünstig lokalisierte Myome bei Kinderwunsch
LSK – Myomenuklation	Evtl. sehr große Myome (Vermeidung Laparotomie) Evtl. ungünstig lokalisierte Myome bei Kinderwunsch (Vermeidung Laparotomie)
LSK – Hysterektomie	Evtl. sehr großer Uterus (Vermeidung Laparotomie)

einer medizinischen Vorbehandlung mit deren Vor- und Nachteilen. Bei Verdacht der Differenzialdiagnose Sarkom, wenn dies auch äußerst selten ist: die Aufklärung über das Erfordernis einer Kontrazeption während der Therapiedauer (Barriere-Methoden). Bei auffälligem Endometrium oder Blutungsstörungen vor der Therapie sollte eine histologische Abklärung nach üblichen Kriterien erfolgen. Bei auffälligem Endometrium, das länger als 3 Monate nach Beendigung der UPA-Therapie besteht, sollte ebenso eine histologische Abklärung erfolgen. Möglicher Ausblick in die nähere Zukunft: die alleinige medikamentöse Therapie mit Ulipristalacetat (Esmya®) nach entsprechender Zulassungserweiterung. Hier könnte eine Therapie über mehrere Zyklen als kausale Therapie ohne nachfolgende Operation, vor allem kurz vor der Menopause, in Betracht gezogen werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
A-1180 Wien, Weimarerstraße 5/16
E-Mail: franz@fischl.cc

Kongressbericht: Neues und praktisch Relevantes der Gynäkologischen Endokrinologie*

M. von Wolff, P. Stute

Am 5. September 2013 fand zum zweiten Mal in der Schweiz eine Fortbildung zum Themenbereich der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin statt, bei der die Kongress-Highlights des letzten Jahres kondensiert und Neues sowie Praxisrelevantes von M. von Wolff und P. Stute vorgestellt wurde. Wie schon im ersten Jahr lag der Schwerpunkt auf Themen der Gynäkologischen Endokrinologie. Da 2013 bereits 150 Teilnehmer gezählt wurden und 99 % der Teilnehmer gemäß der Evaluation die Veranstaltung wieder besuchen würden, ist eine Fortführung der Fortbildungsreihe am 11. September 2014 in Olten in Vorbereitung. Alle Beiträge können inzwischen auf der Website www.weltkongresse.ch abgerufen werden.

Im Folgenden werden einige der 9 referierten Kongress-Highlights zum Themenbereich der Gynäkologischen Endokrinologie kurz dargestellt.

■ Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Chronopharmakologie und -biologie: Bisher wenig beachtet, aber klinisch relevant

Der Stoffwechsel der Organe muss sich an ständig wechselnde Umwelteinflüsse anpassen. Viele Organe sind tagsüber aktiver, andere nachts. Dies wird ermöglicht durch zeitliche Taktgeber, die in fast allen Organen zu finden sind. Die Synchronisation mit den Umwelteinflüssen erfolgt durch molekulare Uhrwerke, die aus Proteinen bestehen, welche in regelmäßigen Abständen vermehrt und vermindert synthetisiert werden. Das gesamte System funktioniert wahrscheinlich wie ein Orchester. Die Musiker (Organe) haben einen eigenen Rhythmus, der vom Dirigenten (der hypothalamische Nucleus suprachiasmaticus, welcher vom Licht mit beeinflusst wird) über das vegetative Nervensystem und endokrin, z. B. über die Kortisolproduktion der Nebenniere, harmonisiert wird.

Die Chronobiologie hat eine klinische Relevanz, was sich in dem jungen Forschungszweig der Chronopharmakologie zeigt. Medikamente können sowohl chronobiologische Prozesse stören (z. B. Schlafmittel) als auch synchronisieren (z. B. Chronobiotics wie Melatonin etc.). Da Medikamente je nach

Aktivität eines Organs unterschiedlich aufgenommen und metabolisiert werden und somit ihre Wirkung chronobiologisch beeinflusst wird, sind Kenntnisse im Bereich der Chronobiologie und -pharmakologie wichtig, aber erst in Ansätzen vorhanden.

Ein klinisch praktisches Beispiel ist die Einnahme von Schilddrüsenhormonen, die üblicherweise morgens, mindestens 30 min vor dem Frühstück, erfolgen sollte, um die Aufnahme des Medikamentes zu maximieren. Chronopharmakologisch wäre aber wahrscheinlich eine abendliche Gabe sinnvoller, da nachts u. a. die Darmmotilität reduziert ist und somit die Aufnahme verbessert wird [1].

Fazit

Kenntnisse über die Chronobiologie und Chronopharmakologie sind klinisch relevant, aber bisher noch begrenzt vorhanden. Eine Veränderung des Tag-Nacht-Rhythmus kann zu Veränderungen in der Wirksamkeit von Medikamenten führen.

Die Initiierung der Ovulation scheint an die zirkadiane Ausschüttung von Kortisol gekoppelt zu sein

Es ist bisher unklar, wann im Laufe des Tages die Ovulation erfolgt. Da der Geschlechtsverkehr nicht erst nach der Ovulation erfolgen sollte, wird dieses nicht selten von Patientinnen erfragt.

Erwiesen ist, dass die Ovulation durch den Anstieg der Konzentration des Luteinisierenden Hormons (LH) initiiert wird. Der Anstieg des LH scheint an den Anstieg der Kortisolkonzentration gekoppelt zu sein. Bei Frauen mit einem Kortisolpeak in den frühen Morgenstunden steigt das LH-Hormon meist früher an als bei einem Kortisolpeak in den späteren Morgenstunden [2]. Grundsätzlich bedeutet dies, dass der Anstieg des LH-Hormons meistens in den frühen Morgenstunden beginnt. Der zeitliche Abstand vom Beginn des LH-Anstiegs bis zur Ovulation ist nicht sicher bekannt. Gemäß einer Studie der WHO aus den 1980er-Jahren [3] erfolgt die Ovulation in 90 % der Fälle zwischen 23,6 und 38,2 Stunden (Median 32,0 Stunden) nach dem Beginn des LH-Anstiegs. Allerdings sind diese Daten aufgrund des Studiendesigns nicht sehr genau. Werden diese Daten zugrunde gelegt, würde die Ovulation natürlicherweise meistens im Laufe des Tages und mit der größten Wahrscheinlichkeit im Laufe des Vormittags, nicht aber in der Nacht erfolgen.

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlages Rosenfluh Publikationen AG aus der Schweizer Zeitschrift für Gynäkologie 5/2013 bzw. 1/2014.

Fazit

Die Initiierung der Ovulation ist vermutlich an die zirkadiane Rhythmik der Kortisolsekretion gekoppelt. Die Ovulation erfolgt wahrscheinlich am häufigsten tagsüber. Eine klinische Konsequenz hinsichtlich des besten Zeitpunktes des Geschlechtsverkehrs kann jedoch nicht abgeleitet werden.

Eine Schilddrüsensubstitution bei Kinderwunschpatientinnen sollte nicht nach dem Gießkannenprinzip erfolgen

Inzwischen wird häufig bei einem Kinderwunsch eine Schilddrüsensubstitution durchgeführt. Der Grund hierfür sind Berichte, dass der obere TSH-Grenzwert, der (laborabhängig) bei ca. 4,0 mU/l liegt, bei einem Kinderwunsch und insbesondere bei einer Sterilität gesenkt werden sollte. Als Zielgröße werden 2,5 mU/l oder sogar 1,0 mU/l genannt. Woher stammen aber diese Grenzwerte?

In der Tat gibt es Studien, die eine erhöhte Prävalenz von latenten Hypothyreosen und von erhöhten Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen bei Sterilitätspatientinnen sowie eine geringere Schwangerschaftsrate bei Sterilitätstherapien aufzeigen. Auch konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung einer latenten Hypothyreose zu normalen Schwangerschafts- und Geburtenraten führt [4]. Aufgrund dieser und anderer Studien ist zweifelsohne eine Schilddrüsensubstitution bei einer latenten Hypothyreose, d. h. bei TSH-Werten > ca. 4,0 mU/l und normalen freien T3- und T4-Konzentrationen, sinnvoll.

Aber gilt dies auch für TSH-Werte knapp unter dem oberen Grenzwert? Bei einer *In-vitro*-Fertilisation steigt der TSH-Wert etwas an. Dies ist besonders ausgeprägt bei einer Überstimulation und bei erhöhten Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen. Dieser Effekt hält mehrere Monate an [5]. Berücksichtigt man, dass der Bedarf an Schilddrüsenhormonen in der Schwangerschaft zusätzlich auch noch natürlicherweise ansteigt, ist eine klinisch relevante Schilddrüsendysfunktion nach einer *In-vitro*-Fertilisation denkbar. Aufgrund dessen sollte der TSH-Wert vor einer IVF-Therapie unter 2,5 mU/l gesenkt [6] werden, insbesondere bei erhöhten Schilddrüsenautoantikörpern. Ohne eine IVF-Therapie ist die Datenlage jedoch weitgehend unklar, sodass in diesen Fällen dieser Grenzwert fraglich relevant ist. Liegt der TSH-Wert über 2,5 mU/l, aber nicht im Normbereich, so ist es eine Möglichkeit, zunächst den oft schwankenden TSH-Wert zu kontrollieren und nur bei persistierend erhöhten TSH-Werten zu substituieren. Wird eine Substitution eingeleitet, so sollte diese bis zur Geburt fortgeführt und dann wieder abgesetzt werden.

Fazit

Ein latente Hypothyreose (TSH > ca. 4,0 mU/l) sollte immer behandelt werden. Bei einem persistierenden TSH-Wert zwischen 2,5 und 4,5 mU/l ist bei einer IVF-Therapie mit einer Gonadotropinstimulation – insbesondere bei erhöhten Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen – eine Thyroxingabe, z. B. 50 µg/Tag, sinnvoll. Wird keine IVF-Therapie durchgeführt, ist der Nutzen einer Substitution sehr fraglich.

Die Schilddrüsenfunktion in der Peri- und Postmenopause

Im Rahmen des Alterungsprozesses der Hypothalamus-Hypophysen-Thyroidachse werden verschiedene Veränderungen beschrieben. So steigt z. B. TSH i.S., zumindest in Nicht-Jodmangelgebieten, leicht an, sodass häufiger die Diagnose einer subklinischen Hypothyreose gestellt wird. Möglicherweise gelten aber im höheren Alter andere Referenzwerte, sodass viele Patientinnen mit der Diagnose subklinische Hypothyreose übertherapiert wären [7]. Andererseits ist ein TSH i.S. > 10 mU/l häufiger mit kardiovaskulären Risiken verbunden [8]. Somit gilt als Therapieindikation bei subklinischer Hypothyreose weiterhin ein TSH > 10 mU/l; darunter bleibt es eine individuelle Entscheidung.

Bei Frauen mit therapierter (subklinischer) Hypothyreose steigt bei der Anwendung von oralen Östrogenen der T4-Bedarf. Somit sollte ab Östrogentherapiestart alle 6 Wochen eine Kontrolle von TSH, fT4 und TBG i.S. erfolgen und ggf. die T4-Dosis angepasst werden [9].

Fazit

Die Höhe der Therapieschwelle bei einer subklinischen Hypothyreose ist umstritten. Frauen mit therapierter (subklinischer) Hypothyreose sollten bei Beginn einer oralen Östrogentherapie monitorisiert und die Thyroxindosis ggf. angepasst werden.

Vitamin-D-Supplementation

Calcitriol (1 α -25[OH]₂-Vitamin D₃) ist die aktive Form von Vitamin D und u. a. für die Mineralisierung des Knochens zuständig. Zusammen mit Kalzium reduziert Vitamin D das Frakturrisiko, z. B. bei Heimbewohnern [10]. Als Maß für die gesamte Vitamin-D-Exposition des Körpers gilt aber Calcifediol (25[OH]Vitamin D₃).

Bei der Beurteilung des Frakturrisikos erfolgt oft keine Differenzierung zwischen Vitamin-D-Dosierung und tatsächlich erreichtem 25(OH)D₃ im Serum. Zudem gibt es kein einheitliches Messverfahren von Vitamin D. Eine einheitliche Definition des Vitamin-D-Mangels wird dadurch erschwert. Eine Möglichkeit ist die Unterteilung in mangelhafte (< 10 ng/ml = 25 nmol/l), ungenügende (10–30 ng/ml = 25–75 nmol/l) und adäquate (> 30 ng/ml = 75 nmol/l) Vitamin-D-Versorgung.

Die diätetischen Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften zur Vitamin-D- (Cholecalciferol-) Supplementation von Frauen sind verschieden und reichen von 600 IE/Tag (bis 70 Jahre) bis 800 IE/Tag (ab 70 Jahre; Institute of Medicine) bzw. betragen altersunabhängig 1500–2000 IE/Tag [11]. Die Vitamin-D-Supplementation bei postmenopausaler Osteoporose kann täglich (800 IE/Tag), wöchentlich (5600 IE/Woche) oder monatlich (24.000 IE/Monat) durchgeführt werden, sollte aber aufgrund eines ansonsten erhöhten Sturz- und Frakturrisikos nicht jährlich erfolgen. Dosierungen bis 2000 IE/Tag scheinen sicher zu sein. Eine (Verlaufs-) Kontrolle von 25(OH)D₃ i.S. (nach 3 Monaten) ist bei erhöhtem Risiko (Osteoporose, Malabsorption, Adipositas, Ältere mit Sturzanamnese, Medikamentenanwendung von z. B. Antikonvulsiva, Steroide, HAART) zu empfehlen.

Fazit

Auf eine adäquate Versorgung mit Vitamin D ist v. a. in Risikopopulationen zu achten.

■ North American Menopause Society (NAMS)

Das koronare „Window of opportunity“

Die sog. Timing-Hypothese besagt, dass bei einem HRT-Start < 60. Lebensjahr bzw. innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause ein günstiger Effekt auf das Herz zu erwarten ist.

In der randomisierten placebokontrollierten KEEPS-Studie wurden 727 symptomatische Frauen in der frühen Postmenopause und im Alter von 42–59 Jahren über 4 Jahre mit entweder transdermale Östradiol (50 µg/d), oralen konjugierten equinen Östrogenen (0,45 mg/d) oder Placebo behandelt. Die aktiven Behandlungsarme erhielten außerdem zyklisch mikronisiertes Progesteron (200 mg/d × 12 Tage/Monat).

Es zeigte sich ein grundsätzlich vorteilhafter Effekt der Östrogene auf bekannte KHK-Risikofaktoren. Die Carotis-Intima-media-Dicke (CIMT) und der Koronarkalk (CAC) wiesen jedoch bei Therapieende keinen Gruppenunterschied auf. In keinem Behandlungsarm kam es zu einem signifikanten Anstieg von schweren unerwünschten Ereignissen (venöse Thromboembolie, Apoplex, Herzinfarkt, Mammakarzinom, Mortalität).

Fazit

Die KEEPS-Studie konnte bisher die Timing-Hypothese nicht belegen. Eine 4-jährige HRT in der frühen Postmenopause ist nicht mit signifikanten Risiken verbunden.

Erfassen von kardiovaskulären Risiken bei asymptomatischen Frauen

Seit 1984 sterben in den USA mehr Frauen als Männer an kardiovaskulären Erkrankungen (CVD). In den USA wird als Screeningtool für asymptomatische Frauen der Framingham Risk Score empfohlen, der das 10-Jahres-Risiko für CVD aus den Parametern Alter, Cholesterin, Blutdruck, Diabetes mellitus und Nikotinabusus errechnet. Ein entsprechendes Tool in der Schweiz ist der AGLA-Risikoscore (www.agla.ch/risiko-berechnung/agla-risikorechner). Bei moderatem oder hohem errechnetem Risiko wird die Vorstellung beim Hausarzt oder Kardiologen empfohlen.

Die allgemeinen Empfehlungen der American Heart Association für Herzgesundheit umfassen: Lebensstilintervention (Bewegung, Ernährung, Nikotinverzicht), Gewichtskontrolle, ggf. Omega-3-Fettsäuren (EPA 1800 mg/Tag) und bei Bedarf die medikamentöse Blutdruck-, Lipid-, Glukosekontrolle. Eine HRT, Antioxidantien (Vitamin E, C, Betakarotin), Folsäure (Ausnahme: reproduktives Alter), Vitamin B₆, B₁₂ und ASS bei gesunden Frauen < 65 Jahre werden nicht empfohlen [12].

Neue medikamentöse Therapieansätze bei Adipositas

Es gibt eine Behandlungslücke zwischen Diät/Lifestyle-Modifikation (wenig effektiv für viele) und bariatrischer Chirurgie (zu riskant für viele).

Zu den neuen Pharmakotherapien bei Adipositas zählen seit 2012 in den USA Lorcaserin (Belviq™) und Phentermin plus Topiramat (Qsymia™). Lorcaserin ist ein selektiver 5-HT_{2c}-Rezeptoragonist. Die Indikationen sind (1) BMI > 30 und (2) BMI > 27 plus mindestens eine gewichtsbedingte Komorbidität (Hypertonie, DMT2, Dyslipidämie). In der Zulassungsstudie zeigte sich ein Gewichtsverlust > 5 % des Ausgangsgewichts bei 47,5 % (Lorcaserin) versus 20,3 % (Placebo) nach 1 Jahr. Der absolute Gewichtsverlust betrug nach 1 Jahr 5,8 kg (Lorcaserin) versus 2,2 kg (Placebo). Erfolgreiche Lorcaserin-Anwender im 1. Jahr konnten ihr Gewicht im 2. Jahr mit Lorcaserin (68 %) besser halten als mit Placebo (50 %). Zu den Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindel [13].

Die Kombination aus Phentermin (fördert die Freisetzung von Katecholaminen) und Topiramat (GABA-erg) wurde für die gleiche Indikation wie Lorcaserin zugelassen. Es ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. In der Zulassungsstudie zeigte sich ein Gewichtsverlust > 5 % des Ausgangsgewichts bei 67 % (Phentermin/Topiramat hoch dosiert) versus 45 % (Phentermin/Topiramat niedrig dosiert) versus 17 % (Placebo). Zu den Nebenwirkungen zählen Mundtrockenheit, Parästhesie, Obstipation und Schlafstörung [14].

Um die Therapieindikation und -wahl zu unterstützen, wurde vor einigen Jahren eine multifaktorielle Klassifikation der Adipositas (nicht nur BMI und Bauchumfang) vorgeschlagen, das sog. Edmonton Obesity Staging System [15].

Fazit

In den USA sind seit 2012 neue Pharmaka mit strenger Indikationsstellung für die Behandlung der Adipositas zugelassen. Dadurch soll die Therapielücke zwischen Diät und bariatrischer Chirurgie geschlossen werden.

Kein Überlebensvorteil durch eine prophylaktische bilaterale Ovariectomie

In der Nurses Health Study werden über 100.000 Krankenschwestern seit 1976 alle 2 Jahre per postalischem Fragebogen untersucht. Hiervon wurden 16.914 aufgrund eines benignen Grundes hysterektomiert und prophylaktisch beidseitig ovariectomiert und mit 13.203 Frauen mit alleiniger Hysterektomie verglichen. Der Beobachtungszeitraum beträgt 28 Jahre.

Es zeigte sich ein geringeres Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu sterben (HR 0,06, 95%-CI 0,02–0,17). Ebenso war das Risiko, an einem Mammakarzinom zu sterben, geringer, wenn die Ovariectomie vor dem 47,5ten Lebensjahr durchgeführt wurde (p = 0,048). Unabhängig vom Alter bei der Operation war das Risiko, an folgenden Ursachen zu sterben, erhöht: Herz-Gefäß-Erkrankung (HR 1,23, 95%-CI 1,00–1,52), Bronchialkarzinom (HR 1,29, 95%-CI 1,04–1,61), kolorektales Karzinom (HR 1,49, 95%-CI 1,02–2,18), alle

Krebserkrankungen (HR 1,16, 95%-CI 1,05–1,29) und alle Ursachen zusammen (HR 1,13, 95%-CI 1,06–1,21). Für Frauen, die vor dem 50. Lebensjahr prophylaktisch beidseitig ovariectomiert wurden und dann eine Östrogentherapie erhielten, war die Gesamtmortalität jedoch nicht erhöht (HR 1,05, 95%-CI 0,94–1,17) [16].

Fazit

In keinem Alter ist die prophylaktische beidseitige Ovariectomie mit einem Überlebensvorteil verbunden.

Ausblick

Aufgrund der großen Resonanz mit 150 Teilnehmern und der sehr guten Evaluationsergebnisse wird die Veranstaltung auch im Jahr 2014 wieder in Olten im Stadttheater stattfinden. Geplant ist die Veranstaltung am **11. September 2014** von ca. 14:00–18:00. Details finden sich auf der Website www.weltkongresse.ch

Weltkongresse 2014

11. September 2014, Stadttheater Olten



Literatur:

1. Kaur G, Phillips C, Wong K, et al. Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: 344–58.
2. Kerdellhué B, Brown S, Lenoir V, et al. Timing of initiation of the preovulatory luteinizing hormone surge and its relationship with the circadian cortisol rhythm in the human. *Neuroendocrinology* 2002; 75: 158–63.
3. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probit analysis. World Health Organization, Task Force on Methods for the Determination of the Fertile Period, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 383–90.
4. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, et al. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hor-

mone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 707–14.

5. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31: 702–55.
6. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (8 Suppl): S1–S47.
7. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575–82.
8. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al.; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365–74.
9. Mazer NA. Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women. *Thyroid* 2004; 14 (Suppl 1): S27–S34.
10. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155: 827–38.

11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1153–8.

12. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243–62.
13. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al.; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363: 245–56.
14. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 330–42.
15. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 289–95.
16. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 709–16.

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

Uterus myomatosus: Therapiewiederholung mit Esmya® zugelassen. Verlängerte Behandlung bringt wertvolle Zeit

Esmya® 5 mg Ulipristalacetat-Tabletten waren bis dato zur präoperativen Therapie gutartiger Uterustumoren über maximal 3 Monate zugelassen. Starke Blutungen können bereits innerhalb einer Woche bei > 90 % der Patientinnen normalisiert werden [1, 2]. Die rasche, ausgeprägte und anhaltende Myomreduktion ermöglicht häufig einen minimalinvasiven und damit schonenden sowie gebärmuttererhaltenden Eingriff. In den klinischen Studien hat sich außerdem gezeigt, dass bereits nach dem ersten Behandlungszyklus etwa die Hälfte der Frauen einen geplanten Operationstermin verschoben oder sogar abgesagt hat. Im Rahmen der kürzlich erfolgten Aktualisierung der Zulassung ist nun nach einer Therapiepause von mindestens 2 Monaten ein weiterer 3-monatiger Behandlungszyklus möglich [3]. Damit kann die beschwerdefreie Phase verlängert werden und die Chancen auf

eine organerhaltende Operation steigen. Die Zulassung basiert auf den so genannten PEARL-III-Studien, die in Kürze publiziert werden.

Im Gegensatz zum ersten Behandlungszyklus (Erstattung in der Gelben Box/RE1) werden die Kosten der wiederholten 3-Monats-Therapie derzeit noch nicht von der Sozialversicherung übernommen. Der Antrag auf eine entsprechende Erstattung ist in Planung, weiters stehen die Untersuchungen für eine Langzeittherapie vor dem Abschluss. Schon im kommenden Jahr wird ein weiteres Update der Zulassung in Form einer intermittierenden „On-off“-Therapie erwartet.

Literatur:

1. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus pla-



cebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med 2012; 366: 409–20.

2. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al.; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolideacetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012; 366: 421–32.

3. SmPC (Stand Jänner 2014); www.ema.europa.eu

Weitere Informationen:

Gedeon Richter Austria GmbH

Gabor Hetenyi

A-1030 Wien, Hainburgerstraße 20

E-Mail: hetenyig@gedeonrichter.eu

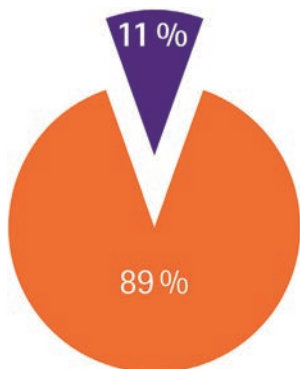
Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

FLUOMIZIN 10 mg Vaginaltabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Vaginaltablette enthält 10 mg Dequaliniumchlorid. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460a), Magnesiumstearat (E470b). Anwendungsgebiete: Fluomizin 10 mg Vaginaltabletten sind zur Behandlung von bakterieller Vaginose indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Ulzeration des Vaginalepithels und der Portio vaginalis uteri. Junge Mädchen, die noch nicht ihre erste Menstruation hatten und somit noch nicht geschlechtsreif sind, dürfen Fluomizin nicht verwenden. Inhaber der Zulassung: Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19–21, 1103 Budapest, Ungarn. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Gynäkologische Antinfektiva und Antiseptika, Chinolin-Derivate. ATC-Code: G01A C05. 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: März 2013.
1. Fluomizin® Summary of Product Characteristics (SmPC); Stand 03/2013. 2. Demina TN et al. The role of anti-microbial therapy in complex treatment of women with miscarriage. „Women Reproductive Health“ (WHR) 2005; #4. 3. Fauner A et al. Chemotherapie der Candida-Infektion in der Schwangerschaft. Ärztliche Praxis 1974; 26: 3060. 4. Grishchenko OV et al. Clinical and prognostic aspects of bacterial vaginosis treatment in pregnant women. „Women Health“ (WH) 2006; #3. 5. Schmidt J et al. Efficacy and safety of Fluomizin in the treatment of acute colpitis (fluor vaginalis, vaginal burning, pruritus vaginalis). FLU399. 2000. unpublished study report. 6. Della Casa V et al. Antimicrobial Activity of Dequalinium Chloride against Leading Germs of Vaginal Infections. Arzneimittel. Forsch./Drug Res. 2002, 52 (9): 699–705.

Die Folat-Versorgungssituation ab Kinderwunsch in Mitteleuropa ist kritisch [1]

„Durch eine rechtzeitige Aufnahme von Folsäure könnten bis zu drei Viertel aller Neuralrohrdefekte verhindert werden“ [2], sagt Prof. Klaus Pietrzik von der Universität Bonn.



Nur 11 % der Frauen nehmen Folsäure rechtzeitig 4 Wochen vor der Konzeption ein [1].

Metafolin® bietet die optimale Folat-Versorgung ab Kinderwunsch.

Ein präventiv wirksamer Folsäure-Spiegel wird erst nach einem Monat erreicht (Abb. 1) [3–5]. Folsäure kann von rund 50 % aller Frauen nicht optimal verwertet werden – mit Metafolin® sind Schwangere und Babys besser geschützt. Jede 2. Frau kann Folsäure aufgrund einer verminderten Enzymtätigkeit im Folat-Stoffwechsel nicht optimal verwerten. Die Einschränkung kann bis zu 70 % betragen [6]. Metafolin® erhöht den Ery-

throzyten-Folat-Spiegel effektiver als Folsäure [4, 7]. Ein hoher Folat-Spiegel kann das Risiko von Neuralrohrdefekten, SGA und Frühgeburten reduzieren [8, 9]. Femibion® erfüllt eine 100%ige Deckung des Folat-Tagesbedarfs laut Ernährungsfachgesellschaften.

Factbox:

- Femibion®-Versorgungskonzept bietet als einziges Produkt Metafolin® und DHA.
- Metafolin® erhöht den Erythrozyten-Folat-Spiegel effektiver als Folsäure [4, 7].
- Patentiertes Merck-Folat Metafolin® kann von nahezu allen Frauen optimal verwertet werden.

Darüber hinaus sollten Schwangere ab der 13. Schwangerschaftswoche und Stillende zusätzlich DHA einnehmen. DHA (Docosahexaensäure) ist eine wertvolle, ungesättigte Omega-3-Fettsäure, die vor allem im kindlichen Gehirn und in der Retina eingelagert wird. DHA ist essenziell für die Gehirnentwicklung und spätere Sehschärfe des Babys. Laut einer Studie von Helland et al. [10] wiesen Kinder, deren Mütter DHA supplementierten, beim K-ABC-Intelligenztest einen um 4 Punkte höheren IQ auf (Abb. 2). Sie erzielten signifikant bessere Ergebnisse in puncto Problemlösungsfähigkeit und Motorik. Getestet wurden die sequenzielle und simultane Verarbeitung, die mentale Verarbeitung sowie die nonverbalen Fähigkeiten (Gestik, Motorik) des Kindes.

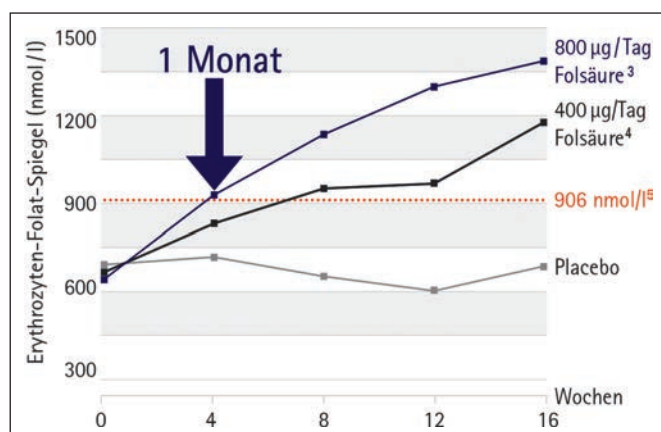


Abbildung 1: Ein präventiv wirksamer Folsäure-Spiegel wird erst nach einem Monat erreicht. Mod. nach [4].

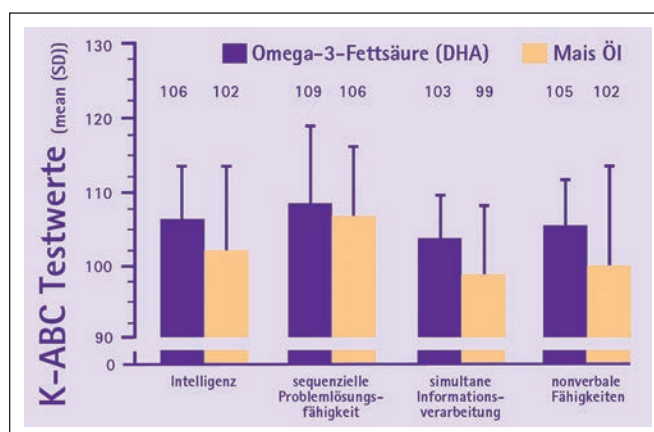


Abbildung 2: Die K-ABC-Testwerte Decosahexaensäure (DHA) im Vergleich zu Maisöl. Bild: © Merck Gesellschaft mbH.

Literatur:

1. Ministerium für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit des Landes (Hrsg). Gesundheit für Kinder und Familien: Dokumentation zur Auftaktveranstaltung Gesundheit um Schwangerschaft und Geburt, 3. März 2005 in Mainz, Rheinland-Pfalz, April 2005.
2. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Pressemitteilung 26.06.2007.
3. Brämwig S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y, et al. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Int J Vitam Nutr Res* 2009; 79: 61–70.
4. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämwig S, et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 156–61.
5. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 1698–702.
6. Pietrzik K. Folic acid versus 5-methyltetrahydrofolate (5-MTHF) for prevention of congenital malformations – in the past and in the future. Expert Report, Bonn University.
7. Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Tobolski O, et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 2014–21.
8. Yan L, Zhao L, Long Y, et al. Association of the maternal MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects in offsprings: evidence from 25 case-control studies. *PLoS One* 2012; 7: e41689.
9. Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG* 2012; 119: 739–51.
10. Helland IB, Smith L, Saarem K, et al. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: 39–44.

Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH

Tobias D. Barz, MAS

E-Mail: tobias.barz@merckgroup.com

Probleme mit Pickeln im Intimbereich? ialuxid® Gel hilft und schützt

Rasieren reizt die Haut und trocknet sie aus. Egal ob in der Bartregion, im Intimbereich, in der Achselhöhle oder an anderen behaarten Körperstellen entstehen nach einer Rasur oft unangenehme Hautrötungen, entzündliche Knötchen oder sogar Pustel.

Besonders empfindliche Hautstellen wie der Intimbereich neigen noch mehr zu solchen entzündlichen Hautreizungen. Durch winzige Verletzungen bei der Rasur können Bakterien in die Haut eindringen und eine Entzündung des Haarbalgs (Follikulitis) hervorrufen.

ialuxid® Gel hilft und schützt

ialuxid Gel ist ein Medizinprodukt zur äußerlichen Anwendung und enthält eine neue, gut verträgliche Wirkstoffkombination aus Wasserstoffperoxid, Hyaluronsäure und Glycin. Das Gel bildet einen Schutzfilm auf den betroffe-

nen Hautstellen und verhindert die Vermehrung von Keimen bei bakteriellen Hautentzündungen wie Follikulitis, Akne, Nagelbettentzündungen und Impetigo.

Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden in verschiedenen klinischen Studien geprüft [1–3].

Wie ist ialuxid Gel anzuwenden?

Nach Reinigung der Haut das Gel mehrmals täglich gleichmäßig auf die Läsionen auftragen.

ialuxid Gel ist in Apotheken sowie online unter www.gynial.com/ialuxid erhältlich.



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/ialuxid

Literatur:

1. Clinical study performed on efficacy of Hydrogen Peroxide gel on folliculitis, Milan, Italy.
2. Clinical study performed on efficacy of Hydrogen Peroxide gel on paronychia, Milan, Italy.
3. Masci S. Clinical evaluation report – safety and efficacy of Hydrogen Peroxide in combination with Hyaluronic Acid and Glycine. Pescara, 2004.

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, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 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 mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte

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

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

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

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR GYNÄKOLOGISCHE ENDOKRINOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Assistierte Reproduktion, Kontrazeption und Menopause betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

– **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.

– **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

– **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Schweppe KW. Grundlagen und Bedeutung der operativen Endometriose-therapie. J Gynäkol Endokrinol 2009; 19 (4): 16–9.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

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

– **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

– **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

– **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

– **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

– **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/gynaekologie

BRAVELLE 75 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 82,5 I.E. hochreines urinäres follikelstimulierendes Hormon (FSH), Urofollitropin, sowie Lactose, Polysorbat 20, Natriumdihydrogenphosphat und Phosphorsäure. Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält Natriumchlorid, Salzsäure und Wasser. Anwendungsgebiete: BRAVELLE ist indiziert zur Behandlung der weiblichen Infertilität in folgenden klinischen Situationen: Anovulation [inkl. 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 gg. den Wirkstoff oder gg. 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 Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Warnhinweisen sind der vollständigen Fachinformation 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 entsprechend 95,6 Mikrogramm Triptorelin und 9 mg Natriumchlorid sowie Wasser, Essigsäure. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 3,54 mg/ml Natrium (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 gg. den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Überempfindlichkeit gg. Gonadotrophin-Releasing-Hormon (GnRH) oder ein anderes GnRH-Analogon; Schwangerschaft, Stillzeit und nicht abgeklärte vaginale Blutungen. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Warnhinweisen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: August 2012

MENOPUR 75/75 I.E. – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Zusammensetzung: 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: 20 mg Lactose-Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumhydroxid und Salzsäure-Lösung zur pH-Einstellung. Lösungsmittel: Natriumchlorid, Salzsäure-Lösung, Wasser. Anwendungsgebiete: MENOPUR ist zur Behandlung der weiblichen Infertilität in folgenden Fällen bestimmt: Sterilität des Mannes bedingt durch hypogonadotropen Hypogonadismus zur Anregung der Spermatogenese. Ovarialinsuffizienz, zur Stimulation des Follikelwachstums bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifenzitrat nicht ansprechen. 2.) Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation zur Entwicklung multipler Follikel im Rahmen der assistierten Reproduktionsmedizin (ART) [z. B.: in-vitro-Fertilisation/Embryotransfer (IVF/ET), Gameten-Intra-Fallopian-Transfer (GIFT) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)]. MENOPUR ist zur Behandlung der männlichen Infertilität in folgenden Fällen bestimmt: Sterilität des Mannes bedingt durch hypogonadotropen Hypogonadismus zur Anregung der Spermatogenese. Gegenanzeigen: Allgemein: Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff oder einen der 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; Hodentumore; primäre Hodeninsuffizienz mit hypergonadotropen Werten; jede Infertilität, die nicht auf einem hypogonadotropen Hypogonadismus beruht (normale Hypophysenhormonwerte). Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstraße 11, 1100 Wien. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Warnhinweisen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: März 2013

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 gg. den Wirkstoff oder einen der 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, Schwangerschaft und Stillzeit und Warnhinweisen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: November 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 (Antikardiolipidantikörper, 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.

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: 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



Ich habe die Pille seit 2 Jahren, 3 Monaten und 4 Tagen

nicht genommen und bin zu 99,6%* vor einer
Schwangerschaft geschützt.

NEU



Abbildung in Originalgröße

Jaydess® - eine **neue** Option in der Verhütung:

- zuverlässige Verhütung für 3 Jahre¹
- kleinste Hormonspirale¹
- 3-Jahres Pearl-Index: 0,33¹
- östrogenfrei und minimal dosiert¹
- einfachere und schmerzärmere Insertion^{**},²

 jaydess.

FKIs befinden sich auf Seite 27.

*Pearl Index Jaydess®: 0,41 (1-Jahres Pearl-Index); 0,33 (3-Jahres Pearl-Index)¹

**im Vergleich zu Mirena®

¹ Jaydess® Fachinformation, Stand: Mai 2013

² Gemzell-Danielsson et al. A randomized phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. Fertility and Sterility 2012; 97(3):616-22.e1-3