

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Die Einflüsse des Tabakkonsums auf die weibliche Fertilität und auf eine ART-Behandlung

I. Gruber, M. Klein

Zürcher Gesprächskreis: Hormonale Kontrazeption in der Perimenopause

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

Zürcher Gesprächskreis: Pharmakologischer Vergleich von Dienogest und Nomegestrol-acetat

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

RUBRIKEN

News-Screen

First to know

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Aktuelles

Pharma-News

Medizintechnik-News



Bestellen Sie Ihr Gratis-e-Abo:
www.kup.at/gratis-abo

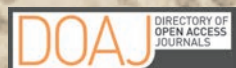
**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopausegesellschaft**

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the



1 0 0 0 0 0 0 5

... Babies wurden weltweit bereits mit Unterstützung von ELEVIT® geboren¹⁾



ELEVIT® plus beugt dem Risiko von Neuralrohrdefekten vor!

ELEVIT® plus basiert auf einer klinisch getesteten Formulierung und hilft, sowohl das Auftreten von Neuralrohrdefekten als auch anderer angeborener Fehlbildungen zu reduzieren.²⁾

NEU
VERBESSERTE
FORMULIERUNG



Metafolin®

versorgt auch Frauen, die Folsäure metabolisch nicht aktivieren können, mit der benötigten Folatmenge



Jod und Selen

unterstützen die fetale Entwicklung des Gehirns und schützen vor oxidativem Stress



Hoher Eisengehalt

beugt einer Eisenmangelanämie vor



25% kleinere Tablette

erleichtert das Schlucken und verbessert die Compliance



Verbesserte Formulierung

angepasst an die neuen empfohlenen Tagesdosen

Bei Kinderwunsch,
Schwangerschaft und in
der Stillzeit

Status: Arzneimittel, rezeptfrei

ELEVIT® plus Filmtabletten 30 Stück

ELEVIT® plus Filmtabletten 90 Stück

Inhalt

Editorial	5
F. Fischl	
Die Einflüsse des Tabakkonsums auf die weibliche Fertilität und auf eine ART-Behandlung	6
I. Gruber, M. Klein	
Zürcher Gesprächskreis: Hormonale Kontrazeption in der Perimenopause	12
M. Birkhäuser, P. Hadji, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt; Zürcher Gesprächskreis	
Zürcher Gesprächskreis: Pharmakologischer Vergleich von Dienogest und Nomegestrolacetat	16
M. Birkhäuser, P. Hadji, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt; Zürcher Gesprächskreis	
RUBRIKEN	
News-Screen	
Assistierte Reproduktion – K. Walch	18
First to know	20
P. Stute	
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall	22
C. Brezinka	
Kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva (KOK): zwischen Nutzen und Risikobewertung – Ethinylestradiol (EE)/Chlormadinonacetat (CMA) und Thromboserisiko	26
H. P. Zahradnik	
Pharma-News	30
Medizintechnik-News	34
Terminkalender	36
Impressum	38
Titelbild: Kurze Distanz zwischen Sectionarbe und Fruchtsack. Aus: C. Brezinka, Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall, S. 23, Abb. 7.	

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
J. Bitzer, Basel
C. Dadak, Wien
Ch. De Geyter, Basel

A. D. Ebert, Berlin
D. Foth, Köln
G. Freude, Wien
L. K. Fuith, Eisenstadt

S. Ginter, Luxemburg
J. C. Huber, Wien
J. Keckstein, Villach

M. Metka, Wien
A. O. Mück, Tübingen
W. Rossmanith, Karlsruhe

H. R. Tinneberg, Gießen
K. Walch, Wien
R. Wenzl, Wien

Sichere und natürliche Zervixreifung

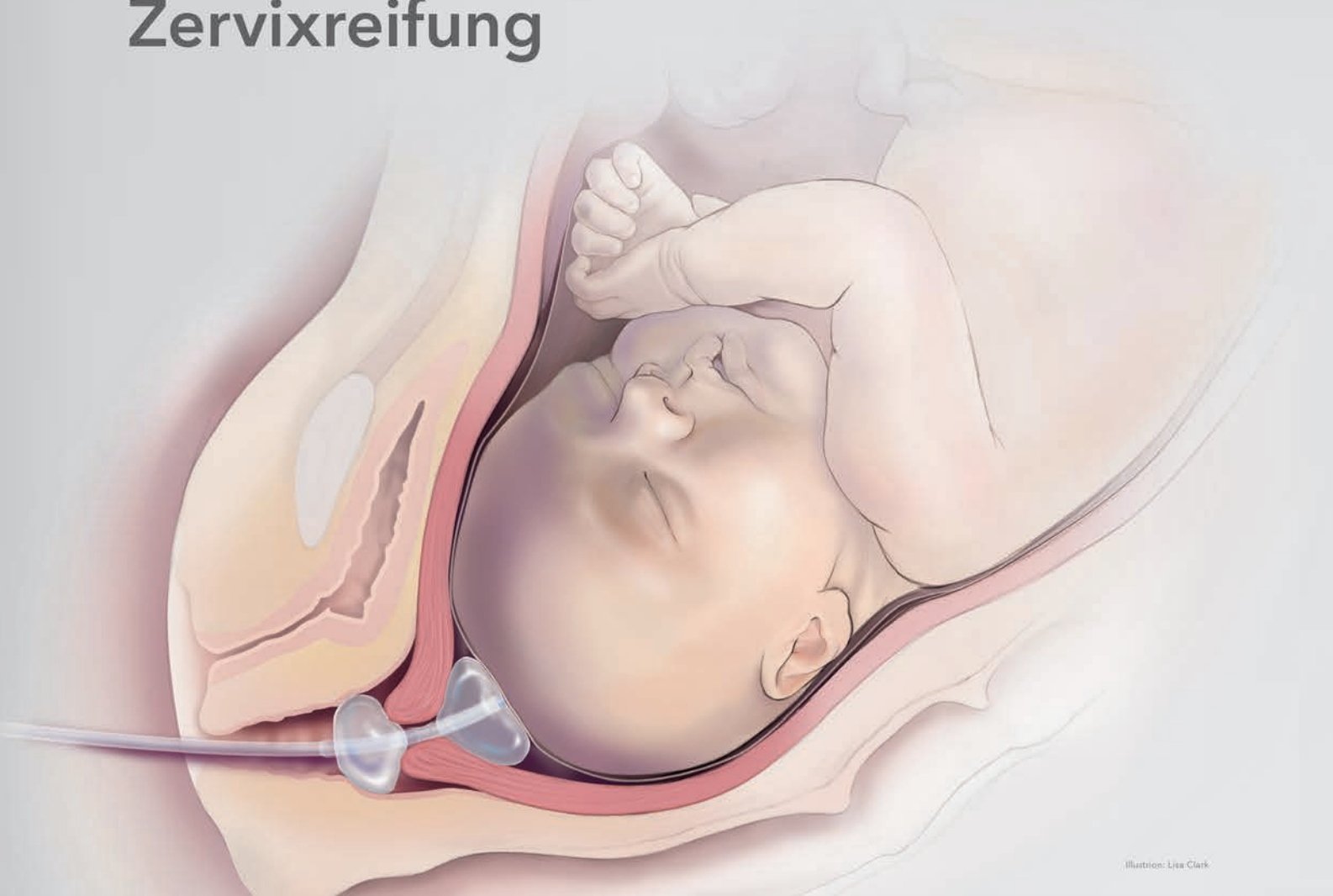


Illustration: Lisa Clark

Cook Medical
Reproductive Health

COOK Medical
O'Halloran Road
National Technology Park
Limerick
IRELAND

COOK Österreich GmbH
Neustiftgasse 5/1/9
1070 Wien
AUSTRIA

Tel : +43 1 79 56 71 21
Fax : +43 1 79 56 71 26

Renate Grillnberger
Territory Manager Austria
Tel : +43 664 8867 1877
e-mail :
renate.grillnberger@cookmedical.com



www.cookmedical.com

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Pünktlich zur Jahrestagung der ÖGGG in Eisenstadt darf ich Ihnen den Inhalt unserer 2. Ausgabe des Journals präsentieren. Zwei Zusammenfassungen des Zürcher Gesprächskreises unter der Federführung von **M. Birkhäuser** beschäftigen sich einerseits mit der hormonalen Kontrazeption in der Perimenopause und andererseits mit einem pharmakologischen Vergleich von Dienogest und Nomegestrolacetat, sowohl in der Kontrazeption als auch in der HRT.

Der erste Beitrag beschäftigt sich mit der Frage der hormonalen Kontrazeption in der Perimenopause, die etwa 5 Jahre vor der Menopause beginnt. Wenn auch in diesem Lebensabschnitt die Fertilität bereits deutlich vermindert ist, so können Schwangerschaften noch vorkommen und daher muss diesen Frauen, deren Familienplanung meistens schon abgeschlossen ist, auch eine sichere Kontrazeption angeboten werden, besonders auch vor dem Hintergrund eines höheren fetalen wie auch maternalen Risikos.

Die Autoren gehen auf die erhöhten Gesundheitsrisiken in diesem Lebensalter ein und führen diese auch genau an. Sie geben auch tabellarisch die WHO-Kriterien für die Verabreichung hormonaler Kontrazeptiva an. Gesunde, normalgewichtige Nichtraucherinnen können bis zur Erreichung der Menopause, also etwa bis zum 51. Lebensjahr, hormonelle Kontrazeptiva nehmen. Die Autoren gehen ebenso auf positive Effekte ein und zeigen entsprechende Alternativen auf.

Im zweiten Artikel werden die Gestagene Dienogest, das es sowohl als Monosubstanz als auch als Kombinationspräparat gibt, und Nomegestrolacetat hinsichtlich ihrer chemischen Struktur, ihrer Pharmakokinetik und ihrer Effekte im Körper verglichen.

In einem weiteren Artikel setzen sich **I. Gruber und M. Klein** mit den Einflüssen des Tabakkonsums auf die weibliche Fertilität und auf eine ART-Behandlung auseinander. Die Autorin geht anfangs auf die Rauchgewohnheiten in der Bevölkerung ein und zeigt die Risiken für die Frauen, sowohl was ihre Reproduktion betrifft als auch bezüglich des Auftretens einer vorzeitigen Menopause, auf. Sie behandelt aber auch die schädigende Wirkung auf die Spermien, wenn die Partner rauchen.

Im letzten Artikel setzen sich die Autoren **C. Gundacker und M. Hengstschläger** mit dem Thema „Fischverzehr in der Schwangerschaft: Risiko oder Benefit?“ auseinander. Fische gelten als hochqualitative Nahrungsmittel. Sie enthalten hochwertige Proteine, Vitamine, Jod, Selen und Omega-3-Fettsäuren. Die gesundheitsfördernden Wirkungen auf die Gehirnentwicklung, auf das intrauterine Wachstum und auf die Gestationsdauer sind in der Literatur gut beschrieben. Andererseits können in den Fischen auch nicht unerhebliche Mengen von Giftstoffen gefunden werden. Die Autoren gehen auf die Vor- und Nachteile von regelmäßigem Fischverzehr ein, wobei gerade Schwangere über die Benefits und Risiken aufgeklärt werden sollen.

Literaturbesprechungen, Pharma-News, ein Kongresskalender etc. runden das Bild dieser Ausgabe in gewohnter Weise ab. Der Verlag und ich wünschen Ihnen eine interessante und spannende Lektüre mit vielen Anregungen für die Praxis!

Ihr
Franz Fischl
Herausgeber



Die Einflüsse des Tabakkonsums auf die weibliche Fertilität und auf eine ART-Behandlung*

I. Gruber, M. Klein

Kurzfassung: Rauchen ist ein Gesundheitsrisiko. Der Griff zur Zigarette hat ein „cooles“ Image – vor allem bei jungen Menschen gilt Rauchen als Zeichen von „Reife“. Der Zigarettenrauch enthält > 3800 chemische Komponenten. Die darin enthaltenen Toxine greifen in jedes Stadium der Reproduktion ein und beeinträchtigen dadurch die Gesundheit der nächsten Generation. Zigarettenrauch bewirkt bei Frauen nachweislich eine vorzeitige Menopause, weiters eine verminderte Chance auf eine spontane Konzeption und auch der Erfolg im Rahmen einer assistierten Reproduktion ist deutlich vermindert. Raucher weisen eine unbestrittene Reduktion von Spermienqualität und Spermienbeweglichkeit auf. Insbesondere werden DNA-Schäden in den Spermien nachgewiesen, darum sind auch

spätere embryonale oder postnatale Störungen häufiger. Deshalb sollte rauchenden Paaren mit Kinderwunsch eine Rauchentwöhnung im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs dringend empfohlen werden.

Schlüsselwörter: Tabakkonsum, Fertilität, ART

Abstract: Effects of Tobacco Smoking upon Female Fecundity and ART Outcome. Cigarette smoke has a profound effect on women's and men's health. Tobacco smoke is known to contain > 3800 chemical compounds. There is strong evidence for the impact of smoking on female fertility, including follicle development, fertilization, and embryo development. Smoking

leads to an earlier menopause with its long-term complications. Women who smoke are less likely to succeed in achieving pregnancy after IVF. Smoking has also been linked to chromosomal and DNA damage to human gametes and a higher rate of miscarriages in both natural and IVF cycles. The effect of smoking on male fertility is harder to discern. Reductions on sperm density, motility, and morphology have been demonstrated and the data suggest that smoking does adversely affect sperm function. Clearly, smoking cessation should be an important component of treatments suggested for infertile couples who smoke. **J Gynäkol Endokrinol 2014; 24 (2): 6–11.**

Key words: tobacco smoking, fecundity, ART

■ Einleitung – Raucherstatus weltweit und in Österreich

Der Tabakkonsum hat sich in den vergangenen Jahrzehnten für beide Geschlechter unterschiedlich entwickelt. Beinahe ein Viertel der 15-jährigen Bevölkerung Österreichs raucht täglich (Männer: 27 %, Frauen: 19 %). Den höchsten Anteil an Rauchern gibt es bei den jungen Erwachsenen (20–24 Jahre). Jede dritte Frau (34 %) und jeder dritte Mann (36 %) dieser Altersgruppe greift täglich zur Zigarette [1]. Rauchen hat ein „cooles“ Image – speziell bei jungen Menschen gilt Rauchen als Statussymbol und Zeichen der Zugehörigkeit. Nach einer Schätzung der Weltbank beginnen täglich weltweit 82.000–99.000 Kinder mit dem Rauchen [2].

Im Tabakrauch sind > 3800 verschiedene Verbindungen nachgewiesen worden. Die meisten sind Staubpartikel, > 200 Bestandteile sind giftig, von diesen sind mindestens 43 kanzerogen. Nikotin ist eine giftige Stickstoffverbindung und eine psychoaktive Substanz, die zur Abhängigkeit führt. Die staub- und gasförmigen Schadstoffe sind für Bronchitis, Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“ [COPD]), Krebs- sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen verantwortlich [3–5].

■ Rauchen und Fertilitätsaspekte

Rauchen senkt die Fruchtbarkeit von Frauen. Man nimmt an, dass ein mittlerer Tageskonsum von 20 Zigaretten die durch-

schnittliche Wartezeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft, also die „time to pregnancy“, verdoppelt. Dieser Punkt wird noch wichtiger, wenn der zukünftige Vater auch Raucher ist. Eine von Augood et al. durchgeführte Meta-Analyse stellte fest, dass Raucherinnen ein um 60 % erhöhtes Risiko für Infertilität haben [6]. Im Weiteren ist bekannt, dass es einen engen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Follikelentwicklung sowie der Entwicklung von Embryonen bei ART-Zyklen gibt. Dieser negative Effekt des Tabakkonsums zeigt sich vor allem bei älteren Frauen, welche sich einer ART-Behandlung unterzogen haben [7]. Rauchen während einer Schwangerschaft erhöht das Risiko für spontane Fehlgeburten, extrauterine Schwangerschaften, vaginale Blutungen, Frühgeburten und Fehlentwicklungen [8–10].

Der Zigarettenrauch hat mutagene (erbgutverändernde) Auswirkungen, deshalb finden sich beim rauchenden Mann eine verminderte Dichte der Samenzellen sowie eine verminderte progressive Beweglichkeit der Samenzellen [11]. Eine Studie von Ravnborg et al. [12] konnte bei 3486 dänischen jungen Männern, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, nachweisen, dass dieser pränatale Kontakt zu Rauchinhaltsstoffen zu einer deutlich schneller ablaufenden pubertalen Entwicklung geführt hat. Diese jungen Männer hatten auch einen höheren Body-Mass-Index (BMI) sowie ein geringeres Hodenvolumen. Dies lässt vermuten, dass verschiedene Komponenten des Tabakrauchs direkt oder indirekt mit den Keimzellen interagieren, indem sie Funktion und Entwicklungsfähigkeit beeinträchtigen.

Das reproduktive System ist sehr komplex, viele Faktoren können auf die verschiedenen Ebenen – von der hypothalamisch-hypophysären Achse bis zur Keimzelle – einwirken und damit Auswirkung auf die Fruchtbarkeit haben. Die assistierte Reproduktion kann hier ein Informationsfeld sein, um die Effekte des Rauchens besser zu verstehen.

* Aktualisierter Nachdruck aus: J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8: 298–303.

Aus der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kinderwunschzentrum, Landes-klinikum St. Pölten-Lilienfeld

Korrespondenzadresse: Dr. rer. nat. Mag. rer. nat. Irmhild Gruber, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kinderwunschzentrum, Landes-klinikum St. Pölten-Lilienfeld, A-3100 St. Pölten, Propst-Führer-Straße 4; E-Mail: irmhild.gruber@stpoelten.lknoe.at

■ Rauchinhaltsstoffe

Tabakrauch ist ein Gemisch von Gasen und Aerosolen. Neben dem Hauptwirkstoff Nikotin sind für die Wirkungsbeurteilung noch andere von Bedeutung, wie z. B. Kohlenmonoxid, Stickstoffoxide, Formaldehyd, Phenol, Benzol, Arsen, Ammoniak, Cyanwasserstoff, Nitrosamine und die Staubpartikel. Als Karzinogene wirken in erster Linie die polyzyklischen Aromaten (PAH) wie Anthracen, Benzo(a)fluoren, Benzo(a)pyren, Phenanthren, Pyren usw. sowie die tabaktypischen Nitrosamine [13]. Auf 3 dieser Komponenten, welche mit den Keimzellen interagieren, soll nun näher eingegangen werden (Tab. 1).

Nikotin und Kotinin

Das Hauptalkaloid im Tabak ist das Nikotin, davon sind in einer Zigarette etwa 0,8–1,8 mg enthalten [28, 29]. Nikotin ist sehr giftig und wird beim Rauchen rasch von der Mundschleimhaut absorbiert, pro Zigarette wird somit ca. 1 mg aufgenommen, die Halbwertszeit beträgt 2 Stunden. Nikotin wird im Körper schnell zu Kotinin, dem stabileren Hauptmetaboliten, abgebaut. Dessen Halbwertszeit beträgt 16–22 Stunden und damit ist Kotinin auch ein Marker für rezenten Tabakkonsum [29, 30]. Weiters konnten Kotininkonzentrationen, abhängig von der Anzahl gerauchter Zigaretten, in der Follikelflüssigkeit von Frauen nach einer Follikelpunktion im Rahmen einer *In-vitro*-Fertilisierung nachgewiesen werden [14, 15]. Fall-Kontroll-Studien von infertilen und fertilen Männern ergaben einen Zusammenhang zwischen der Kotininkonzentration im Urin und verminderter Spermienmorphologie. Auch im Seminalplasma wurde Kotinin dosisabhängig vom Zigarettenkonsum gefunden [15–17].

Die Arbeitsgruppe um Gocze konnte nachweisen, dass Nikotin und Kotinin die Progesteronbildung im Corpus luteum negativ beeinflussen, damit lässt sich auch die erhöhte spontane Abortrate von rauchenden Frauen, ausgelöst durch eine Lutealinsuffizienz, erklären. Der Östrogenspiegel wird durch die Metaboliten nicht beeinflusst [19].

Benzo(a)pyren

Benzo(a)pyren ist Bestandteil des Steinkohlenteers und bildet sich bei unvollständiger Verbrennung von organischem Material. Es ist deshalb weit verbreitet und findet sich in geringen Mengen z. B. in Autoabgasen (besonders im Ruß von Dieselfahrzeugen), Industrieabgasen und im Zigarettenrauch, es ist hoch karzinogen [13]. Ein Raucher von 20 Zigaretten pro Tag inhaliert in etwa 0,067–0,568 µg Benzo(a)pyren [31]. Es reduziert die Anzahl der Samenzellen, beeinflusst deren Beweglichkeit negativ und erhöht die Anzahl abnormaler Zellen [26]. Ebenso wird die Integrität der Spermien-DNA beeinflusst, denn Untersuchungen mittels TUNEL-Analyse ergaben, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern eine signifikant höhere Schädigung der DNA aufweisen ($p < 0,02$ und $p < 0,05$). Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine oxidative Stresssituation im hochrepetitiven Hodengewebe [32]. Ein Metabolit von Benzo(a)pyren (Diol-Epoxid BPDE-I) bindet kovalent an das Guanotin der DNA. Diese Verbindung hat sich als prämutagene Läsion herausgestellt und ist, wenn sie nicht repariert wird, hoch kanzerogen [25]. Bei Rauchern kor-

Tabelle 1: Die Wirkung des Tabakrauchs auf die Reproduktion.

Schadstoff	Auswirkung	Studien
Kotinin	Nachweisbar in der Follikelflüssigkeit	[14, 15]
	Nachweisbar im Seminalplasma	[16, 17]
	Verringert die Anzahl an reifen MII-Eizellen	[18]
	Beeinflusst die Progesteronbildung im Corpus luteum negativ	[19]
	Anzahl der morphologisch qualitativ guten Embryonen korreliert positiv mit der Kotininkonzentration	[3, 20]
	Beeinflusst nicht den Östrogenspiegel	[19]
Benzo(a)pyren	Karzinogen	[13, 21]
	Verändert die Genaktivitäten des AhR-Rezeptors – beeinflusst dadurch das Follikelwachstum	[22]
	Beeinflusst die zytoplasmatische Reife der Eizellen	[23]
	Beeinflusst die Biosynthese von Östrogen in den Kumuluszellen	[24]
	Nachweisbar im Zellkern und Zytoplasma von Achtzellembryonen	[20]
	Reduziert die Anzahl der Samenzellen	[26]
Cadmium	Führt zu DNA-Läsionen in den Samenzellen	[25]
	Beeinträchtigt nicht die Fertilisierungskapazität der Eizelle	[27]
	Beeinträchtigt die Fertilisierungskapazität der Samenzelle	[27]

reliert die nachgewiesene Menge von BPDE-I-dG-DNA positiv mit der Menge an gerauchten Zigaretten. Entsprechend findet sich diese DNA-Läsion in Embryonen von rauchenden Vätern wieder [21]. Bei Raucherinnen ist dieser Defekt hinsichtlich der Weitergabe von geschädigter Eizell-DNA geringer [25]. Die durch den Zigarettenkonsum geschädigte Zell-DNA, die in den Embryonen weitergegeben wird, findet auch im weiteren Verlauf klinische Korrelate bei den geborenen Nachkommen von Rauchern.

Cadmium

Der Tabakrauch transportiert relativ große Mengen des Schwermetalls Cadmium (0,1–0,2 µg pro Zigarette) in die Lungen, von wo aus es sich mit dem Blut im Körper verteilt [33]. In einer Untersuchung, in welcher die Cadmium-Konzentration im Blut von 25 weiblichen Patienten und in 15 ihrer männlichen Partner im Rahmen einer ART-Behandlung (assistierte Reproduktion) beurteilt wurde, konnte ein Zusammenhang zwischen der Cadmiumkonzentration beim Partner und der Fertilisierung der Eizelle gefunden werden [27].

■ Auswirkung des Rauchens auf die Eizelle

Die Qualität einer Eizelle ist maßgeblich von ihrer Umgebung im wachsenden ovariellen Follikel bestimmt, bereits in der Follikelflüssigkeit nachzuweisende Schadstoffe führen zu Schädigungen. Alkaloide können an das Tubulin, ein Protein des Spindelapparates, binden [34]. Zigarettenrauch kann den Status der Chromosomen einer Eizelle maßgeblich beeinflussen. Die Arbeitsgruppe um Zenzes konnte nachweisen, dass bei Raucherinnen der Anteil an Eizellen mit einem diploiden Chromosomensatz (46 anstatt von 23) abhängig von der Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag erhöht ist ($p = 0,0006$). Weiters wurden mehr Zygoten mit 3 Vorkernen (triploide Zy-

goten) festgestellt [18]. Die morphologische Qualität einer Eizelle von Raucherinnen, beurteilt bei einer ART-Behandlung, unterscheidet sich nicht von der einer Nichtraucherin. Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer deutlichen Abnahme der Befruchtungskapazität der Eizelle durch den Tabakkonsum, bei gleicher Anzahl von Eizellen, zwischen Rauchern und Nichtrauchern kommt. Die Rauchgewohnheiten von Frauen mit Kinderwunsch haben sehr wohl einen Einfluss auf die Eizellen, evident durch die Befruchtungsraten [35]. Der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) ist ein überexprimiertes Protein im Cytosol und im Zellkern von Eizellen, der als Transkriptionsfaktor bei der Regulation der Genaktivität mitwirkt. Die Aufgaben des Rezeptors liegen in der Kontrolle des Zellwachstums und der zellulären Differenzierung. AhR ist für Veränderungen im Follikelwachstum erforderlich [36]. Die Bindung der Metaboliten vor allem von Benzo(a)pyren aus dem Zigarettenrauch führt zur Aktivierung des Rezeptors [38]. Daraus resultiert eine veränderte Expression von AhR-regulierten Genen [22].

Der wirklich schwerwiegende Effekt zeigt sich erst bei der älteren Frau, welche sich einer Kinderwunschbehandlung unterzogen hat [18, 38]. Die beschleunigte Alterung der Eizellkohorte ist wahrscheinlich eine Ursache für den vorzeitigen Eintritt der Menopause bei Raucherinnen (1–4 Jahre früher) [39, 40].

Die Eizelle kommuniziert mithilfe von Zell-Zell-Kanälen, so genannten „Gap-Junctions“, mit den sie umgebenden Kumuluszellen. Benzo(a)pyren kann diese Kommunikation beeinflussen, dadurch kommt es zu Veränderungen in der zytoplasmatischen Reife [23]. Neben den zytoplasmatischen Veränderungen wirkt sich das Benzo(a)pyren auch negativ auf die Biosynthese des Östrogens in den Kumuluszellen und negativ auf deren Zellproliferation aus [24]. Diese Eizellen erreichen die Metaphase II, fertilisieren sich normal, die sich daraus entwickelnden Embryonen zeigen eine unauffällige Morphologie, jedoch kommt es zu keiner Implantation [41].

■ Der Einfluss des Rauchens auf einen IVF- und ICSI-Zyklus

Die Auswirkung des Rauchens auf den klinischen Erfolg einer ART-Behandlung steht seit nunmehr 25 Jahren zur Diskussion [6, 42, 43]. Aus den vielen Studien lassen sich 2 Aussagen herauslesen: Raucherinnen haben pro Behandlungszyklus (1) weniger Eizellen [18, 43, 44] und (2) eine höhere Abortrate [6, 8, 43] bzw. eine gestörte uterine Empfänglichkeit [45].

Rauchen und Steroidgenese

Raucherinnen benötigen ebenfalls höhere Dosen an Gonadotropinen, um eine adäquate ovarielle Antwort zu erhalten ($p = 0,044$), haben trotzdem einen niederen Östrogenspiegel am Tag der HCG-Gabe und weniger Eizellen pro Zyklus ($p < 0,001$) [44]. Dieser Effekt verstärkt sich mit dem Alter der Patientin [7, 17, 38, 43]. Ein wichtiger Marker hierfür ist das FSH. Eine Studie von Kinney [46] beschreibt, dass rezentes Rauchen zu einem Anstieg von basalem FSH um bis zu 23 % führt, im Vergleich zu Frauen, welche nie geraucht haben (FSH = 0,21; 95%-CI: 0,04–0,39). Keinen Einfluss dürfte re-

zentes Rauchverhalten auf die antrale Follikelanzahl, das Inhibin B oder das Östrogen haben. Jedoch beeinflusst aktives Rauchen das prooxidative/antioxidative Gleichgewicht innerhalb des Graaf'schen Follikels während einer IVF-Behandlung. Der intrafollikuläre Kontakt mit Metaboliten des Zigarettenrauchs erhöht signifikant die follikuläre Lipidperoxidation ($p < 0,001$), korrelierend mit einer Abnahme des lokalen Antioxidationspotenzials ($p = 0,004$) im reifen Follikel [44].

Rauchender Partner

Rauchen des männlichen Partners hat genauso nachteilige Wirkungen auf die Entwicklung des Embryos und damit auf den Eintritt einer Schwangerschaft nach einer Kinderwunschbehandlung. Für Paare, deren männlicher Partner ein Raucher ist, gilt: Steigt das Alter des Mannes um jeweils 1 Jahr an, dann sinkt die Wahrscheinlichkeit des Eintrittes einer Schwangerschaft ab der 12. Schwangerschaftswoche um 2,4 %. Oder mit anderen Worten: Ist der männliche rauchende Partner 40 Jahre alt, dann sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft um 24 % [47]. Die Samenzellen rauchender infertiler Männer weisen oft verschiedene Veränderungen im Zellkern, eine abnormale Struktur des Chromatins, Chromosomen mit Mikrodeletionen, Aneuploidien sowie DNA-Strangbrüche auf [11, 48, 49]. Besonders bei Therapie mit ICSI kommt es bei Proben mit verminderter Spermienanzahl mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einem hohen Anteil des Ejakulats mit fragmentierter DNA, was nach der Injektion in die Eizelle vermehrt zu einer verringerten Schwangerschaft führt [50]. Eine Kohortenstudie von Rubens et al. [51] hat gezeigt, dass bereits beim jugendlichen Raucher mit einer Erhöhung von Disomen in den Spermien zu rechnen ist. Vor allem eine erhöhte Frequenz des Geschlechtschromosoms Y bedeutet ein erhöhtes Risiko für ein Kind mit einer Aneuploidie.

Rauchen und Eizellentwicklung

Der Effekt des Rauchens, vor allem die Kotininkonzentration in der Follikelflüssigkeit, beeinflusst die Anzahl der gewonnenen reifen Eizellen (in Metaphase II) bei einer IVF-Behandlung. Bei jungen Frauen korreliert eine hohe Kotininkonzentration mit einer höheren Anzahl an MII-Eizellen, jedoch wirkt sich der Effekt bei älteren Frauen (40 Jahre) negativ auf die gewonnene Anzahl an MII-Eizellen aus [18]. Die Ursache, warum bei jungen Raucherinnen mehr reife MII-Eizellen gewonnen werden konnten, ist noch unklar.

Die Zona pellucida, die die Eizelle umgibt, spielt eine wichtige Rolle nicht nur bei der natürlichen Konzeption, sondern auch beim Schlüpfen der Blastozyste und bei der Implantation in die Schleimhaut. Sowohl aktives als auch passives Rauchen beeinflusst die Dicke der Zona pellucida von reifen Eizellen und Embryonen. Die Dicke der Zona pellucida betrug bei aktiven Raucherinnen im Durchschnitt $20,15 \mu\text{m}$ ($\pm 0,12$), bei passiven Raucherinnen $20,62 \mu\text{m}$ ($\pm 0,11$) und bei Nichtraucherinnen $15,31 \mu\text{m}$ ($\pm 0,10$) [52].

Zusammenhang zwischen dem Rauchen und Befruchtung sowie der Frühentwicklung

Die Befruchtungsraten von Eizellen nach einer ICSI zwischen Rauchern und Nichtrauchern ist in der Literatur kontroversiell

diskutiert. Einige Arbeiten beschreiben eine verringerte Befruchtungsrate [35, 53, 54], eine Arbeit fand gleiche Befruchtungsraten bei geringerer Anzahl an Embryonen [56], während andere Studien eine höhere Befruchtungsrate nachweisen konnten [7, 56].

Auf die morphologische Qualität der Embryonen scheint Rauchen keine Auswirkung zu haben [15, 18, 35]. Ein Grund hierfür könnten auch das Nikotin und das Kotinin sein, welche die Apoptose inhibieren können [3, 57]. Die Anzahl von morphologisch qualitativ guten Embryonen im Zwei- bis Achtzellstadium (Grad A und Grad B) korreliert positiv mit der Kotininkonzentration. Diese Untersuchungen haben keinen Alterseffekt [3, 20]. Jedoch konnte auch Benzo(a)pyren bereits im Zellkern und im Zytoplasma eines Achtzellembryos nachgewiesen werden [25]. Aktuelle Analysen im Rahmen von Time-Lapse-Aufzeichnungen während der Kulturdauer von Embryonen zeigen jedoch, dass die Teilungsgeschwindigkeit der Embryonen von Raucherinnen signifikant langsamer ist [58].

Rauchen und Implantation

Die Empfänglichkeit des Uterus für einen Embryo nimmt mit der Anzahl an gerauchten Zigaretten signifikant ab. So konnten Soares et al. bei Eizellspenden nachweisen, dass die Empfängerinnen von Embryonen, welche > 10 Zigaretten pro Tag geraucht haben, eine deutlich geringere Schwangerschaftsrate aufweisen als die Empfängerinnen, welche Nichtraucher waren (34,1 % vs. 52,2 %) [45]. Nikotin wurde im Endometrium [59] und im Zervikalsekret [60] nachgewiesen. Dies bedeutet, dass sich der transferierte Embryo bereits in einer toxischen Umgebung entwickeln muss. Untersuchungen an endometrialen Zelllinien haben ergeben, dass eine dosisabhängige Verringerung der Proliferationsrate des Endometriums besteht [61]. Histologische Studien von Plazenten aus dem ersten Schwangerschaftstrimester demonstrierten, dass Rauchen assoziiert war mit einer abnormalen Morphologie der Plazenta, wie dünnerer Synzytiotrophoblasten- und diskontinuierlich ausgebildeter Zytotrophoblastenschicht [62, 63]. Bei Raucherinnen zeigt sich ein verringerter L-Sekretin-Spiegel in Trophoblasten- und Zytotrophoblastenzellen, welcher die Adhäsionsfähigkeit und die Interaktion zwischen Endometrium und Trophoblastenzellen negativ beeinflusst [63]. Die trophoblastische Invasion ins Endometrium wird durch Moleküle, wie die Matrix-Metalloprotease (MMP), den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) und das humane Choriongonadotropin (HCG), geregelt [64–66]. Im plazentalen Gewebe von Raucherinnen wurden ein verringerter Spiegel an MMP-9 mit bis zu 90 % verringerter Aktivität [67], ein verminderter EGF und EGF-Rezeptor-Expression [68] sowie ein modifiziertes HCG-Sekretionsprofil nachgewiesen [69].

■ Rauchgewohnheiten und die interindividuelle Empfindlichkeit

Regelmäßiger Zigarettenkonsum dürfte sich auch unterschiedlich stark auf die einzelne Person auswirken. Das Team um Charlesworth analysierte die Genaktivität von Rauchern und konnte dabei 323 Gene identifizieren, die in direktem

Zusammenhang mit dem Rauchverhalten stehen. Dabei sind nicht nur einzelne Gene betroffen, sondern auch ganze Gengruppen. Dabei wird das Immunsystem offenbar am stärksten in Mitleidenschaft gezogen [70]. Eine ältere Studie, die die gleichen Rauchgewohnheiten (Zahl der Zigaretten und Zigarettenmarke) von Männern untersuchte, zeigt, dass der Nikotinspiegel im Blut von 31,3–41,0 ng/ml variieren kann [71]. Eine Untersuchung bei Zwillingen ergab, dass der Stoffwechsel von Nikotin und Kotinin von genetischen und umweltrelevanten Einflüssen wie Geschlecht und BMI abhängig ist [72, 73]. Verschiedene Rauchgewohnheiten, ethnische Zugehörigkeit und Variationen im individuellen Stoffwechsel sind schwierig in medizinischen Studien zu erfassen und Ursache für die heterogenen Schlussfolgerungen der unterschiedlichen Studien.

Auch die Interaktion mit anderen Toxinen kann die unterschiedlichen Effekte auf die reproduktive Funktion erklären. In den meisten tierischen Studien wird vorwiegend immer nur eine Komponente analysiert, jedoch enthält der Zigarettenrauch > 3800 Bestandteile. Swan et al. beobachteten zum Beispiel einen höheren Nikotinstoffwechsel bei Frauen, welche orale Kontrazeptiva einnahmen, im Vergleich zu Frauen, welche keine Pille einnahmen [72]. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass die Toxine auf synergistische, inhibitorische oder antagonistische Weise abhängig von der Anwesenheit einer Substanz wirken.

Auch die Dauer der Belastung mit Toxinen aus den Zigaretten wirkt sich auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung aus. Paare, die sich einer ART-Behandlung unterziehen und > 5 Jahre geraucht haben, weisen eine deutlich erhöhte Erfolgslosigkeit dieser Versuche auf (RR des Nicht-Eintretens einer Schwangerschaft = 4,27 [1,53–11,97]) [74].

Die genderspezifische Auswirkung auf den Embryo zeigt auch eine Studie mit Präimplantationsdiagnostik (PID) von Vilorio et al., die eine Verschiebung der XY:XX- (22:47) Ratio der Embryonen bei nichtrauchenden Frauen, aber stark rauchenden Männer aufweist [75].

Passivrauchen bei Frauen nimmt ebenfalls Einfluss auf den Erfolg einer ART-Behandlung. So ist die Implantationsrate deutlich gegenüber Nichtraucherpaares verringert (12 % vs. 25 %) [41].

Zurzeit gibt es nur eine Studie, welche die pränatale Belastung des mütterlichen Rauchens auf die Anzahl der Oogonien und somatischen Zellen des Embryos untersuchte. Dabei wurde bei Aborten aus dem ersten Trimester festgestellt, dass die Proliferationsrate der somatischen Zellen, welche die Oogonien umgeben, deutlich reduziert ist. Daraus ergibt sich folgender Rückschluss, dass Eizellen, welche nicht von somatischen Zellen umgeben sind, nicht überlebensfähig sind. Damit reduziert die rauchende Mutter die Anzahl der Eizellen ihrer Tochter im fertilen Alter dramatisch [76].

■ Schlussfolgerung

Die Toxine des Zigarettenrauchs greifen in jedes Stadium des reproduktiven Prozesses ein, d. h. die Follikelreifung, die

Spermatogenese, die Steroidgenese, die Embryonalentwicklung, die Reifung des Endometriums und die Nidation stehen unter ihrem Einfluss [5]. Rauchen ist jedoch Bestandteil eines bestimmten „Lifestyles“, der zum großen Teil als selbstverständlich oder sogar als modern gilt. Während das erhöhte Risiko von Rauchen für Erkrankungen wie Lungenkrebs oder Herz-Kreislauf-Krankheiten medizinisch populär gut bekannt ist, sind sich viele Paare nach wie vor der Folgen des Tabakkonsums auf die Fertilität und auch auf die nächste Generation noch zu wenig bewusst.

■ Relevanz für die Praxis

Bei Paaren mit Kinderwunsch, die im Aufklärungsgespräch angeben zu rauchen, sollte unbedingt auf den negativen Effekt des Tabakkonsums, den dieser für den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung hat, eingegangen werden.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

- OESTAT (2006/2007). Gesundheitsbefragung 2006/07, Statistik Austria. Bundesanstalt Statistik Österreich, Wien, 2010.
- Jha P, Chaloupka FG. Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control. The World Bank, 1999.
- Zenes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. Hum Reprod Update 2000; 6: 122–31.
- Bray F, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970–2007. Int J Cancer 2010; 126: 1454–66.
- Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. Hum Reprod Update 2011; 17: 76–95.
- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 1998; 13: 1532–9.
- Zenes MT, Wang P, Casper RF. Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. Hum Reprod 1995; 10: 3213–7.
- Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? Fertil Steril 1996; 66: 679–89.
- Ullah-Camp JM, Rai R, Ison C, et al. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. Hum Reprod 1996; 11: 1575–8.
- Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. Fertil Steril 1998; 70: 613–22.
- Agarwal A, Tamer MS. Role of sperm chromatin abnormalities in DNA damage in male infertility. Hum Reprod Update 2003; 9: 331–45.
- Ravnborg TL, Jensen TK, Andersson AM, et al. Prenatal and adult exposures to smoking are associated with adverse effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. Hum Reprod 2011; 5: 1000–11.
- International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals in humans 1986; 38: 47–81.
- Zenes MT, Reed TE, Wang P, et al. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in IVF therapy. Fertil Steril 1996; 66: 641–9.
- Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, et al. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. Fertil Steril 2010; 93: 89–95.
- Wong WY, Thomas CM, Merkus HM, et al. Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. Fertil Steril 2000; 74: 930–5.
- Zavos PM, Correa JR, Antypass S, et al. Effects of seminal plasma from cigarette smokers on sperm viability and longevity. Fertil Steril 1998; 69: 425–9.
- Zenes MT, Reed ET, Casper RF. Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. Hum Reprod 1997; 12: 1736–41.
- Gocze PM, Szabo I, Freeman DA. Influence of nicotine, cotinine, anabasine and cigarette smoke extract on human granulosa cell progesterone and estradiol synthesis. Gynecol Endocrinol 1999; 13: 266–72.
- Zenes MT, Reed TE. Cigarette smoking inhibits apoptosis (program cell death) in early human embryos. Fertil Steril 1999; 72: 132.
- Jeffrey AM, Weinstein IB, Jennette KW, et al. Structures of benzo(a)pyrene nucleic acid adducts formed in human and bovine bronchial explants. Nature 1977; 269: 348–50.
- Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, et al. Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. Nat Genet 2001; 28: 355–60.
- Baird WM, Hooven LA, Mahadevan B. Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and mechanism of action. Environ Mol Mutagen 2005; 45: 106–14.
- Neal MS, Zhu J, Holloway AC, et al. Follicle growth is inhibited by benzo(a)pyrene, at concentrations representative of human exposure, in an isolated rat follicle culture assay. Hum Reprod 2007; 22: 961–7.
- Zenes MT, Puy LA, Bielecki R, et al. Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. Mol Hum Reprod 1999; 5: 125–31.
- Kunze R, Mueller MD, Hanggi W, et al. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. Fertil Steril 2003; 79: 287–91.
- Kim K, Fujimoto VY, Parsons PJ, et al. Recent cadmium exposure among male partners may effect oocyte fertilization during in vitro fertilization (IVF). J Assist Reprod Genet 2010; 27: 463–8.
- Rosa M, Pacifici R, Altieri I, et al. How the steady-state cotinine concentration in cigarette smokers is directly related to nicotine intake. Pharmacol Epidemiol Drug Util 1992; 52: 324–9.
- Benowitz NL, Kuyt F, Jakob P 3rd, et al. Cotinine disposition and effects. Clin Pharmacol Ther 1983; 34: 604–11.
- Barbieri RL, McShane M, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. Fertil Steril 1986; 46: 232–6.
- Kaiserman MJ, Rickert WS. Carcinogens in tobacco smoke. Benzo(a)pyrene from Canadian cigarettes and cigarette tobacco. Am J Public Health 1992; 82: 1023–4.
- Potts RJ, Newbury CJ, Smith G, et al. Sperm chromatin damage associated with male smoking. Mutat Res 1999; 423: 103–11.
- Pappas RS, Polzin GM, Watson CH, et al. Cadmium, lead, and thallium in smoke particulate from counterfeit cigarettes compared to authentic US brands. Food Chem Toxicol 2007; 45: 202–9.
- Jordan A, Hadfield JA, Lawrence NJ, et al. Tubulin as a target for anti-cancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle. Med Res Revs 1998; 18: 259–96.
- Gruber I, Just A, Birner M, et al. Effect of female tobacco smoking on oocyte, zygote and da3 pre-embryo quality in in-vitro fertilization and embryo transfer program. Fertil Steril 2008; 90: 1249–52.
- Benedict JC, Miller KP, Lim TM, et al. Aryl hydrocarbon receptor regulates growth, but not atresia of mouse preantral and antral follicles. Biol Reprod 2003; 68: 1511–7.
- Sun F, Betzendahl I, Shen Y, et al. Preantral follicle culture as a novel in vitro assay in reproductive toxicology testing in mammalian oocytes. Mutagenesis 2004; 19: 13–25.
- Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, et al. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. Fertil Steril 1994; 62: 257–62.
- Harlow BL, Signorello LB. Factors associated with early menopause. Maturitas 2000; 35: 3–9.
- Jick H, Porte J. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance program, Boston University Medical Center. Lancet 1977; 25: 1354–5.
- Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, et al. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. Hum Reprod 2005; 20: 2531–5.
- Trapp M, Kemeter P, Feichtinger W. Smoking and in-vitro fertilization. Hum Reprod 1986; 1: 357–8.
- Waylen AL, Metwally M, Jones GL, et al. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2009; 15: 31–44.
- Paszkowski T, Clarke RN, Hornstein MD. Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. Hum Reprod 2002; 17: 921–5.
- Soares SR, Simon C, Remohi J, et al. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. Hum Reprod 2007; 22: 543–7.
- Kinney A, Kline J, Kelly A, et al. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. Hum Reprod 2007; 23: 1175–85.
- Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR, et al. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment; application of the modified cumulative embryo score. Hum Reprod 1998; 13: 1506–13.
- Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. Human Reprod Update 2003; 9: 331–45.
- Pasqualotto FF, Umezu FM, Salvador M, et al. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. Fertil Steril 2008; 90: 278–83.
- Sun JG, Jurisicova A, Casper RF. Deletion of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. Biol Reprod 1997; 56: 602–7.
- Rubes J, Loew X, Moore D, et al. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. Fertil Steril 1998; 70: 715–23.
- Shiloh H, Baratz SL, Koifman M, et al. The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. Human Reprod 2004; 19: 157–9.
- El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, et al. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1998; 13: 2192–8.
- Rosevear S, Holt DW, Lee TD. Smoking and decreased fertilization in-vitro. Lancet 1992; 340: 1195–6.
- Van Voorhis BJ, Dunn MS, Syrop CH, et al. Effects of smoking on ovulation induction for assisted reproduction techniques. Fertil Steril 1992; 58: 981–5.
- Hughes EG, Younglai EV, Ward SM. Cigarette smoking and outcomes of in-vitro fertilization and embryo transfer: a prospective cohort study. Hum Reprod 1992; 7: 358–61.
- Wright SC, Zhong G, Zheng H, et al. Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion. FASEB 1993; 7: 1045–51.
- Freour T, Dessolle L, Lammers J, et al. Comparison of embryo morphokinetics after in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection in smoking and nonsmoking woman. Fertil Steril 2013; 99: 1944–50.
- Fabro S, Sieber SM. Caffeine and nicotine penetrate the pre-implantation blastocyst. Nature 1969; 223: 410–1.
- Poppe WA, Peeters R, Daenens P, et al. Tobacco smoking and the uterine cervix: cotinine in blood, urine and cervical fluid. Gynecol Obstet Invest 1995; 39: 110–4.
- Khorram O, Han G, Magee T. Cigarette smoke inhibits endometrial epithelial cell proliferation through a nitric oxide-mediated pathway. Fertil Steril 2010; 93: 257–63.
- Genbacev O, McMaster MT, Lazic J, et al. Concordant in situ and in vitro data show that maternal cigarette smoking negatively regulates placental cytotrophoblast passage through the cell cycle. Reprod Toxicol 2000; 14: 459–506.
- Zdravkovic T, Genbacev O, Prakobphol A, et al. Nicotine downregulates the L-selectin system that mediates cytotrophoblast emigration from cell columns and attachment to the uterine wall. Reprod Toxicol 2006; 22: 69–76.
- Staun-Ram E, Goldman S, Gabarin D, et al. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and -9) in human

trophoblast invasion. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 59.

65. Bischof P, Campana A. Molecular mediators of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 801–14.

66. Lala PK, Chakroborty C. Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta* 2003; 24: 575–87.

67. Genbacev O, Bass KE, Joslin RJ, et al. Maternal smoking inhibits early human cytotrophoblast differentiation. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 245–55.

68. Zhang L, Connor EE, Ghagini N, et al. Modulation by benzo[a]pyrene of epidermal growth factor receptors, cell proliferation, and secretion of human chorionic receptors, cell proliferation, and secretion of human chorionic gonadotropin in human placental cell lines. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1171–80.

69. Boadi WY, Shurth-Swirski R, Barnea ER, et al. Secretion of human chorionic gonadotropin in superfused young placental tissue exposed to cadmium. *Arch Toxicol* 1992; 66: 95–9.

70. Charlesworth JA, Curran JE, Johnson MP, et al. Transcriptomic epidemiology of smoking: the effect of smoking on gene expression in lymphocytes. *BMC Med Genomics* 2010; 3: 29.

71. Armitage AK, Dollery CT, George CF, et al. Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. *Br Med J* 1975; 8: 313–6.

72. Swan GE, Lesov-Schlaggar CN, Bergen AW, et al. Genetic and environmental influence on the ratio of 3'-hydroxycotinine to cotinine in plasma and urine. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 388–98.

73. Lesov-Schlaggar CN, Benowitz NL, Jacob P, et al. Genetic influence on individual differences in nicotine glucuronidation. *Twin Res Hum Genet* 2009; 19: 507–13.

74. Klonhoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, et al. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001; 16: 1382–90.

75. Viloria T, Rubio MC, Rodrigo L, et al. Smoking habits of parents and male: female ratio in spermatozoa and preimplantation embryos. *Hum Reprod* 2005; 20: 2517–22.

76. Lutterodt MC, Sorensen KP, Larsen KB, et al. The cell number of oogonia and somatic cells in the human female embryo and fetus in relation to whether or not exposed to maternal cigarette smoking. *Hum Reprod* 2009; 24: 2558–66.

Mag. rer. nat. Dr. rer. nat. Irmhild Gruber

Ausbildung zur BMA und Studium an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Wien in den Fachgebieten Humanbiologie und Genetik, Promotion 2003. Seit 1997 Aufbau und Leitung des IVF-Labors im Landes-klinikum St. Pölten-Lilienfeld, derzeit auch verantwortliche Person der Gewebebank im Kinderwunschzentrum St. Pölten-Lilienfeld.



Medizinprodukt zur äußerlichen Anwendung

IALUXID®GEL

bei bakteriellen Hautentzündungen wie Akne, Follikulitis, Paronychia & Impetigo

Probleme mit Pickel nach der Rasur???

Erhältlich in Ihrer Apotheke oder online bestellen auf www.gynial.com/ialuxid



GYNIAL

www.gynial.com

Zürcher Gesprächskreis: Hormonale Kontrazeption in der Perimenopause*

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

Die Perimenopause beginnt etwa 5 Jahre vor der Menopause. Obwohl die Fertilität perimenopausaler Frauen bereits deutlich vermindert ist, können Schwangerschaften eintreten, sodass allen sexuell aktiven Frauen, die keine Schwangerschaft anstreben, eine sichere Kontrazeption angeboten werden sollte, insbesondere vor dem Hintergrund der höheren fetalen und maternalen Risiken in diesem Alter.

Da die Familienplanung bei den meisten Frauen in der Perimenopause abgeschlossen ist, sind Schwangerschaften in diesem Alter meist unerwartet und unerwünscht; so wurden in Deutschland im letzten Jahr [Anm.: 2011] in den Altersgruppen 40–44 bzw. 45–54 Jahre etwa 7500 bzw. 700 Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt [1].

Derzeit befinden sich die Frauen der geburtenstarken Jahrgänge Deutschlands in einem Alter, in dem die meisten von ihnen perimenopausal sind [1]. Aufgrund der bereits verminderten Fertilität ist von einer sehr hohen Effektivität sämtlicher Kontrazeptiva auszugehen [2]. Keine Verhütungsmethode ist allein durch das Alter kontraindiziert, sodass sämtliche hormonalen und nichthormonalen Kontrazeptiva bis zum natürlichen Menopausealter angewendet werden können, sofern keine Kontraindikationen vorliegen [3, 4]. Allerdings steigt mit zunehmendem Alter die Prävalenz vieler Erkrankungen an, sodass vor Anwendung bzw. Verschreibung von hormonalen Kontrazeptiva eine sorgfältige Anamnese unter besonderer Beachtung der bekannten Risikofaktoren und eine körperliche Untersuchung, inklusive Blutdruck- und Gewichtsmessung, erforderlich sind. Grundsätzlich sollten Präparate mit möglichst niedriger EE-Dosis verwendet werden. Bisher gibt es keine Daten über die gesundheitlichen Risiken der Pillen, die Östradiol (-valerat) als Östrogenkomponente enthalten.

■ Risiken

Das Risiko für venöse Thrombosen steigt mit zunehmendem Alter an. Die Einnahme von Kombinationspräparaten mit EE erhöht dieses Risiko mindestens um den Faktor 2–3. Kommen weitere Risikofaktoren wie beispielsweise Rauchen und/oder Adipositas hinzu, kann das Risiko für Thrombosen oder andere kardiovaskuläre Ereignisse um ein Vielfaches gesteigert werden, wie aus Tabelle 1 und Abbildung 1 zu entnehmen ist [5–7]. Im Einzelfall kann dies eine starke gesundheitliche Gefährdung für die Patientin bedeuten [5–11].

Als Entscheidungshilfe, ob und welche hormonalen Kontrazeptiva bei Vorliegen verschiedener Risikofaktoren eingesetzt

Tabelle 1: Einfluss von Alter, Ovulationshemmern (OH) und Rauchen auf die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen (pro 1 Million Frauen pro Jahr) [5, 6].

Alter (Jahre)	Ohne OH	Nichtraucher mit OH	Raucher mit OH
Herzinfarkt			
20–24	0,14	0,34	2,7
40–44	21,3	53,2	426,0
Venöse thromboembolische Erkrankung			
20–24	32,2	96,7	283,4*
40–44	59,3	178,0	521,8*
Ischämischer Schlaganfall			
20–24	6,0	15,1	30,3
40–44	16,0	40,1	80,2
Hämorrhagischer Schlaganfall			
20–24	12,7	12,7	38,2
40–44	46,3	92,6	232,0

* Korrigiert nach [6]

VTE-Risiko in Abhängigkeit von Alter und BMI

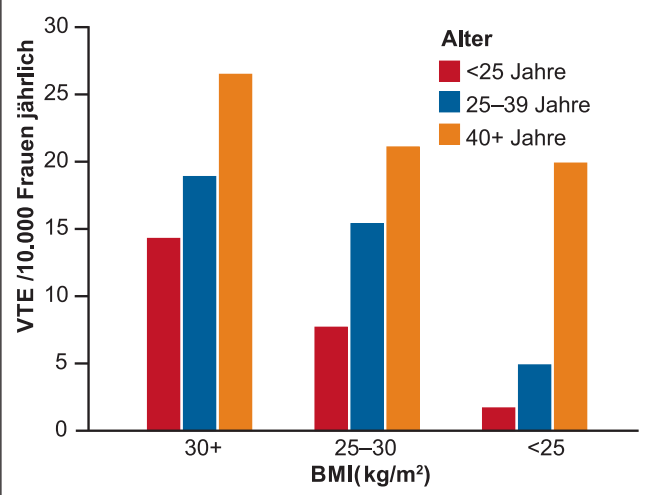


Abbildung 1: Risikofaktoren wie höheres Alter und Adipositas beeinflussen die Entscheidung, ob und welche hormonalen Kontrazeptiva eingesetzt werden sollen.

werden können, stehen die von der WHO veröffentlichten Empfehlungen (WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use) zur Verfügung (Tab. 2) [3]. Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren, wie z. B. höheres Alter und Adipositas, sind östrogenfreie Kontrazeptionsmethoden zu bevorzugen. Dies betrifft in Deutschland etwa jede fünfte perimenopausale Frau, denn etwa 20 % aller deutschen Frauen im Alter von 40–49 Jahren sind adipös und weitere 30 % übergewichtig [12].

■ Wann kann die Kontrazeption beendet werden?

Häufig wird die Frage gestellt, in welchem Alter die Kontrazeption beendet werden kann. Dies lässt sich jedoch nicht

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Frauenarzt 2012; 53: 974–7.

Tabelle 2: Empfehlungen zur Anwendung und Sicherheit verschiedener Kontrazeptiva für Frauen mit Grunderkrankungen oder Risiken. Auszug aus den „WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition, 2009“ [3].

Risikofaktor	KOK	POP	D/NE	ETG	Cu-IUP	LNG-IUP
Alter						
– Menarche bis < 18 Jahre	1	1	2	1	2 (< 20. Lj.)	2 (< 20. Lj.)
– 18 bis < 40 Jahre	1	1	1	1	2 (≥ 20. Lj.)	2 (≥ 20. Lj.)
– ≥ 40 Jahre	2	1	2 (> 20. Lj.)	1	1	1
Adipositas						
– BMI ≥ 30 kg/m ²	2	1	1	1	1	1
– Menarche bis < 18 Jahre und BMI ≥ 30 kg/m ²	2	1	D = 2; N = 1	1	1	1
Rauchen						
– Alter < 35 Jahre	2	1	1	1	1	1
– Alter ≥ 35 Jahre						
o < 15 Zigaretten/Tag	3	1	1	1	1	1
o ≥ 15 Zigaretten/Tag	4	1	1	1	1	1
Tiefe Venenthrombose (TVT)/Lungenembolie (LE)						
– Anamnestisch TVT/LE	4	2	2	2	1	2
– Akute TVT/LE	4	3	3	3	1	3
– Z. n. TVT/LE, jetzt unter Antikoagulanzen-therapie	4	2	2	2	1	2
– Familiäre Belastung (Verwandte ersten Grades)	2	1	1	1	1	1
– Große Operationen						
o Lange Immobilisation	4	2	2	2	1	2
o Kurze Immobilisation	2	1	1	1	1	1
– Minimale Operationen ohne Immobilisation	1	1	1	1	1	1
Bluthochdruck						
– Systolisch 140–159 oder diastolisch 90–99 mmHg	3	1	2	1	1	1
– Systolisch ≥ 160 oder diastolisch ≥ 100 mmHg	4	2	3	2	1	2
– Mit Gefäßschäden	4	2	3	2	1	2
Mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren z. B. Rauchen, Hypertonie, höheres Alter, Diabetes mellitus	3/4	2	3	2	1	2

Kategorien:
1: Die Methode kann ohne Einschränkung angewandt werden.
2: Die Vorteile der Methode überwiegen im Allgemeinen die Nachteile bzw. Risiken.
3: Die Nachteile bzw. Risiken der Methoden überwiegen meist die positiven Effekte.
4: Bei Anwendung dieser Methode besteht ein inakzeptables gesundheitliches Risiko.

Abkürzungen:
KOK: Kombinationspräparat oral, vaginal oder transdermal (Kombination aus Ethinylestradiol oder Östradiol [-valerat] + Gestagen)
POP: orales Gestagenmonopräparat („progestogen-only pills“)
D: Depot-Medroxyprogesteronacetat
NE: Norethisteronenantat (Depot-Gestagen)
ETG: Etonogestrel-Implantat (Gestagenimplantat)
Cu-IUP: Kupfer-Intrauterinpeppar
LNG-IUP: Levonorgestrel-Intrauterinpeppar

pauschal beantworten und muss individuell beurteilt werden. Die Bestimmung des AMH-Spiegels ist für diese Entscheidung nicht hilfreich, da dieser etwa 5 Jahre vor der Menopause unter die Nachweisgrenze sinkt und in der Folgezeit durchaus Schwangerschaften eintreten können [13]. Auch der Nachweis eines erhöhten FSH-Spiegels von > 30 IU/l (Wert laborabhängig) ist kein sicherer Indikator dafür, dass die Patientin postmenopausal ist, denn in der Perimenopause schwanken die Gonadotropin- und Östradiolspiegel sehr stark. Längeren Phasen einer hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz können Phasen mit ovulatorischen Zyklen folgen. Das britische Royal College of Obstetricians and Gynaecologists hat eine Empfehlung zur Beendigung von Kontrazeptiva veröffentlicht, die als Entscheidungshilfe herangezogen werden kann (Tab. 3) [14]. Hier wird unter anderem darauf hingewiesen, dass das LNG-IUP, wenn es zum Zweck der Kontrazeption im Alter von ≥ 45 Jahren eingelegt wird, für 7 statt 5 Jahre *in situ* belassen werden kann und im Fall einer bestehenden Amenorrhö auch bis zur Menopause. Allerdings muss die Patientin darauf hingewiesen werden, dass hierfür keine Zulassung besteht (Off-Label-Use!) [15].

■ Zusammenfassung

Gesunde, normalgewichtige Nichtraucherinnen ohne Kontraindikationen können Kombinationspräparate bis zum durchschnittlichen natürlichen Menopausealter (in Deutschland etwa 51 Jahre) einnehmen. Neben der sicheren Kontrazeption sind einige günstige Zusatznutzen zu erwarten, wie die Besserung von Blutungsstörungen und vasomotorischen Beschwerden, die Erhaltung der Knochendichte sowie die Senkung des Ovarial-, Endometrium- und Kolonkarzinomrisikos. Bei perimenopausalen Frauen mit Risikofaktoren (z. B. Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, Migräne, Rauchen) sollten Kombinationspräparate aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos vermieden werden. Als Alternative stehen Gestagen-Monopräparate, Intrauterinsysteme, Barrieremethoden und die Sterilisation (ggf. des Partners) zur Verfügung. Unabhängig von der Kontrazeptionsmethode sollten alle Frauen, die einem Risiko für sexuell übertragbare Erkrankungen ausgesetzt sind, zusätzlich Kondome verwenden [2].

Tabelle 3: Empfehlung zur Beendigung der Kontrazeption. Mod. nach [14].

Kontrazeptive Methode	Empfehlung zur Beendigung der Kontrazeption	
	Alter < 50 Jahre	Alter ≥ 50 Jahre
Nichthormonal	Beendigung der Kontrazeption nach 2 Jahren Amenorrhö	Beendigung der Kontrazeption nach 1 Jahr Amenorrhö
Kombinationspräparat	Kann bis zum Alter von 50 Jahren eingenommen werden	Beendigung der Einnahme mit 50 Jahren, danach Wechsel auf nichthormonale Methode oder Gestagen-Monotherapie
Gestagen oral (Minipille) Gestagen-Implantat Gestagen-IUP	Kann bis zum Alter von 50 Jahren oder länger angewendet werden	Amenorrhö: Wenn FSH-Wert zweimal im Abstand von 6 Wochen ≥ 30 IU/l ist, Beendigung der Kontrazeption 1 Jahr später möglich oder Beendigung der Kontrazeption mit 55 Jahren Keine Amenorrhö: Kontrazeption auch über das Alter von 55 Jahren hinaus, bis mindestens 1 Jahr amenorrhöisch. Bei Blutungsauffälligkeiten ggf. diagnostische Abklärung
DMPA*	Kann bis zum Alter von 50 Jahren angewendet werden	Beendigung der Behandlung mit 50 Jahren, danach Wechsel auf nichthormonale Methode und Beendigung der Kontrazeption nach 2 Jahren Amenorrhö oder Wechsel auf Gestagen-Monotherapie (s. u.)

DMPA: Depot-Medroxyprogesteronacetat; IUP: Intrauterinpressar
 * Anmerkung der Mitglieder des Zürcher Gesprächskreises: Aufgrund des ungünstigen Effekts auf die Knochendichte kritische Indikationsstellung vor allem bei Adolescentinnen und älteren Frauen.

Literatur:

1. Statistisches Bundesamt. Altersaufbau Deutschland im Jahr 2011. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2009. <http://www.destatis.de>
2. Kaunitz AM. Hormonal contraception in women of older reproductive age. N Engl J Med 2008; 358: 1262–70.
3. WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (WHOMEC). 4th edition 2009. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/
4. The ESHRE Capri Workshop Group. Female contraception over 40. Hum Reprod Update 2009; 15: 599–612.
5. Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. Contraception 1998; 57: 211–30.
6. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. Am J Hematol 2008; 83: 97–102.
7. Dinger J. EURAS Studie. 10th Congress of the European Society of Contraception, 2008.
8. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, et al. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint

effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. Br J Haematol 2007; 139: 289–96.

9. Cochrane RA, Gebbie AE, Loudon JC. Contraception in obese older women. Maturitas 2012; 31: 240–7.

10. Trussell J, Guthrie K, Schwarz EB. Much ado about little: Obesity, combined oral contraceptive use, and venous thrombosis. Contraception 2008; 77: 143–6.

11. Nightingale A, Lawrenson R, Simpson E, et al. The effects of age, body mass index, smoking, and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000; 5: 265–74.

12. Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 1. Max Rubner-Institut. Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel 2008. <http://www.was-esse-ich.de/index.php?id=74>

13. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3478–83.

14. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, faculty of sexual & reproductive health care. Contraception for women aged over 40 years. Clinical effectiveness unit 2010. http://www.fsrh.org/pages/clinical_guidance.asp

15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Long-acting reversible contraception: The effective and appropriate use of long-acting reversible contraception. 2005. <http://publications.nice.org.uk/long-acting-reversible-contraception-cg30>

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Martin Birkhäuser

CH-4502 Basel, Gartenstrasse 67

E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

Für die Autoren

Prof. Dr. Martin Birkhäuser (Basel)
 Prof. Dr. Peyman Hadji (Marburg)
 Prof. Dr. Alfred O. Mueck (Tübingen)
 Prof. Dr. Joseph Neulen (Aachen)
 Prof. Dr. Christian Thaler (München)
 Prof. Dr. Inka Wiegatz (Frankfurt)
 Prof. Dr. Ludwig Wildt (Innsbruck)

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat:

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 Gynae of Vaginal Infections. Arzneim. Forsch./Drug Res. 2002, 52 (9): 699–705.



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

Zürcher Gesprächskreis: Pharmakologischer Vergleich von Dienogest und Nomegestrolacetat*

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

Dienogest (DNG) als Monosubstanz wird seit Kurzem zur medikamentösen Therapie der Endometriose verwendet und ist seit Jahren in Kombination mit Ethinylestradiol (EE) für die Kontrazeption sowie in Kombination mit Östradiolvalerat (E₂V) für die HRT eingeführt. Nomegestrolacetat (NOMAC) war bislang in Deutschland nicht verfügbar. Die beiden Substanzen werden im Folgenden hinsichtlich ihrer chemischen Struktur, ihrer Pharmakokinetik und ihrer Effekte im Körper verglichen.

DNG und NOMAC sind die Gestagene der ersten auf Östradiol (E₂) basierenden kontrazeptiven Kombinationspillen, in den Dosierungen von etwa 2 mg für DNG bei Kombination mit 2 mg E₂V in einem 4-phasigen bzw. 2,5 mg für NOMAC mit 1,5 mg unverestertem E₂ in einem monophasischen Schema. Diese neuen Kontrazeptiva dürften sich vor allem durch die Unterschiede zwischen EE und E₂ von den herkömmlichen Pillen unterscheiden, wobei klinische Endpunktstudien noch fehlen. Die spezielle Pharmakologie der beiden Gestagene war eine Voraussetzung für die Entwicklung dieser Pillen und ist für deren Nutzen-Risiko-Profil maßgebend mit entscheidend. Ausführliche Übersichten dazu finden sich z. B. in der weiterführenden Literatur [1–3].

■ Chemische Struktur

Hinsichtlich der chemischen Struktur ist DNG ein 19-Nortestosteron-Derivat, hat jedoch im Gegensatz zu allen anderen Gestagenen dieser Gruppe keine 17 α -Ethinyl-, sondern eine 17-Cyanomethyl- (CNCH₃-) Gruppe. Dies lässt eine geringere hepatische Aktivität erwarten, z. B. hinsichtlich negativer metabolischer Effekte (Lipid- und Glukosestoffwechsel) oder unerwünschter Reaktionen mit dem Cytochrom-P450-Enzymsystem. Schwache Interaktionen sind jedoch nicht auszuschließen, weshalb derzeit noch die üblichen Einschränkungen hinsichtlich Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln gelten. Studien dazu sind jedoch im Gange.

NOMAC ist das erste in Deutschland verfügbare 19-Norprogesteron-Derivat; d. h. die anguläre Methylgruppe fehlt zwischen den Steroidringen A und B. Diese Gestagene gelten als stärkste progestagene Substanzen. Sie haben eine starke Bindung und hohe Aktivität am Progesteronrezeptor. In Frankreich wird NOMAC bereits als Monosubstanz (Implantat) in der Kontrazeption oder zur Behandlung von Mastopathien und in Kombination mit (zumeist transdermalem) Östradiol zur HRT eingesetzt, letzteres bevorzugt auch bei Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, da aufgrund der engen Strukturverwandtschaft zu Progesteron eine weitgehende metabolische Neutralität erwartet wird.

■ Pharmakokinetik

Die beiden Gestagene unterscheiden sich stark in der Pharmakokinetik, vor allem hinsichtlich der Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}), die für DNG bei 10 h, für NOMAC bei 50 h liegt. Eine Kumulation ist somit für DNG nicht zu erwarten, ist aber auch für NOMAC, das vorwiegend biliär eliminiert wird, nur bei stark eingeschränkter Leberfunktion zu beachten. Die Unterschiede in der Eliminationshalbwertszeit sind mit ein Grund dafür, dass in Kombination mit E₂ bei Frauen in der reproduktiven Lebensphase eine schnelle und dann andauernde endometriale Stabilität auf niederem Proliferationsniveau und damit eine akzeptable Zyklusstabilität erreicht wird. Für DNG gelingt dies nur mit einer 4-phasigen Pille.

■ Rezeptoraktivitäten

Beide Gestagene haben ähnliche Rezeptoraktivitäten, nämlich keine relevanten Wirkungen auf Glukokortikoid- und Aldosteronrezeptor bei gleichzeitiger Androgenrezeptor-inhibierender Wirkung – letztere deutlich stärker für DNG. Klinisch am wichtigsten ist die ausgesprochen starke progestagene Wirkung, d. h. starke endometriale Wirksamkeit sowohl von DNG als auch von NOMAC. Dies ist die vermutlich wichtigste Voraussetzung für die Anwendbarkeit in den E₂-Pillen, da eine schnelle sekretorische Transformation mit Weiterentwicklung zum atrophischen Endometrium erreicht werden kann, wie in experimentellen und klinischen Studien gezeigt werden konnte.

■ Ovarielle Effekte

Hinsichtlich der ovariellen Effekte wurde auf Basis von Progesteron- und Follikelmessungen die Ovulationshemmdosis für DNG mit 2 mg/die und für NOMAC mit 1,25 mg/die bestimmt. Dabei wird für DNG ein geringerer FSH-inhibierender Effekt beobachtet, mit der Konsequenz, dass bei Anwendung in Monotherapie zur Endometriosebehandlung noch Östradiolspiegel zwischen 30 und 60 pg/ml gemessen werden können. So werden im Gegensatz zur Behandlung mit GnRH-Analoga Östrogenmangelwirkungen wie etwa Hitzewallungen oder Knochenverlust vermieden. Für die Kontrazeption sind vermutlich auch direkte ovarielle Effekte von Bedeutung.

■ Effekte in der Brust

Offene Fragen verbleiben zur Wirkung in der Brust. Nachdem bei Kombination mit Östrogen zumindest für die HRT immer deutlicher wird, dass ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs, wenn auch in absoluten Zahlen gering, vorrangig durch die Gestagenkomponente hervorgerufen wird, ist es bisher unklar, inwieweit sich die Gestagene tatsächlich unterscheiden. Auf-

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Frauenarzt 2012; 53: 1072–3.

grund der Anwendung von DNG und NOMAC nun auch in E₂-basierten Pillen erhält diese Frage für die Kontrazeption größere Bedeutung.

■ Metabolische und vaskuläre Effekte

Metabolische Effekte hinsichtlich der Wirkung auf Gerinnungsparameter werden für die beiden E₂-basierten Pillen in der Dezember-Ausgabe des *Frauenarzt** beschrieben. Auch bei Anwendung der beiden Gestagene als Monosubstanz sind die Effekte ausgesprochen gering und bleiben in den Normbereichen der entsprechenden Surrogatparameter. Speziell für DNG wurden dabei sehr hohe Dosierungen untersucht – bis 20 mg zeigten sich bei 6-monatiger Anwendung keine relevanten Effekte.

Auch experimentelle Untersuchungen zu direkt arteriell-vaskulären Effekten (wie indirekte Messung der NO-Produktion oder Gefäßreaktivität im Acetylcholintest) zeigen Neutralität, d. h. bei Kombination mit Östradiol sollten dessen bekannte kardiovaskulär-protective Effekte erhalten bleiben.

Man sollte somit in den groß angelegten Studien, die für beide neuen Pillen derzeit anlaufen, den Nachweis einer guten (ar-

teriell-) kardiovaskulären Verträglichkeit erwarten, nicht nur aufgrund der natürlichen Östrogenkomponente, sondern auch was den Einfluss der beiden Gestagene betrifft. Schwieriger gestaltet sich die Beurteilung des venösen Thromboembolierisikos, wie in der Dezember-Ausgabe* beschrieben wird.

Literatur:

1. Mueck AO, Sitruk-Ware R. Norgestrel acetate, a novel progestogen for oral contraception. *Steroids* 2011; 76: 531–9.
2. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of norgestrel acetate. *Maturitas* 2012; 71: 345–53.
3. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012; 71: 337–44.
4. Stanczyk FZ. Can the increase in breast cancer observed in the estrogen plus progestin arm of the Women's Health Initiative trial be explained by progesterone receptor membrane component 1? *Menopause* 2011; 18: 833–4.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Martin Birkhäuser
CH-4502 Basel, Gartenstrasse 67
E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

Für die Autoren

Prof. Dr. Martin Birkhäuser (Basel)
Prof. Dr. Peyman Hadji (Marburg)
Prof. Dr. Alfred O. Mueck (Tübingen)
Prof. Dr. Joseph Neulen (Aachen)
Prof. Dr. Christian Thaler (München)
Prof. Dr. Inka Wiegratz (Frankfurt)
Prof. Dr. Ludwig Wildt (Innsbruck)

* Anm.: *Frauenarzt* 2012; 53: 1192–3.

Einladung zur Fortbildungsveranstaltung

MANAGEMENT

DER OSTEOPOROSE 2014

Donnerstag, 30. Oktober 2014

8.30 – 13.00 Uhr

Wiener Rathaus, Nordbuffet

Wissenschaftliche Veranstaltung anlässlich des 13. Wiener Osteoporesetages
Wiener Rathaus, Festsaal

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

SAVE THE
DATE
30.10.2014

AUSRICHTENDE GESELLSCHAFT:

GESAMTORGANISATION:

INFORMATION:

News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ A Novel “Delayed Start” Protocol with Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Improves Outcomes in Poor Responders

Cakmak H, et al. *Fertil Steril* 2014; 101: 1308–14.

Abstract

Objective: To investigate whether delaying the start of ovarian stimulation with GnRH antagonist improves ovarian response in poor responders. **Design:** Retrospective study. **Setting:** Academic medical center. **Patient(s):** Thirty patients, who responded poorly and did not get pregnant with conventional estrogen priming antagonist IVF protocol. **Intervention(s):** Delayed-start antagonist protocol (estrogen priming followed by early follicular-phase GnRH antagonist treatment for 7 days before ovarian stimulation). **Main Outcome Measure(s):** Number of dominant follicles and mature oocytes retrieved, mature oocyte yield, and fertilization rate. **Result(s):** The number of patients who met the criteria to proceed to oocyte retrieval was significantly higher in the delayed-start protocol [21/30 (70 %)] compared with the previous conventional estrogen priming antagonist cycle [11/30 (36.7 %)]. The number of dominant follicles was significantly higher in the delayed-start (4.2 ± 2.7) compared with conventional (2.4 ± 1.3) protocol. In patients who had oocyte retrieval after both protocols ($n = 9$), the delayed start resulted in shorter ovarian stimulation (9.4 ± 1.4 days vs. 11.1 ± 2.0 days), higher number of mature oocytes retrieved (4.9 ± 2.0 vs. 2.2 ± 1.1), and a trend toward increased fertilization rates with intracytoplasmic sperm injection (ICSI; 86 ± 17 % vs. 69 ± 21 %) compared with conventional protocol. After delayed start, the average number of embryos transferred was 2.8 ± 1.4 with implantation rate of 9.8 % and clinical pregnancy rate of 23.8 %. **Conclusion(s):** The delayed-start protocol improves ovarian response in poor responders by promoting and synchronizing follicle development without impairing oocyte developmental competence.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Sog. „Low-Responder“ stellen eine große Herausforderung in der täglichen IVF-Praxis dar, sodass hier jede innovative Idee zur Verbesserung des ovariellen Responses auf die COH höchst willkommen ist.

Diese Arbeitsgruppe aus San Francisco analysierte retrospektiv Daten von 30 Low-Responderinnen, welche mindestens einen erfolglosen konventionellen IVF-Zyklus mit E2-Priming und COH im GnRH-Antagonistenprotokoll hinter sich hatten und daraufhin im Rahmen eines neuen sog. „Delayed-start“-Protokolls stimuliert wurden. Dabei gab es zunächst auch eine etwa einwöchige Phase des E2-Primings (in Tablettenform

oder transdermal), gefolgt von einer kurzen 7-tägigen Phase der unmittelbaren Downregulation mit GnRh-Antagonisten ab dem 2. CT. Die COH erfolgte anschließend mit einer fixen Dosis bestehend aus 300 IE rFSH kombiniert mit 150 IE hMG täglich, neuerlicher GnRh-Antagonisten-Gabe ab Follikelgröße von 12 mm, Auslösung mit 10.000 hCG, sobald mindestens 2 Follikel die Größe von ≥ 18 mm erreicht hatten, transvaginaler Follikelpunktion und Fertilisierung mittels ICSI.

Durch die Suppression der körpereigenen FSH-Produktion in der frühen Follikelphase erwartete man eine simultanere Follikelreifung und somit eine höhere „Ausbeute“ an reifen Eizellen.

Tatsächlich war die Abbruchrate bei Anwendung des neuen Protokolls wesentlich geringer: Die Anzahl der dominanten Follikel ≥ 13 mm betrug im Mittel 4,2 (bei konventionellem Protokoll lediglich 2,4), in 70 % kam es zu einer Follikelpunktion (konventionelles Protokoll: 36,7 %). Die Anzahl der gewonnenen sowie der reifen Eizellen war signifikant, die Befruchtungsrate immerhin deutlich (wenn auch nicht statistisch signifikant) höher. Die Implantationsrate nach Transfer von durchschnittlich 2,8 Embryonen betrug 9,8 %, die klinische Schwangerschaftsrate immerhin 23,8 % bei Anwendung dieses neuen Protokolls. Ein Vergleich zum konventionellen Protokoll in diesem Kollektiv von Low-Responderinnen ist hier vom Studiendesign her nicht möglich, da *per definitionem* nur Frauen inkludiert wurden, bei denen das vorangegangene, konventionelle Protokoll eben nicht zum Eintritt einer Schwangerschaft geführt hatte.

Ich erachte diese Studie als vielversprechend für dieses sehr schwierige Kollektiv von IVF-Patientinnen, obgleich diese ersten Daten sicherlich zunächst in prospektivem Design und mit höherer Fallzahl bestätigt werden müssen.

■ Pregnancy Outcomes Decline in Recipients over Age 44: An Analysis of 27,959 Fresh Donor Oocyte In Vitro Fertilization Cycles From the Society for Assisted Reproductive Technology

Yeh JS, et al. *Fertil Steril* 2014; 101: 1331–1336.e1.

Abstract

Objective: To use a large and recent national registry to provide an updated report on the effect of recipient age on the outcome of donor oocyte in vitro fertilization (IVF) cycles. **Design:** Retrospective cohort study. **Setting:** United States national registry for assisted reproductive technology.

Patient(s): Recipients of donor oocyte treatment cycles between 2008 and 2010, with cycles segregated into five age cohorts: ≤ 34 , 35 to 39, 40 to 44, 45 to 49, and ≥ 50 years. **Intervention(s):** None. **Main Outcome Measure(s):** Implantation, clinical pregnancy, live-birth, and miscarriage rates. **Result(s):** In donor oocyte IVF cycles, all age cohorts ≤ 39 years had similar rates of implantation, clinical pregnancy, and live birth when compared with the 40- to 44-year-old reference group. Patients in the two oldest age groups (45 to 49, ≥ 50 years) experienced statistically significantly lower rates of implantation, clinical pregnancy, and live birth compared with the reference group. Additionally, all outcomes in the ≥ 50 -year-old group were statistically significantly worse than the 45- to 49-year-old group, demonstrating progressive decline with advancing age. **Conclusion(s):** Recent national registry data suggest that donor oocyte recipients have stable rates of pregnancy outcomes before age 45, after which there is a small but steady and significant decline.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Seit Beginn der Eizellspende im Jahr 1983 existieren in der Literatur uneinheitliche Daten bezüglich des möglichen negativen Einflusses des Alters der Eizellempfängerin auf Schwangerschafts-Outcome-Parameter. Einige Studien fanden hier eine negative Assoziation zwischen Alter und Schwangerschafts-Outcome, wobei als mögliche Erklärung hierfür das oft ebenfalls höhere mütterliche Alter und eine schlechtere uterine Durchblutung in der höheren Altersgruppe diskutiert werden.

Diese retrospektive Kohortenstudie fasst Daten von knapp 28.000 frischen IVF-Eizellspendezyklen zusammen, welche von 2008–2010 in einem großen, zentralen ART-Register der

USA erfasst wurden. Zirka 90 % aller amerikanischen IVF-Zentren melden ihre Daten freiwillig an dieses Register.

Frauen („Empfängerinnen“) wurden in 5 Altersgruppen eingeteilt: ≤ 34 , 35–39, 40–44, 45–49, ≥ 50 Jahre. Das Durchschnittsalter in der Gruppe der Empfängerinnen lag bei 41,2 Jahren, bei den Eizellspenderinnen bei 26,3 Jahren, und durchschnittlich wurden 2 Embryonen transferiert. Die Anzahl der meisten Zyklen entfiel mit 12.218 auf die Altersgruppe 40–44 Jahre.

Es zeigte sich, dass sämtliche Outcome-Parameter (Implantationsrate, klinische Schwangerschaftsrate, Lebendgeburtenrate [LBR] und Fehlgeburtenrate) in den unteren 3 Altersgruppen (≤ 34 –44) nahezu ident und sehr gut waren (LBR um 56 % und Abortrate um 17 %). Ab 45 Jahren kam es jedoch zu einer geringfügigen, aber statistisch signifikanten und kontinuierlichen Abnahme sämtlicher Parameter.

Ich persönlich halte diese sehr umfangreiche Erhebung – trotz einiger Schwächen (Faktoren wie Endometriumhöhe oder paternales Alter wurden nicht erhoben) – für äußerst interessant und wichtig in der tagtäglichen Beratung von Patientinnen mit POF und/oder wiederholt erfolglosen IVF-Zyklen aufgrund eigener sehr schlechter Eizellqualität bzw. fehlendem ovariellem Response unter COH.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite und zum Text auf Seite 30:

ELEVIT® PLUS Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält: Vitamine: Vitamin A 2566 I.E., Vitamin B1 1,4 mg, Vitamin B2 1,4 mg, Nicotinamid 18,0 mg, Vitamin B5 6,0 mg, Vitamin B6 1,9 mg, Biotin 30,0 µg, Vitamin B9 (als Folsäure und Kalzium L-Methylfolat) 800,0 µg, Vitamin B12 2,6 µg, Vitamin C 85,0 mg, Vitamin D3 200 I.E., Vitamin E 15,0 mg. Minerale und Spurenelemente: Kalzium 125,0 mg, Kupfer 1,0 mg, Jod 220,0 µg, Eisen 45,0 mg, Magnesium 100,0 mg, Mangan 2,0 mg, Selen 50,0 µg, Zink 11,0 mg. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Elevit Filmtablette enthält 0,3 mg Zucker (Saccharose). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Calciumcarbonat (E170), Zitronensäure, wasserfrei (E330), Maisstärke, Gelatine, Magnesiumstearat, Maltodextrin, Mikrokristalline Cellulose, Modifizierte Stärke, Mono- und Diglyceride Fettsäuren (E471), Povidon, Silizium, kolloidal, wasserfrei, Natriumascorbat (E301), Natriumcroscarmellose, Saccharose, Talkum (E553b), Mittelkettige Triglyceride, Natriumcitrat (E331). Tablettenüberzug: Hypromellose, Mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure, Titandioxid (E171). Pharmakotherapeutische Gruppe: Multivitamine und Mineralstoffe/Spurenelemente inkl. Kombinationen. ATC-Code: A11A A03. Anwendungsgebiete: Elevit Plus ist indiziert bei Frauen und weiblichen Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder stillen: zur Vorbeugung eines Mikronährstoffmangels während der Schwangerschaft und Stillzeit; zur Vorbeugung von Anämie aufgrund Eisen- und/oder Folatmangel während der Schwangerschaft und Stillzeit; zur Vorbeugung eines Risikos für das erste Auftreten eines Neuralrohrdefekts (NRD). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Bestehende Hypervitaminose A; Kontraindiziert bei bestehender Behandlung mit Vitamin A oder Behandlungen mit den synthetischen Isomeren Isotretinoin und Etretinat. Beta-Caroten wird als Vitamin-A-Quelle angesehen; Beeinträchtigung der Nierenfunktion; Bestehende Hypervitaminose D; Hyperkalzämie; Hyperkalzurie; Eisen- und/oder Kupferstoffwechselstörungen. Inhaber der Zulassung: Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6–10, 1160 Wien. Verschreibungs-/Apothekenpflicht: rezeptfrei mit W11, W16, 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: November 2013



First to know

P. Stute

■ Ist das Mammakarzinomrisiko für alle Gestagene gleich?

Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013; 8: e78016.

Hintergrund

Die WHI zeigte für eine Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko, für eine reine Östrogen-therapie jedoch nicht [1]. Es ist unklar, ob der Negativeinfluss für alle Gestagentypen i. R. einer EPT gleichermaßen gilt. Die französische E3N-Studie beschrieb bisher als einzige nur für die Kombination von Östrogenen mit einem synthetischen Gestagen ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko, nicht aber für die Kombination mit Progesteron [2].

Zusammenfassung

Die populationsbasierte französische Fallkontrollstudie CECILE untersuchte bei 1555 postmenopausalen Frauen (n = 739 Fälle und n = 816 Kontrollen) den Einfluss verschiedener Hormonpräparate auf das Mammakarzinomrisiko. Nur eine > 4-jährige, derzeitige EPT war mit einem signifikant erhöhten Mammakarzinomrisiko verbunden (n = 73 Fälle und n = 56 Kontrollen, OR 1,55; 95%-CI: 1,02–2,36), nicht aber eine frühere EPT. Aus der Gruppe der > 4-jährigen, derzeitigen EPT-Anwenderinnen hatten n = 14 ein Kombinationspräparat mit mikronisiertem Progesteron (Kontrollen n = 17) und n = 55 eines mit einem synthetischen Gestagen (Kontrollen n = 34). Hierbei war nur die EPT mit einem synthetischen Gestagen signifikant mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko verbunden (OR 2,07; 95%-CI: 1,26–3,39), die EPT mit mikronisiertem Progesteron dagegen nicht (OR 0,79; 95%-CI: 0,37–1,71). Wenn eine EPT innerhalb eines Jahres nach der Menopause initiiert wurde, so war das Mammakarzinomrisiko höher, als wenn der EPT-Start mehr als ein Jahr nach der Menopause erfolgte. Die Autoren schlussfolgern, dass eine EPT mit mikronisiertem Progesteron das Brustkrebsrisiko nicht erhöht.

Kommentar

Auf den ersten Blick untermauert die retrospektive Fallkontrollstudie CECILE die Vermutung der prospektiven E3N-Studie, dass i. R. einer EPT Progesteron brustsicherer als ein synthetisches Gestagen ist. Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass (1) die Signifikanzberechnung auf kleinen Fallzahlen beruht, (2) die Prävalenz der etablierten Risikofaktoren für ein Mammakarzinom z. T. signifikant höher bei Fällen als bei Kontrollen war (z. B. benigne Brusterkrankung in der Eigenanamnese, Mammakarzinom bei erstgradig Verwandten) und (3) die Auswahl der Kontrollen auf der Verteilung des

sozioökonomischen Status innerhalb der Population des teilnehmenden Départements basierte, nicht aber auf der innerhalb der „Fälle“-Gruppe. Somit liefert die Studie zwar ein weiteres Indiz, jedoch keinen Beweis für die Brustfreundlichkeit von Progesteron i. R. einer EPT. Interessant ist jedoch die Betrachtung des „gap“ zwischen Menopause und HRT-Start, welcher eine der Hypothesen des reduzierten Mammakarzinoms unter konjugierten equinen Östrogenen in der WHI ist [3].

Literatur:

1. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68.
2. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated

- with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103–11.
3. Lewis-Wambi JS, Jordan VC. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? *Breast Cancer Res* 2009; 11: 206.

■ Androgene und Mammakarzinomrisiko

Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study. *Maturitas* 2013; 76: 342–9.

Hintergrund

Derzeit ist kein Androgenpräparat für die Frau zugelassen, jedoch werden Androgene weiterhin „off-label“ eingesetzt. Von großem Interesse sind die Langzeitriskien einer Androgen-therapie, v. a. der Einfluss auf die weibliche Brust. Bisherige Studien untersuchten Androgene meist in Kombination mit einer konventionellen HRT [1], deren Langzeiteinnahme mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden ist [2].

Zusammenfassung

Die sog. „Testosterone Implant Breast Cancer Prevention Study“ („Dayton Study“) ist eine 10-jährige prospektive Observationsstudie, welche die Mammakarzinominzidenz während einer individuell dosierten subkutanen Testosteron-therapie mit und ohne parallele Aromatase-Inhibitortherapie bei prä- und postmenopausalen Frauen untersucht, die keine systemische Östrogen- und/oder Gestagentherapie durchführen und Symptome eines relativen Androgenmangels aufweisen (vasomotorische Beschwerden, Schlafstörungen, affektive Störung, prämenstruelles Syndrom, sexuelle Funktionsstörung, Vergesslichkeit etc.). Implantate wurden im Mittel nach 96 Tagen erneuert. Teilnehmerinnen wurden wöchentlich telefonisch kontaktiert. In der aktuellen Publikation wurden die Ergebnisse der 5-Jahres-Interimsanalyse präsentiert (2008 bis Mammakarzinom-Erstdiagnose bzw. Tod bzw. 31. März 2013). Als Vergleich bzgl. Mammakarzinominzidenz dienen historische Kontrollen, altersspezifische „Surveillance Epidemiology and End Results“- (SEER) Daten und Frauen, die nur einmalig ein Testosteronimplantat erhielten

(n = 119). Für die Intention-to-treat- (ITT) Analyse standen 1268 prä-/perimenopausale (23 %) und postmenopausale (77 %) Hormonanwenderinnen mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren bei Therapiestart zur Verfügung. Das Follow-up betrug im Mittel $4,6 \pm 1,3$ Jahre seit erster Implantateinlage. Im März 2013 waren 674 Frauen derzeitige Hormonanwenderinnen, von denen 38 % nur Testosteron (mittlere Implantatdosis ca. 140 mg) und 62 % Testosteron (mittlere Implantatdosis 173 mg) kombiniert mit Anastrozol (4 mg oder 8 mg; 1:1) erhielten. Während des Beobachtungszeitraums wurden unter Therapie insgesamt 8 invasive Mammakarzinome neu diagnostiziert. Dies entspricht umgerechnet einer Inzidenz von 142 Fällen (ITT-Analyse) bzw. 73 Fällen (Per-protocol- [PP] Analyse) pro 100.000 Personenjahre. Die Mammakarzinominzidenz lag damit signifikant unter der der Kontrollen und der SEER-basiert kalkulierten Inzidenz. Die Wirksamkeit der Androgentherapie bzgl. der „Androgenmangelsymptome“ wurde nicht präsentiert. Als Nebenwirkungen traten eine leichte bis moderate Zunahme der Gesichtsbehaarung (92 %) und Akne (51 %) auf. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Therapie mit Testosteron mit/ohne Aromataseinhibitor das Risiko für ein Mammakarzinom bei prä- und postmenopausalen Frauen reduziert.

Kommentar

Die Idee der Behandlung von menopausalen Beschwerden mit Testosteron kombiniert mit einem Aromatasehemmer ist innovativ und mehr Wissen über den Einfluss einer alleinigen Testosterontherapie auf die weibliche Brust dringend er-

forderlich. Das Studiendesign ist jedoch aufgrund u. a. eines vorab nicht definierten Studienumfangs, unklarer Powerkalkulation, vager Einschlusskriterien (u. a. prä- und postmenopausale Frauen, viele verschiedene Symptome und kein z. B. validierter Fragebogen) sowie individuell festgelegter und im Studienverlauf veränderbarer Testosteron- und Anastrozoldosierungen diskussionsbedürftig. Bei der Beschreibung der neu diagnostizierten Mammakarzinome bleibt offen, ob die erkrankten Frauen eine Testosteron-Mono- oder -Kombinationstherapie erhielten. Auch wäre interessant zu wissen, inwiefern das eigentliche Ziel, nämlich die Reduktion akuter „hormonmangelbedingter“ Beschwerden, erreicht wurde und ob Blutungsstörungen auftraten.

Literatur:

1. Kotsopoulos J, Narod SA. Androgens and breast cancer. *Steroids* 2012; 77: 1–9.
2. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68.

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



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



GYNIAL
www.gynial.com

Die Fachkurzinformation
finden Sie auf Seite 38 und 39

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Die Sectionarbe am nichtschwangeren Uterus und in der Frühschwangerschaft

C. Brezinka

Bei einer Sectionate von bis zu 40 % werden viele Frauen, die eine weitere Schwangerschaft anstreben, eine Sectionnarbe haben. Mit dem Einsatz von Vaginal-Ultraschall und modernen, hochauflösenden Geräten lassen sich diese Narben meist sonographisch darstellen. Prognostisch wichtig ist die verbleibende Myometriumdicke im Narbenbereich, weiters die Distanz zwischen der Narbe und dem Fruchtsack in der Frühschwangerschaft. Je geringer diese Distanz, desto eher wird die Schwangerschaft in einer Fehlgeburt enden.

Mit Sectionraten von bis zu 40 % ist es mittlerweile so, dass fast jede zweite Zweitgebärende einen voroperierten Uterus hat und die Betreuung der „Schwangerschaft bei Zustand nach

Section“ längst zum Alltag in Ordinationen und Spitalsambulanzen geworden ist.

Dem Ultraschall kam dabei bisher eine eher marginale Rolle zu, inzwischen ist aber eine Reihe von Studien erschienen, die die Wichtigkeit des korrekten Erkennens und Beschreibens einer bestehenden Sectionarbe für die weitere Betreuung der Schwangerschaft und erst recht für die Geburt hervorhebt.

Sectionnarben sind am nichtschwangeren Uterus und auch in der Frühschwangerschaft nicht immer zweifelsfrei zu erkennen – vor allem bei rvfl-Uteri kann die genaue Lokalisation der Narbe mittels Sonographie Schwierigkeiten bereiten. Allerdings lassen sich Sectionnarben bei 85–90 % aller operierten Frauen im Ultraschall gut darstellen (Abb. 1).

Sobald man in Erfahrung gebracht hat, dass die Patientin eine Sectio hatte, sollte man bei der Vaginalultraschall-Untersuchung versuchen, diese zu finden und zu dokumentieren. Von der Arbeitsgruppe von Osama Naji und Tom Bourne im Imperial College London stammt eine simple und gut anwendbare

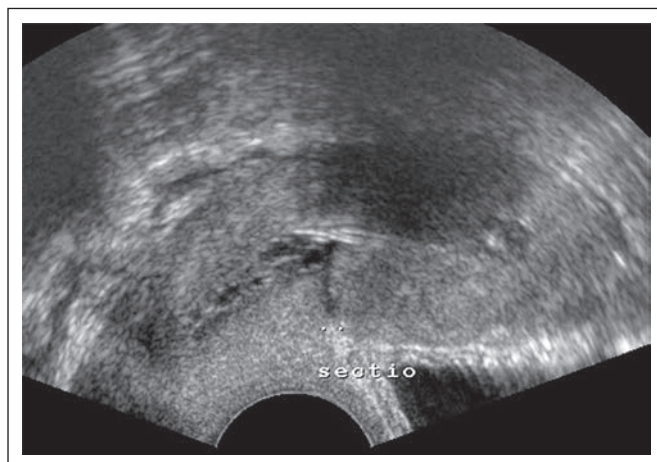


Abbildung 1: Sectionarbe am nichtschwangeren Uterus mit einer Mirena-Spirale.



Abbildung 2: Messstrecken der Sectionarbe am schwangeren und nichtschwangeren Uterus. Nach Naji [1]. **A:** Länge der Narbe von unten nach oben; **B:** Tiefe der Narbe; **C:** Breite der Narbe; **D:** „residual myometrial thickness“ (RMT; verbleibende Myometriumdicke).

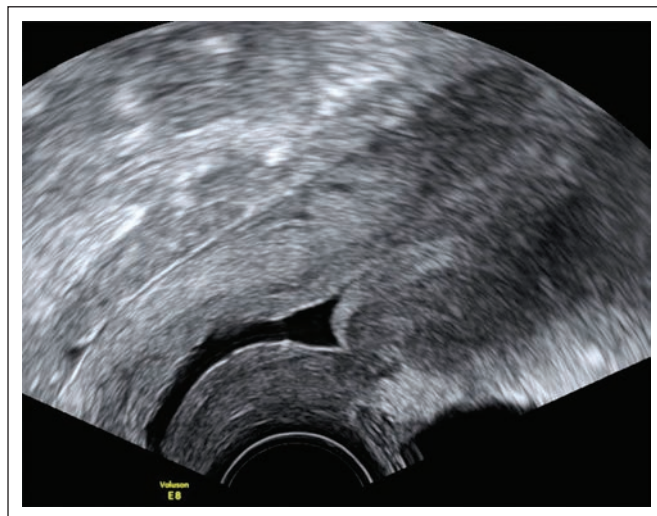


Abbildung 3: Eine spontane Serometra im Zervikalkanal und unteren Uterinsegment bei einer Patientin unter Gonadotropinstimulation lässt wie bei einer Flüssigkeitsinstillation die Sectionarbe besonders gut zur Geltung kommen. Es zeigt sich eine ausreichende „residual myometrial thickness“.

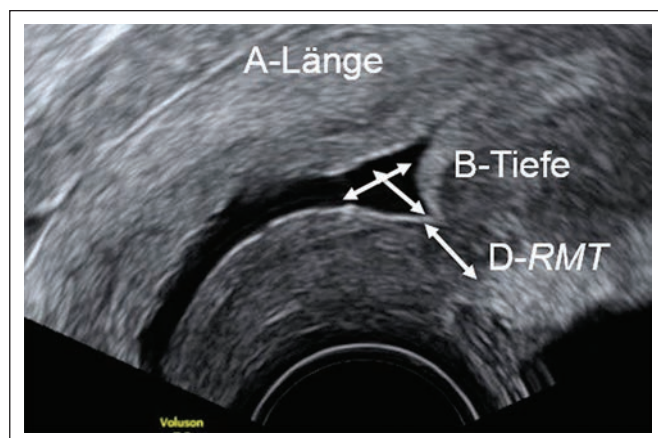


Abbildung 4: Vergrößerung von Abbildung 3: Die Messung der einzelnen Strecken gelingt nicht immer so deutlich, sollte aber dennoch dokumentiert werden.

Tabelle 1: Bei 170 Frauen, die in der Frühschwangerschaft die „early pregnancy unit“ aufsuchten, hatten jene, bei denen der Fruchtsack nahe der alten Sectionnarbe implantiert war, eine deutlich höhere Rate an Spontanaborten als jene, bei denen eine größere Distanz zwischen Fruchtsack und Sectionnarbe lag. Lag der Fruchtsack unmittelbar über der Sectionnarbe, war die Prognose fast aussichtslos: Nur eine von 8 Schwangerschaften erreichte das dritte Trimenon, es kam zu einer dramatischen Re-Section bei Placenta praevia und starker Blutung. Nur eine der 170 Schwangerschaften war direkt in der Sectionnarbe angesiedelt, diese musste im ersten Trimenon mit Methotrexat beendet werden (Die Prozentsätze beziehen sich jeweils auf die horizontalen Zahlen) [2].

	Vital N/%	Spontanabort N/%	Summe
„Weg von der Narbe“	110 (78 %)	31 (22 %)	141
„Nahe der Narbe“	9 (45 %)	11 (55 %)	20
„Über der Narbe“	1 (13 %)	7 (88 %)	8
Summe	120	49+1*	170

* Eine Schwangerschaft in der Sectionnarbe

Messmethode, bei der man die Narbe und das verbleibende Myometriumgewebe zunächst in allen 3 Dimensionen abmisst (Abb. 2–4). Dafür empfiehlt es sich, das Bild entsprechend zu vergrößern. Mit der Dokumentation der Narbe im nicht-schwangeren Zustand ist man gut auf eine eventuell folgende Schwangerschaft vorbereitet.

In der Frühschwangerschaft ist es in erster Linie wichtig, vom ersten Ultraschall an die Distanz zwischen Fruchtsack und Sectionnarbe zu dokumentieren und bei weiteren Untersuchungen zu kontrollieren! Es empfiehlt sich, dies auch in die Freitextfelder im Mutter-Kind-Pass einzutragen. Auch zur Klassifikation der Distanz zwischen Implantationsbereich des Fruchtsacks und Sectionnarbe gibt es eine leicht anwendbare Klassifikation von Naji und Bourne (Abb. 5).

■ Die Distanz des Fruchtsacks zur Sectionnarbe – ein wichtiges prognostisches Kriterium

Im Rahmen einer großen Studie wurden die Daten von über 300 Frauen gepoolt, die nach einer Sectio in einer vorherigen



Abbildung 6: Selbe Patientin wie in Abbildungen 3 und 4 – nun in der 7. SSW der Frühschwangerschaft. Der Bereich der Sectionnarbe ist wesentlich undeutlicher als in den vor der Schwangerschaft erstellten Abbildungen. Die lange Distanz zwischen dem Fruchtsack und der Sectionnarbe ist prognostisch günstig, was sich im weiteren Schwangerschaftsverlauf auch bestätigte.

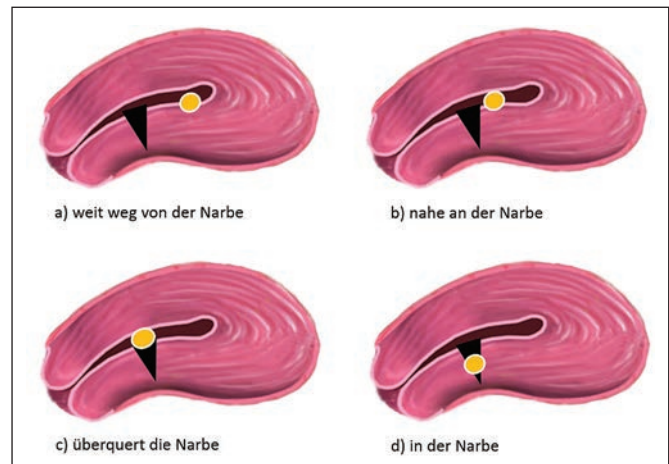


Abbildung 5: Klassifikation der Implantation des Fruchtsacks in Bezug zur Sectionnarbe, nach Naji [1].

Schwangerschaft in den ersten Wochen der nächsten Schwangerschaft in den Krankenhäusern des Imperial College London vorstellig und mit Vaginalultraschall untersucht wurden. Es wurde die Distanz zwischen dem Fruchtsack und der Sectionnarbe gemessen und durch den Erstuntersucher subjektiv bestimmt. Untersucht wurde die Inzidenz der Spontanaborte bis zur 12. SSW in Relation zu dieser Distanz. Das Ergebnis entsprach einer einfachen Faustregel: je näher der Fruchtsack an der Sectionnarbe, desto höher die Spontanabortrate (Tab. 1; Abb. 5–7). Das untere Uterinsegment ist an sich schon weniger gut versorgt, zusätzlich ist die Dezidualisierung in der Nähe des Narbenbereichs deutlich schlechter [2].

In den Studien von Naji et al. zeigte sich, dass der subjektive Eindruck des Untersuchers zur Distanz zwischen Sectionnarbe und Fruchtsack verlässlicher war als die in Millimetern gemessenen Strecken: Zu unterschiedlich sind die verschiedenen Uteri, zu dynamisch die Veränderungen während der Schwangerschaft [3]. Die mittlere Distanz bei den Fruchtsäcken, die als „weg von der Narbe“ klassifiziert worden waren, lag bei 30 mm, jene „nahe der Narbe“ betrug 15 mm [4, 5]. Interes-



Abbildung 7: Kurze Distanz zwischen Sectionnarbe und Fruchtsack.

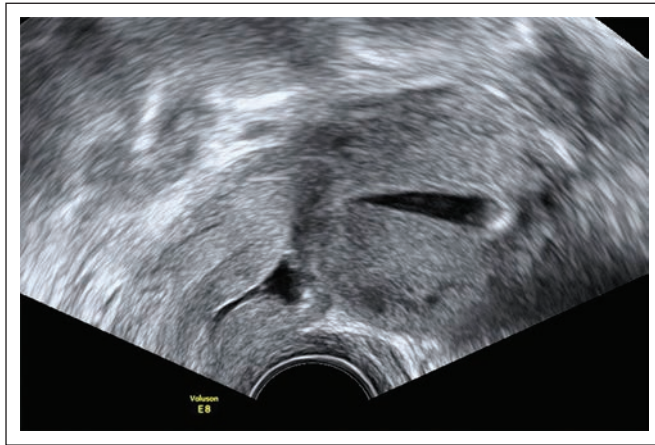


Abbildung 8: Darstellung der Sectionarbe bei Kontrastmitteldarstellung mit NaCl (HSU-Hysterocontrastsonographie [HSU]).

sant ist, dass die Plazentalokalisation bei Frauen nach Sectio deutlich anders ist als bei Frauen ohne voroperierten Uterus: Fundusplazenten sind bei Zustand nach Sectio signifikant seltener, Hinterwandplazenten signifikant häufiger [6].

■ Zusammenfassung

Mit den ständig steigenden Sectionraten wird der Uterus mit Zustand nach Sectio zum Alltagsbefund. Durch die immer besser werdende Qualität der Ultraschallgeräte ist es nun auch möglich, den Großteil der Sectionnarben sonographisch darzustellen. Wie bei vielen Dingen im Ultraschall ist auch dies für jeden von uns ein Lernprozess, wobei man sich zunächst angewöhnen muss, auf Dinge zu achten, an denen man bisher vorbeigesehen hat, und dabei auch Vergrößerungen und Bildausschnitte zu benutzen, die man bisher in diesem Bereich kaum brauchte. Besonders hilfreich kann die Hysterocontrastsonographie (HSU) sein, wobei mittels Instillation von NaCl die Sectionarbe meist sehr gut zur Darstellung gebracht werden kann (Abb. 8, 9).

Geburtshilfliche Probleme durch Sectionnarben in der Folgechwangerschaft sind zwar nicht besonders häufig, doch sie kommen vor und die Thematik verdient während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs bis zur Geburt erhöhte Beachtung [1]. Daher ist es wichtig, sich rechtzeitig, möglichst schon vor der neuen Schwangerschaft und dann vor allem in der Frühschwangerschaft, mit der Sectionarbe zu befassen und die sonographischen Befunde entsprechend zu dokumentieren. Es ist zu erwarten, dass die Sectionarbe genauso zum selbstverständlichen Messparameter wird wie die fetale Femurlänge.

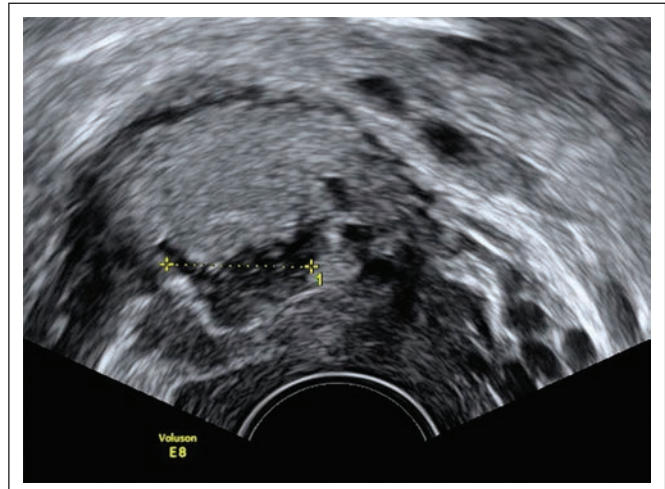


Abbildung 9: Darstellung der Breite der Narbe (16 mm) bei der HSU von Abbildung 8.

■ Anmerkung

Prof. Brezinka war Mitglied der MD(Res)/PhD-Kommission der Arbeit *Ultrasound Studies of Caesarean Section Scar in Pregnancy*, die von Osama Naji im September 2013 im Hammersmith Campus des Imperial College London erfolgreich verteidigt wurde.

Literatur:

1. Naji O, Wynants L, Smith A, et al. Predicting successful vaginal birth after Cesarean section using a model based on Cesarean scar features examined by transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 672–8.
2. Naji O, Wynants L, Smith A, et al. Does the presence of a Cesarean section scar affect implantation site and early pregnancy outcome in women attending an early pregnancy assessment unit? *Hum Reprod* 2013; 28: 1489–96.
3. Naji O, Daemen A, Smith A, et al. Changes in Cesarean section scar dimensions during pregnancy: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 556–62.
4. Naji O, Daemen A, Smith A, et al. Visibility and measurement of cesarean section scars in pregnancy: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 549–56.
5. Naji O, Abdallah Y, Bij De Vaate AJ, et al. Standardized approach for imaging and measuring Cesarean section scars using ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 252–9.
6. Naji O, Daemen A, Smith A, et al. Does the presence of a cesarean section scar influence the site of placental implantation and subsequent migration in future pregnancies: a prospective case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 557–61.

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

I c h f ü h l e m i c h s c h ö n !



Belara®
D a s C M A - O r i g i n a l

Kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva (KOK): zwischen Nutzen und Risikobewertung – Ethinyl-estradiol (EE)/Chlormadinonacetat (CMA) und Thromboserisiko

H. P. Zahradnik

KOK verhindern indikationsgerecht sehr sicher Schwangerschaften. Ihre Nutzen/Risiko-Bewertung unterliegt besonders strengen Kriterien, fällt insgesamt betrachtet aber sehr positiv aus. Eines der Risiken, über das gerade in letzter Zeit viel diskutiert wird, ist die VTE unter KOK. Bestimmte Analysen haben Gestagen-abhängig unterschiedliche Auftretens-Wahrscheinlichkeiten für VTE bei KOK erbracht, andere Auswertungen allerdings nicht.

Das VTE-Risiko bei Einnahme von EE/CMA ist sehr gering, wie die zusammenfassende Analyse aus 11 klinischen und 8 Nicht-Interventionsstudien bei über 400.000 Einnahmezyklen mit 33,51 Ereignissen/100.000 Frauen pro Jahr ergab. Alle verfügbaren Informationen zusammengefasst, besteht bezüglich des VTE-Risikos kein Unterschied zwischen CMA und LNG enthaltenden oder anderen KOK. Erhebliche Unterschiede kann man allerdings Gestagen-abhängig beim Zusatznutzen unterschiedlicher KOK erkennen. EE/CMA wirkt nachgewiesenermaßen gegen Akne und weitere durch eine Hyperandrogenämie bedingte Symptome, ebenso wie gegen andere zyklusabhängige Beschwerden, insbesondere Dysmenorrhö.

EE/CMA-KOK sind in Europa seit über 30 Jahren auf dem Markt. Ihre kontrazeptive Sicherheit bei geringer Nebenwirkungsrate ist bekannt. Der hohe Zusatznutzen dieser Kombination ist sicherlich mit verantwortlich für die hohe Akzeptanz (Compliance) und die weltweite Verbreitung.

Da KOK hochwirksame Medikamente sind, die vordergründig betrachtet nicht unbedingt zur Behandlung lebensbedrohlicher Zustände eingesetzt werden müssen, wird richtigerweise eine besonders strenge Nutzen/Risiko-Erhebung gefordert. Der Nutzen durch Verhinderung einer Schwangerschaft ist bedeutend und sollte immer wieder hervorgehoben werden. In Abhängigkeit von spezifischen Wirkungen bestimmter Gestagene kann noch ein bedeutender zusätzlicher Nutzen bei zyklischen Besonderheiten ausgenutzt werden. Demgegenüber stehen Risiken, die bei Betrachtung der absoluten Zahlen zwar sehr selten vorkommen und den Nutzen quantitativ betrachtet nie überwiegen, die aber im Bewusstsein der Öffentlichkeit, der veröffentlichten Meinung und teilweise auch der Institutionen gerade in letzter Zeit einen unverhältnismäßig hohen Stellenwert einnehmen. Besonders hervorzuheben in diesem Zusammenhang ist die venöse Thromboembolie (VTE), deren Auftretens-Wahrscheinlichkeit bei KOK mit unterschiedlichen Gestagenen bei widersprüchlichen Studien verschieden sein kann. Eine ausgezeichnete Analyse und objektive Bewertung dieser bemerkenswerten Bewusstseinsbildung wurde vor Kurzem von einem hochrangigen internationalen Gremium

vorgenommen und im Juli 2013 im *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* veröffentlicht [1]. Positiv anzumerken sind in diesem Zusammenhang die letzten Veröffentlichungen offizieller Gremien im deutschsprachigen Raum. Sie weisen zwar klar und unzweideutig auf das bekannte erhöhte Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) unter der Einnahme kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KOK) hin. Gleichzeitig machen sie aber auch deutlich, dass die Auftretens-Wahrscheinlichkeit der VTE unter allen niedrig dosierten KOK gering ist! Dies insbesondere im Vergleich zu einer Schwangerschaft. Hervorgehoben wird ferner, dass vermutlich KOK mit unterschiedlichen Gestagenen unterschiedliche Risiken aufweisen könnten, was aber noch weiter abgeklärt werden müsse. Ebenfalls wird betont, dass bei den meisten Frauen der Nutzen der Einnahme von KOK das Risiko überwiegt [2–4].

■ Kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva und VTE-Risiko

Risikofaktoren für die Entstehung von VTE sind vielfältig [5]. Das Alter spielt eine wesentliche Rolle: Vor dem 40. Lebensjahr beträgt das jährliche Risiko 1/10.000, mit 60–69 Jahren 1/1000 und > 80 1/100. Ferner sind Rauchen, Übergewicht, mit Thrombosen belastete Eigen- wie auch Familienanamnese, Varizen, Thrombophilie, aber auch andere, z. B. maligne Erkrankungen Risiken für thromboembolische Ereignisse. KOK und HRT sind Faktoren, die für ein ca. 2–4-fach erhöhtes Risiko für eine VTE verantwortlich sind, aber auch Raloxifen und Tamoxifen sind mit einem 3-fach erhöhten VTE-Risiko verbunden [5]. Immobilität, Langstreckenreisen und Hospitalisation sind bekannte Ursachen, die zu einer erhöhten Rate an VTE führen, weshalb in diesen Situationen auch konsequent eine Prävention durchgeführt werden sollte. Jüngste Erkenntnisse deuten aber auch darauf hin, dass die VTE-Ausgangsraten sich in letzter Zeit erhöht haben könnten. Ursachen hierfür könnten die verbesserte Diagnostik, ein besseres Meldesystem oder eine allgemeine Gewichtserhöhung sein [3]. Extrem schwer abschätzbar, aber sicherlich nicht von der Hand zu weisen, ist gerade in diesem spezifischen Zusammenhang zwischen VTE und KOK ein so genannter Noceboeffekt. Bei diesem Effekt können durch verbale Suggestion, durch mannigfache Informationen, aber auch durch unbegleitetes Lesen der Beipackzettel Nebenwirkungen ausgelöst oder verschlimmert werden, die doch deutlich ins Gewicht fallen, ohne dass dies immer offensichtlich würde. Dies muss übrigens bei jeglicher Form der Behandlung einkalkuliert werden [6]! Schwangerschaft, vor allem aber das Wochenbett, stellt ein 10-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer VTE dar.

Tabelle 1: Klassifikation der Gestagene nach biochemischen Gesichtspunkten mit Angaben über ihre Einteilung nach „Generationszugehörigkeit“. Dunkelgrün: unbenannte Generationszugehörigkeit; hellgrün: 1. Generation; blau: 2. Generation; orange: 3. Generation; rot: 4. Generation; andere: Gestagene nicht in KOK. In Anlehnung an R. Druckmann 2000 [7].

Progesteron-Derivate		Testosteron-Derivate		Spironolacton-Derivat
17-OH-Progesteron-Derivate	19-Norprogesteron-Derivate	19-Nortestosteron-Derivate		
Pregnan	Nor-Pregnan	Estran	Gonan	17 α -Spironolacton
Hydroxyprogesteroncaproat	Nomegestrolacetat	Lynestrenol	Norgestrel	Drospirenon
Hydroxyprogesteronheptenoat	Demegeston	Levonorgestrel	Desogestrel	
Gestonoroncaproat	Promegeston	Norethisteron	Gestoden	
Chlormadinonacetat	Nestoron	Norethisteronacetat	Norgestim	
Medrogeston	Trimegeston	Ethinodioldiacetat		
Medroxyprogesteronacetat		Norgestrienon		
Cyproteronacetat		Dienogest		

Wie bereits erwähnt, werden unterschiedliche Gestagene mit unterschiedlich hohen Risiken für eine VTE in Verbindung gebracht. Nach chemisch/biochemischen Gesichtspunkten unterscheidet man zwischen 19-Nortestosteron-Derivaten, die durch eine gute bis sehr gute gestagene Wirkung charakterisiert sind. In höheren Dosen können sie allerdings gering androgen wirken. Eine Ausnahme bilden Dienogest, das antiandrogen wirkt, sowie 19-Norprogesteron-Derivate, die gute gestagene Wirkungen aufweisen. Eine weitere Gruppe bilden die 17-Hydroxyprogesteron-Derivate mit guter gestagener Aktivität und bedeutender antiandrogener Wirkung bei geringer bis sehr geringer glukokortikoider Wirkung. Drospirenon ist ein Derivat des 17 α -Spironolacton mit guter gestagener, geringer antiandrogener und messbarer mineralokortikoider Wirkung. Ferner teilt man die Gestagene auch nach rein historischen Gesichtspunkten noch in unterschiedliche Generationen ein, die mit chemisch/biochemischen Parametern nichts zu tun haben, aber im Zusammenhang mit der VTE ständig genannt werden.

■ Klassifikation der Gestagene (Tab. 1)

Gestagene der 1. Generation sind teilweise nicht mehr zugelassene Präparate aus der Reihe der 19-Nortestosteron-Derivate mit der angeblich niedrigsten Rate an VTE. Aus der gleichen Reihe stammen aber auch die Gestagene der 2. Generation, mit dem Hauptvertreter Levonorgestrel (LNG), dessen Rate an VTE genauso niedrig sein soll wie die der Gestagene der 1. Generation und heutzutage als Richtschnur für die erstrebenswerte Größenordnung von VTE unter KOK gilt. In die gleiche chemisch/biochemische Reihe gehören aber auch die Gestagene der 3. Generation, die als Nachfolger der 2.-Generations-Gestagene zur Vermeidung gewisser androgener Partialwirkungen, aber auch zur Verringerung kardiovaskulärer Risiken eingeführt wurden. In bestimmten Studien weisen sie allerdings ein höheres VTE-Risiko auf, wobei die Gründe hierfür vielfältig sind [8–12]. In anderen Studien sind solche Unterschiede nicht beobachtet worden [13–16]. Das 17 α -Spironolacton-Derivat Drospirenon wird als 4. Generation eingestuft und ist in angreifbaren epidemiologischen Studien mit einer erhöhten Rate an VTE vergesellschaftet [17], weist in

anderen methodologisch hervorragenden Untersuchungen aber eine mit anderen Gestagenen absolut vergleichbare Größenordnung von VTE auf [16]. Dies unterstreichen auch die im August 2013 online erschienenen Ergebnisse einer deutschen Untersuchung in gynäkologischen Praxen, die keinerlei signifikante Unterschiede der VTE-Inzidenzen im ersten Jahr nach Verschreibung der gängigsten KOK ergab [18]. Die 17-Hydroxyprogesteron-Derivate wie zum Beispiel Chlormadinonacetat (CMA) oder Cyproteronacetat (CPA) müssten eigentlich historisch betrachtet in die 1. oder 2. Gestagen-Generation eingeordnet werden, werden aber immer wieder wenig konsequent gesondert betrachtet und teilweise sogar fälschlicherweise als neue Gestagene bezeichnet. Beispielsweise ist CMA in KOK schon seit über 30 Jahren auf dem Markt. Die Wertigkeit der Einteilung nach Generationen ist somit eher infrage zu stellen.

■ VTE-Risiko unter Chlormadinonacetat

CMA ist in einer Dosis von 2 mg/Tag in den KOK Belara® und Balanca® (21 Tage 30 μ g EE + CMA/7 Tage Pause) enthalten. Die kontrazeptive Effektivität von Belara® war bei typischer Einnahme in einer Phase-III-Studie mit einem Pearl-Index von 0,698 [19] und in einer nicht-interventionellen Post-Marketing-Studie mit 0,34 hervorragend [20] bei sehr geringer Nebenwirkungsrate [21]. Ferner ist mit der Einnahme dieses KOK ein beachtlicher Zusatznutzen zu erreichen, wie z. B. eine Verbesserung der Haut und der Haarqualität durch eine vielfach nachgewiesene antiandrogene Wirkung von EE/CMA [22–25], eine deutliche Verbesserung der zyklischen Stimmungsschwankungen [26, 27] und eine eindrucksvolle Reduktion der Schmerzen bei Dysmenorrhö [19, 28–31].

EE/CMA wurde im Hinblick auf ihr Thromboembolie-Risiko intensiv untersucht. Bei Abklärung des hämostatischen Systems wurde wie bei allen Pillen eine Verschiebung in Richtung vermehrte Koagulation und Fibrinolyse beobachtet. Dies erhärtet die These, dass bei prädisponierten Frauen ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko besteht. Nach 6 Monaten EE/CMA-Einnahme entsprachen, wie auch bei den Vergleichspräparaten, alle Labor-Surrogatparameter wieder dem Norm-

bereich [32–34]. In einer Studie mit alleiniger CMA-Anwendung ohne EE konnte sogar bei Hochrisikopatientinnen nach einer VTE keinerlei erhöhte VTE-Rate gesehen werden [35].

Im Rahmen einer Untersuchung durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA wurden die gepoolten neuesten Daten aller 11 klinischen und 8 nicht-interventionellen Studien analysiert. Sie zeigen im Vergleich zu den aus der Literatur erhältlichen Informationen über LNG enthaltende Pillen, dass die Rate an VTE mit 33,51/100.000 Frauen pro Jahr unter Belara® vergleichbar zu identisch dosierten LNG-Präparaten ist. Bei jüngeren Frauen scheint ein Trend zu einer höheren VTE-Rate zu bestehen im Vergleich zu über 18-Jährigen. Dies ist nicht verwunderlich, da unter 18 Jahren sicherlich häufiger Pillen-anfängerinnen zu verzeichnen sind und da bei der bekannten antiandrogenen Wirkung von Belara® sicherlich häufiger junge Frauen mit z. B. Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) oder sogar einem Metabolischen Syndrom dieses Präparat bevorzugen. Beides sind auch bekannte Risikofaktoren für eine erhöhte VTE-Rate [36]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei praktisch allen Pillen, insbesondere mit Drospirenon- und LNG-haltigen Präparaten, war auch mit EE/CMA die Rate an VTE bei Pillen-Anfängerinnen höher als bei Frauen, die von einer anderen Pille zu EE/CMA gewechselt sind [26, 37].

Aufgrund der neuesten Veröffentlichung der der EMA zur Verfügung stehenden Daten über KOK mit Gestagenen der so genannten 2. Generation wird die Rate an VTE mit 50–70/100.000 Frauen pro Jahr angegeben [38]. Dieser Wert ist für CMA-haltige Präparate keineswegs höher; man muss allerdings bedenken, dass die Frage des VTE-Risikos bei der Mehrzahl der Studien nicht unbedingt als primärer Endpunkt bei der Studienplanung bestand.

■ Antiandrogenizität und VTE-Risiko

Vor ca. 10 Jahren wurde aufgrund von Literaturanalysen postuliert, dass die Erhöhung des „Sexualhormon-bindenden Globulin“- (SHBG) Spiegels durch bestimmte, vor allem antiandrogen wirkende KOK für ein erhöhtes Risiko für VTE verantwortlich gemacht werden könnte [39]. Die Interpretation der Ergebnisse durch diese Autoren war sehr zurückhaltend und sie betonten, dass SHBG ein Surrogatparameter ist, von dem aus nur Analogieschlüsse gezogen werden können. Große und umfangreiche Analysen relativierten das Postulat, dass antiandrogen wirksame Gestagene, die ja am stärksten den SHBG-Spiegel erhöhen, wegen des erhöhten SHBG mit einem vermehrten VTE-Risiko verbunden wären. Sie ließen erkennen, dass die Indikationen, die der Verschreibung von z. B. EE/Cyproteronacetat- (CPA) Präparaten zugrunde lagen, nämlich Akne, Hirsutismus etc., für die erhöhte VTE-Rate verantwortlich zu machen sind [40]. Konsequenterweise hat die Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase im *Journal of Thrombosis and Haemostasis* auch ausgeführt, dass erhöhte SHBG-Spiegel zwar mit einem erhöhten Risiko für VTE assoziiert sein können, dies aber durch ein bestimmtes „Confounding“ erklärt werden muss. Die Relativität der Aussagekraft der SHBG-Spiegel im Zusammenhang mit VTE wird auch durch folgende Ergebnisse unterstrichen.

Die SHBG-Spiegel werden durch SNP („single-nucleotide polymorphism“) im SHBG-Gen beeinflusst, die Rate an VTE aber nicht. Ferner waren die SHBG-Spiegel in den Kontrollen nicht mit einer APC- (aktiviertes Protein C) Resistenz korreliert [41]. Damit ist klar, dass erhöhte SHBG-Spiegel nicht kausal für eine erhöhte Rate an VTE verantwortlich sind, aber als Marker auch für KOK benutzt werden könnten [42]. Speziell was CMA anbetrifft, konnte in der ESTHER-Studie gezeigt werden, dass Pregnan-Gestagene ebenso wie transdermale Applikationen eine Odds Ratio (OR) von 0,9 für das VTE-Risiko aufweisen, im Gegensatz zu Norpregnan-Gestagenen, die eine OR von 3,9 zeigen [43]. Man darf betonen, dass CMA ein Progesteron-Derivat ist, das zur Pregnan-Gruppe gehört.

Ein weiteres Argument, das für die relative Unbedenklichkeit der Anwendung von CMA-haltigen KOK im Hinblick auf kardiovaskuläre Risiken spricht, soll nicht unerwähnt bleiben: In einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen EE/CMA und EE/LNG wurden Frauen über 6 Monate bezüglich kardiovaskulärer Parameter engmaschig kontrolliert. Gemessen wurden: systolischer bzw. diastolischer Blutdruck, aber auch ultrasonographische Werte, die Aufschluss über die endotheliale Funktion geben, wie flussvermittelte arterielle Dilatation (FMD) in der Arteria brachialis, Intima-media-Dicke (IMD) und Steifheit der Arteria carotis. Es zeigte sich, dass es unter EE/CMA zu einer signifikanten Reduktion des diastolischen Blutdrucks kam, sowohl relativ zum Ausgangswert als auch im Vergleich zu EE/LNG. Probandinnen, die EE/LNG-KOK nahmen, wiesen eine signifikant gesteigerte IMD und eine signifikante Reduktion der FMD auf. Die FMD-Reduktion war 3× ausgeprägter als bei den Probandinnen, die EE/CMA bekamen. Im Vergleich zu den Ausgangswerten war die FMD unter EE/LNG sogar 7,5× ausgeprägter. Diese Ergebnisse zeigen, dass arterielle/endotheliale Parameter, die bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen eine Rolle spielen, unter der Einnahme von EE/CMA wenn überhaupt deutlich weniger beeinflusst werden als unter EE/LNG [44]. Zu bedenken ist allerdings, dass viele der genannten Informationen auf der Messung von Surrogatparametern bzw. der Festlegung von Surrogatendpunkten beruhen. Genau dies ist aber für nationale und internationale Behörden zulassungsrelevant, aber keineswegs mit den vom Arzt geforderten und den Patienten erwarteten Behandlungsstandards gleichzusetzen. Die Vorstellungen und Entscheidungen von Behörden decken sich somit nicht immer mit dem, was Patienten und Ärzte berechtigterweise von Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie erwarten [45, 46]! Eine emotionslose und ausschließlich patientenorientierte Abgleichung der Meinungen ist angebracht und überfällig.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass alle KOK das hämostatische System so beeinflussen, dass prokoagulatorische und fibrinolytische Aktivitäten vor allem in der Anfangsphase ansteigen, dann allerdings wieder in den Normbereich zurückkehren. Dementsprechend ist bei vorgegebener Prädisposition das Risiko für VTE erhöht. Weder Surrogatparameter zur Gerinnung noch die Ergebnisse klinischer oder Beobachtungsstudien deuten auf unterschiedliche Risiken für das Auftreten einer VTE bei unterschiedlichen KOK hin, insbesondere ist zwischen CMA- und LNG-haltigen KOK keinerlei Unterschied zu erkennen.

Literatur:

1. Bitzer J, Amy JJ, Beerhuizen R, et al. Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. J Fam Plann Reprod Health Care 2013; 39: 156–9.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Wichtige Mitteilung (sog. Rote-Hand-Brief). 30. Januar 2014.
3. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Mitteilung über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit. 31. Januar 2014.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Drug Safety Mail/04 – 2014. 31. Januar 2014.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>
6. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. JAMA 2012; 307: 567–8.
7. Druckmann R. Individuelle Hormonsubstitution: die Rolle der Gestagene. Journal für Menopause 2002; 9 (Sonderheft 2): 4–5.
8. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. BMJ 2011; 343: d6423.
9. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen doses and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009; 339: b2921.
10. Gronich N, Lavi I, Rennett G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. CMAJ 2011; 183: E1319–25.
11. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011; 342: d2139.
12. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011; 342: d2151.
13. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007; 75: 344–54.
14. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. Obstet Gynecol 2007; 110: 587–93.
15. Dinger J, Shapiro S. Combined oral contraceptives, venous thromboembolism, and the problem of interpreting large but incomplete datasets. J Fam Plann Reprod Health Care 2012; 38: 2–6.
16. Dinger J, Assmann A, Möhner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. J Fam Plann Reprod Health Care 2010; 36: 123–9.
17. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339: b2890.
18. Ziller M, Ziller V, Haas G, et al. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. Arch Gynecol Obstet 2014; 289: 413–9.
19. Zahradnik HP, Goldberg J, Andreas JO. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara. Contraception 1998; 57: 103–9.
20. Schramm GA, Schrag G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. Contraception 2011; 84: 390–401.
21. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. Contraception 2003; 67: 305–12.
22. Térouanne B, Paris F, Servant N, et al. Evidence that chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line. Mol Cell Endocrinol 2002; 198: 143–7.
23. Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, et al. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Contraception 2009; 80: 25–33.
24. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, et al. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). Dermatology 2001; 203: 38–44.
25. Kersch R, Reuther T, Krueger N, et al. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 601–8.
26. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. Contraception 2007; 76: 84–90.
27. Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, et al. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. Contraception 2009; 80: 53–62.
28. Bock K, Heskamp ML, Schramm G. Influence of chlormadinone acetate on dysmenorrhea and other cycle-related complaints. Gynecol 2008; 8: 219–25.
29. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, et al. Non-contraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. Contraception 2007; 76: 342–7.
30. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. Contraception 2010; 81: 185–96.
31. Hanjalic-Beck A, Schäfer WR, Deppert WR, et al. Chlormadinone acetate suppresses prostaglandin biosynthesis in human endometrial explants. Fertil Steril 2012; 98: 1017–22.
32. Winkler UH. Hemostatic effects of third- and second-generation oral contraceptives: absence of a causal mechanism for a difference in risk of venous thromboembolism. Contraception 2000; 62 (2 Suppl): 11S–20S; discussion 37S–38S.
33. Winkler UH, Daume E, Sudik R, et al. A comparative study of the hemostatic effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 µg ethinylestradiol and either 2 mg chlormadinone acetate or 150 µg desogestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care 1999; 4: 145–54.
34. Winkler UH, Röhm P, Höschel K. An open-label, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol/2 mg chlormadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables. Contraception 2010; 81: 391–400.
35. Conrad J, Plu-Bureau G, Bahi N, et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. Contraception 2004; 70: 437–41.
36. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, et al. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3794–803.
37. Rabe T (Hrsg). Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie. Heidelberg, 2012.
38. EMA/607314/2013. PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. 11. October 2013. <http://www.ema.europa.eu>
39. Odland V, Milsom I, Persson I, et al. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 482–90.
40. Seaman HE, de Vries CS, Farmer RD, et al. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol (Dianette): observational studies using the UK General Practice Research Database. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13: 427–36.
41. Stegeman BH, Helmerhorst FM, Vos HL, et al. Sex hormone-binding globulin levels are not causally related to venous thrombosis risk in women not using hormonal contraceptives. J Thromb Haemost 2012; 10: 2061–7.
42. Stegeman BH, Raps M, Helmerhorst FM, et al. Effect of ethinylestradiol dose and progestagen in combined oral contraceptives on plasma sex hormone-binding globulin levels in premenopausal women. J Thromb Haemost 2013; 11: 203–5.
43. Canonico 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 progestagens: the ESTHER study. Circulation 2007; 115: 840–5.
44. Franceschini SA, Vieira CS, Martins WP, et al. Effects of combined oral contraceptives containing levonorgestrel or chlormadinone on the endothelium. Contraception 2013; 87: 766–72.
45. Meyer FP. Surrogate sind meistens nicht therapierelevant – aktuelles Beispiel: Rosuvastatin. Arzneiverordnung in der Praxis 2012; 39: 51–3.
46. Ulsenheimer K. Leitlinien und medizinischer Standard: Stellungnahme aus juristischer Sicht. Internist prax 2011; 51: 481–3.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans Peter Zahradnik

E-Mail: euhp.zahradnik@t-online.de

Prof. Dr. med. Hans Peter Zahradnik

Geb. 1943, graduierte 1969 an der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg im Breisgau. Er spezialisierte sich in Gynäkologie und Geburtshilfe und habilitierte 1978 zum Thema „Prostaglandine im Blut und Fruchtwasser des Menschen: Ihre Bedeutung bei der Kontraktion des Uterus“. Von 1999 bis zu seiner Emeritierung war er ärztlicher Direktor der Klinik für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitäts-Frauenklinik, Freiburg. Prof. Zahradnik veröffentlichte mehr als 250 wissenschaftliche Arbeiten in nationalen und internationalen begutachteten Zeitschriften, vor allem zu den Schwerpunkten „Physiologie der uterinen Kontraktilität“ und „Eicosanoide in Gynäkologie und Geburtshilfe“. Zudem ist er als Gutachter für zahlreiche nationale und internationale Fachzeitschriften sowie für die Europäische Arzneimittelbehörde tätig.



Elevit® Plus Filmtabletten

Die neuen Elevit® Plus Filmtabletten beugen dem Risiko eines Neuralrohrdefekts (NRD) vor!

Neuralrohrdefekt (NRD)

Das Neuralrohr ist die erste Entwicklungsstufe des zentralen Nervensystems. Es entsteht dadurch, dass sich das Ektoderm des Embryos an der Rückenseite (Neuralplatte) nach innen einwölbt. Aus dem Neuralrohr entwickeln sich später das Rückenmark und das Gehirn.

Beim Menschen erfolgt die Ausbildung des Neuralrohrs zwischen dem 19. und 28. Tag der Entwicklung. Störungen dieser Ausbildung, z. B. durch Mangel an Folsäure, können zu Neuralrohrdefekten (Anenzephalie; Abb. 1, oder Spina bifida; Abb. 2) führen.

Optimale Versorgung mit Mikronährstoffen bereits ab Kinderwunsch

Da der Embryo zu Beginn der Schwangerschaft besonders sensibel ist, sollte man sich bereits vor Absetzen der Pille klar darüber sein, dass ein gesunder Lebensstil und eine vollwertige Ernährung den optimalen Start für den Familienzuwachs darstellen. Rauchen und Alkohol sollten eingestellt, Stress vermieden und dafür aber reichlich Bewegung an der frischen Luft gemacht werden.

Da der Bedarf vieler Vitamine und Mineralstoffe – im Besonderen Folsäure – während der Schwangerschaft erhöht ist und die Speicher oft leer sind (z. B. durch Rauchen, unausgewogene Ernährung etc.), ist es ratsam, bereits vor dem Absetzen der Pille mit der Einnahme eines Multivitaminpräparates, das speziell auf den Bedarf in der Schwangerschaft angepasst ist, zu beginnen.

Metafolin® – Die besondere Folsäure
Folsäure (Vitamin B₉) spielt eine besonders wichtige Rolle bei der Entwicklung des Nervensystems. Allerdings hat natürliche Folsäure eine schlechte Bioverfügbarkeit, somit ist es schwer, eine ausreichende Menge von diesem Vitamin aufzunehmen. Im Gegensatz zur natürlichen Folsäure wird synthetische Folsäure zu annähernd 100 % resorbiert und steht so dem Körper voll zur Verfügung.

Um ihre Funktion zu erfüllen, muss die synthetische Folsäure jedoch noch in ihre bioaktive Form überführt werden. Das findet durch einen mehrstufigen Prozess in Dünndarm und Leber statt. Viele Menschen können die letzte Stufe der Umwandlung aufgrund einer Punktmutation nicht vollziehen und können daher zugeführte Folsäure und Folate nur unzureichend verwerten.

Metafolin® ist die bereits umgewandelte Form der Folsäure und unterstützt so die

Folsäure-Versorgung auch bei diesen Menschen.

Durch die Kombination aus Folat und Metafolin® im neuen Elevit® Plus wird bereits nach 4 Wochen ein Folsäurespiegel im Blut erreicht, der ausreichend ist, um der Entwicklung von Neuralrohrdefekten entgegenzuwirken. Elevit® Plus sollte daher bereits ab Kinderwunsch eingenommen werden, damit in der sensiblen Zeit der Embryonalentwicklung die Folspeicher aufgefüllt sind.

Das neue Elevit® Plus – mit Jod, Selen und Metafolin®

Die neuen, um 25 % kleineren Filmtabletten basieren auf einer klinisch getesteten Formulierung, die hilft, sowohl das Auftreten von Neuralrohrdefekten als auch von anderen angeborenen Fehlbildungen zu reduzieren [1]. Elevit® Plus deckt bei täglicher Einnahme den erhöhten Bedarf an Mikronährstoffen ab dem Kinderwunsch, über die Schwangerschaft und bis zum Ende der Stillzeit ab.

Literatur:

1. Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs 2000 Nov-Dec; 2 (6): 437–49.

Weitere Informationen:

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Marianne Howegger

A-1160 Wien, Herbststraße 6–10

E-Mail: marianne.howegger@bayer.com

Fachkurzinformation siehe Seite 19



Abbildung 1: Anenzephalie: Fehlbildung von Gehirn und Schädeldecke, entsteht vor dem 21. Tag der Schwangerschaft.

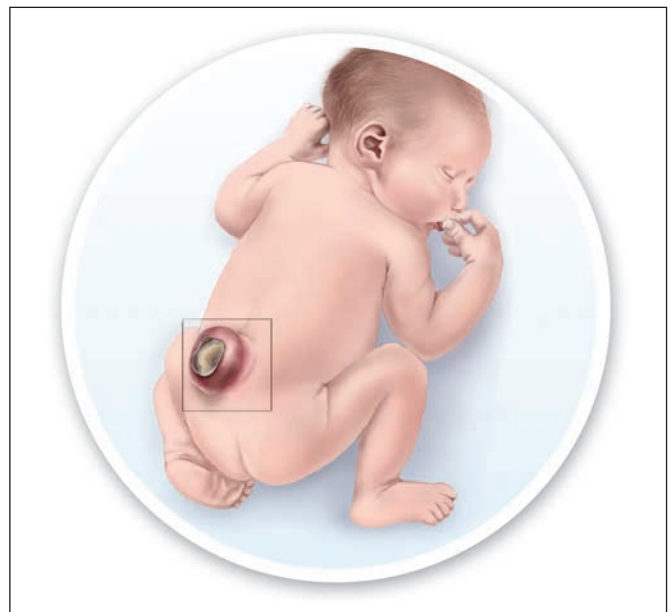


Abbildung 2: Spina bifida: Verschlussstörung der Wirbelsäule, entsteht vor dem 28. Tag der Schwangerschaft.

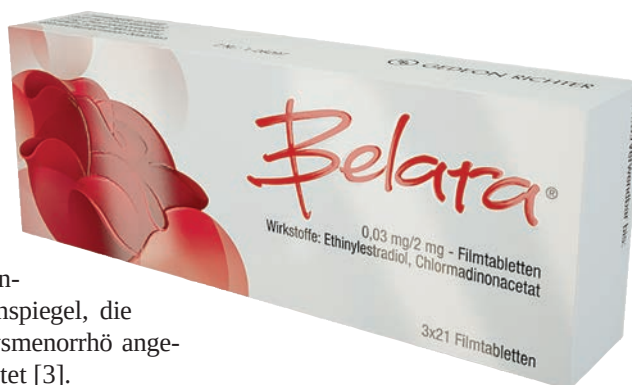
Orale Kontrazeption: 15 Jahre Belara® weltweit

Seit nunmehr 15 Jahren wird die Kombination Chlormadinonacetat (CMA) 2 mg/Ethinylestradiol 0,03 mg bei über 8 Millionen Frauen weltweit erfolgreich und zuverlässig in der Verhütung eingesetzt. Die Kontrazeption mit CMA wird nach wie vor mit vielfältigen Vorteilen für die Anwenderin in Verbindung gebracht.

Vorteile von CMA

Insbesondere wegen seiner antiandrogenen Wirkung ist CMA bei Patientinnen mit Kontrazeptionswunsch und gleichzeitiger hyperandrogener Symptomatik sowie anderen hormonell bedingten Leiden (Haut- und Haarprobleme, Zyklusunregelmäßigkeiten, Dysmenorrhö, Zwischenblutungen) das Gestagen der Wahl. Die Experten sind sich einig: Als direktes Progesteronderivat zeigt CMA positive Effekte auf androgenbedingte Haut- und Haarprobleme [1]. „Hormonale Kontrazeptiva mit CMA bieten exzellente kosmetische und dermatologische Vorteile, wodurch es zu einer Verbesserung des psychosozialen Wohlbefindens kommen kann“, so Prof. Martina Kerscher, Leiterin des Studiengangs Kosmetikwissenschaften, Universität Hamburg [2]. CMA erweist sich

auch bei der Linderung von dysmenorrhöischen Beschwerden effektiv: Über die reduzierte Proliferation des Endometriums hinaus wurde durch CMA in aktuellen In-vitro-Studien eine Senkung der Prostaglandinspiegel, die als Ursache für die Dysmenorrhö angesehen werden, beobachtet [3].



Risikoprofil hinsichtlich VTE-Inzidenz

Neben einer sicheren Verhütung und guten Verträglichkeit gab es seit der Zulassungserteilung keinerlei Hinweise auf ein höheres VTE-Risiko (venöse Thromboembolie) gegenüber anderen kombinierten oralen Kontrazeptiva [4]. Priv.-Doz. Ulrich Winkler, Chefarzt der Frauenklinik am Klinikum Wetzlar, konkretisiert: „Die derzeit vorliegenden Daten aus klinischen Studien, nichtinterventionellen Studien und der Auswertung der Arzneimittelsicherheitsdatenbanken weisen bei CMA eine geringere VTE-Inzidenz als bei Levonorgestrel auf“ [1]. Zur Bestätigung des niedrigen VTE-Risikos wird Gedeon Richter – Anbieter der CMA-Originale Belara® und Balanca® – eine Vergleichsstudie (CMA/0,03 mg EE zu LNG/0,03 mg EE) initiieren. Die Studienergebnisse sind Ende 2018 zu erwarten.

Literatur:

1. CASE 2013 (CMA Autumn Scientific Expert-Meeting), 8. November 2013, Frankfurt. Unterstützt von der Gedeon Richter GmbH.
2. Kerscher M, Reuther T, Krueger N, et al. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 601–8.
3. Hanijalic-Beck A, Schäfer WR, Deppert WR, et al. Chlormadinone acetate suppresses prostaglandin biosynthesis in human endometrial explants. Fertil Steril 2012; 98: 1017–22.
4. Rabe T, Luxembourg B, Ludwig M, et al. Contraception and Thrombophilia – A statement from the German Society of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF e. V.) and the Professional Association of the German Gynaecologists (BVF e. V.). J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (Sonderheft 1): 178–218.

Weitere Informationen:

Gedeon Richter Austria GmbH

Dr. Mark Pfeiffer

A-1030 Wien, Hainburgerstraße 20

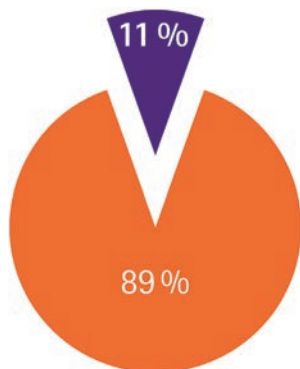
E-Mail: mark.pfeiffer@gedeonrichter.eu

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 25:

BELARA 0,03 mg/2 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat. Sonstige Bestandteile: 69,5 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Magnesiumstearat; Tablettenhülle: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Propylenglycol, Talkum, Titandioxid (E171), rotes Eisenoxid (E172). Anwendungsgebiete: Hormonale Kontrazeption. Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht eingenommen werden, wenn die im Folgenden beschriebenen Erkrankungen bestehen. Die Einnahme von Belara muss unverzüglich beendet werden, wenn eine dieser Umstände während der Einnahme auftritt: Bestehende oder vorausgegangene arterielle oder venöse Thrombosen, z. B. Thrombose der tiefen Venen, Lungenembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall; Vorstadien oder erste Anzeichen einer Thrombose, Thrombophlebitis oder Symptome einer Embolie, zum Beispiel eine transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris; geplante Operationen (mindestens 4 Wochen vorher) und während des Zeitraums einer Ruhigstellung, zum Beispiel nach Unfällen (z. B. bei Gipsverband nach Unfällen); Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; entgleister Diabetes mellitus; unkontrollierte Hypertonie oder eine signifikante Blutdruckerhöhung (ständige Werte über 140/90 mm Hg); angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipinantikörper, Lupusantikoagulans); Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; generalisierter Pruritus und Cholestase insbesondere während einer vorangegangenen Schwangerschaft oder Östrogen-therapie; Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Störungen der Gallesekretion; vorangegangene oder bestehende Lebertumoren; starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdominale Blutungen (siehe Abschnitt 4.8); erstmaliges oder erneutes Auftreten von Porphyr (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyr); bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumoren; schwere Fettstoffwechselstörungen; vorausgegangene oder bestehende Pankreatitis verbunden mit schwerer Hypertriglyzeridämie; erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte (sog. Migraine accompagnée); akute sensorische Ausfälle, z. B. Seh- oder Hörstörungen; motorische Störungen (insbesondere Paresen); Zunahme epileptischer Anfälle; schwere Depressionen; Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften; ungeklärte Amenorrhoe; Endometriumhyperplasie; ungeklärte Genitalblutungen; Überempfindlichkeit gegen Chlormadinonacetat, Ethinylestradiol oder einen der sonstigen Bestandteile. Ein schwerwiegender Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose können eine Gegenanzeige darstellen (siehe Abschnitt 4.4). Inhaber der Zulassung: Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19–21, 1103 Budapest, Ungarn. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC-Code: G03AA. 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: Mai 2013

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.

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

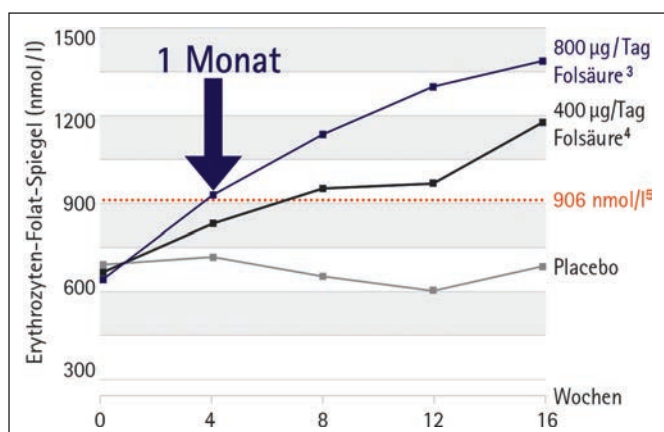


Abbildung 1: Ein präventiv wirksamer Folsäure-Spiegel wird erst nach einem Monat erreicht. Mod. nach [4].

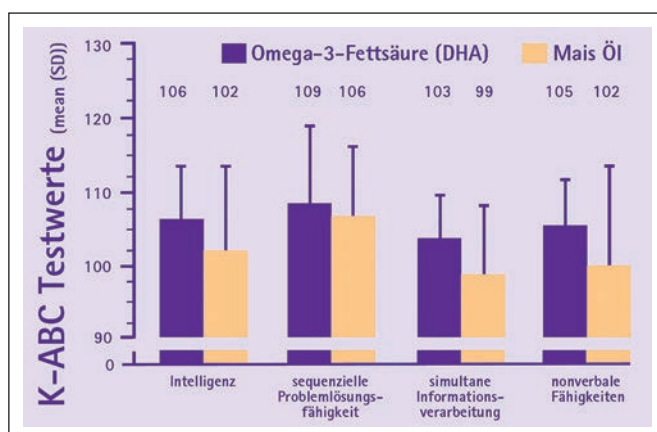


Abbildung 2: Die K-ABC-Testwerte Decosahexaensäure (DHA) im Vergleich zu Maisöl. Bild: © Merck Gesellschaft mbH.

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.

KegelSmart™: das weltweit erste intelligente Beckenboden-Trainingsgerät

Beckenbodenübungen sind sehr wichtig für Frauen jeden Alters, um den Vaginaltonus zu erhalten und Beckenbodenproblemen vorzubeugen. Der revolutionäre KegelSmart™ bietet ein gänzlich neuartiges Beckenbodentraining.

Wie ein Personal-Trainer gibt KegelSmart™ den Übungsablauf vor – einfach nachzuvollziehen, sicher in der Anwendung und maßgeschneidert auf die persönlichen Bedürfnisse Ihrer Patientin. Entwickelt mit der Unterstützung eines medizinischen Beraterteams, wie z. B. Gynäkologen und Beckenbodenspezialisten, ist KegelSmart™ ein innovatives Gerät.

Anwendungsgebiete

- Stärkung der Beckenbodenmuskulatur
- Vorbeugung/Behandlung von Inkontinenz
- Vermeidung/Linderung von Symptomen bei einem Beckenorganvorfall
- Vorbereitung auf eine Schwangerschaft
- Rückbildung nach der Geburt*
- Empfindungssteigerung bei der Intimität

Weniger als 5 Minuten täglich

Alles, was Ihre Patientin tun muss, ist anspannen, wenn es vibriert, und pausieren, wenn es aufhört. Eine komplette Trai-

ningseinheit dauert weniger als 5 Minuten täglich.

Messen der Beckenbodenstärke

KegelSmart™ verwendet die Touch-Sensor-Technologie, um bei jeder Übung die Stärke des Beckenbodens zu messen. Die Stärke der Kontraktionen wird in 5 verschiedene Level eingestuft, von sehr schwach bis sehr stark. Durch diese Technologie kann sich KegelSmart™ an den Fortschritt anpassen.

Automatische Levelregulierung

KegelSmart™ passt das Übungslevel (schwerer oder leichter) automatisch an die Stärke der Kontraktionen und die Dauer der vorangegangenen Übungen an. Jedes neue Level hat einen anderen Ablauf, um kontinuierlich die Beckenbodenstärke und den Tonus aufzubauen.

Vibrationsgeführte Übungen

Das persönliche Trainingsgerät führt Ihre Patientin durch jede Kontraktion mit sanften Vibrationen. Die Dauer und der Rhythmus der Übungseinheiten werden automatisch an ihr jeweiliges Level angepasst.

Entwickelt mit höchsten Qualitätsansprüchen

Hergestellt aus medizinischem Silikon mit weicher Oberfläche ist KegelSmart™ bestens geeignet für den sehr sensiblen



Intimbereich. Das Design ist angepasst an die weibliche Anatomie und die durch die Übung führenden Vibrationen sind diskret und leise. KegelSmart™ ist 100 % wasserdicht und wird mit einem antibakteriellen Aufbewahrungs-Täschchen geliefert. Jedes Produkt ist mit einer 1-Jahres-Garantie ausgestattet.

KegelSmart™ kaufen

KegelSmart™ ist bei ausgewählten Ärztinnen und Ärzten sowie in Apotheken erhältlich. Im Gynial-Onlineshop unter www.gynial.com/kegelsmart kann man KegelSmart™ diskret bestellen.

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

www.gynial.com/kegelsmart



* KegelSmart™ sollte nicht während einer Schwangerschaft oder in der Frühphase nach einer Entbindung verwendet werden.

NEU bei Gynial: Vagiwell® Dilatatoren zur Dehnung der Vagina

Viele Frauen haben Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und vaginaler Penetration. Der Leidensdruck der Patientin ist oft enorm. Die Indikationen selbst sind häufig Tabuthemen. Gynial nimmt sich dieser Thematik an und nimmt ab Juni 2014 die Vagiwell® Dilatatoren von medintim ins Sortiment auf.

Vagiwell® Dilatatoren sind medizinische Dehnungsstifte zur Anwendung bei vaginalen Dehnungsübungen, die gemeinsam mit 5 medizinischen Zentren zur Sexualmedizin und Gynäkologie entwickelt wurden. Beim Design wurde speziell darauf geachtet, dass sie „frauenfreundlich“ geformt und ergonomisch gut gehandhabt werden können. Sie bestehen aus medizinischem Silikon und werden in Deutschland produziert.

Ziel der Übungen ist eine Desensibilisierung, bei der die Scheide langsam gedehnt werden soll, sodass Geschlechtsverkehr (wieder) bzw. gynäkologische Untersuchungen schmerzfrei möglich sind.

Anwendungsgebiete

- Dyspareunie unterschiedlicher Ursachen
- Vaginismus
- Vernarbung nach Dammschnitt (Episiotomie) bzw. Dammriss
- Während und nach Strahlentherapie/Chemotherapie
- Nach gynäkologischen Operationen mit Verkleinerung der Vagina und Narbenbildung

- Lichen sclerosus
- Vaginoplastik/Neovagina
- Scheidenenge (Jungfräulichkeit) aufgrund kultureller oder religiöser Ursachen
- Schmerzen bei gynäkologischen Untersuchungen oder beim Einführen eines Tampons

Anwendung

Das Vagiwell® Dilatatoren-Set eignet sich zur klinischen und häuslichen Anwendung. Mit der kleinsten Größe beginnend wird die Dehnungshilfe in die Scheide mit einem Gleitmittel eingeführt und verbleibt dort mehrere Minuten. Wenn eine Größe beschwerdefrei eingeführt werden kann, sollte direkt auf die nächste Größe übergegangen werden. Die Übungen sollten in einer entspannten sitzenden oder liegenden Position durchgeführt und täglich wiederholt werden.



Wenn das Einführen der größten Dehnungshilfe beschwerdefrei ist, kann Geschlechtsverkehr versucht werden.

Vagiwell® Dilatatoren kaufen

Vagiwell® Dilatatoren sind bei ausgewählten Ärztinnen und Ärzten sowie in Apotheken erhältlich. Im Gynial-Online-shop unter www.gynial.com/vagiwell kann man die Vagiwell® Dilatatoren diskret bestellen.

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
www.gynial.com/vagiwell

■ Kongresse und Veranstaltungen

- **11.–13. September 2014; AKH Wien, Hörsaalzentrum, Ebene 7:** VII. Internationaler Dialog: Geburtshilfe, Hebammen, Anästhesie und Neonatologie im Gespräch.
Kongresspräsident: Univ.-Prof. Dr. Christian Dadak, Abt. für Geburtshilfe, Medizinische Universität Wien.
Themen: Vorträge und Workshops rund um das Thema „Geburt“.
Kongress-Homepage: www.perinatal-dialog.at
Information: AZ med.info, A-1010 Wien, Helferstorferstraße 4, Tel.: +43 1 536 63-48; E-Mail: azmedinfo@media.co.at

- **14.–15. November 2014; Frankfurt am Main, Maritim Hotel:** Jahrestagung Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.; Motto: „Noch genauer hinsehen ...“.
Veranstalter: Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.
Kongresspräsidentinnen und wissenschaftliche Leitung: Dr. med. Anneliese Schwenkhagen und Dr. med. Katrin Schaudig, Hamburg.
Kongresskomitee: Prof. Dr. Eberhard Windler, Dr. Birgit-Christiane Zyriax.
Programm/Themenschwerpunkte: Physiologie und Pathophysiologie des perimenopausalen Übergangs – Dialog zwischen Körper, ZNS und Ovar • Prävention durch Vorsorge und Lebensstil – lohnt sich das? • Mehr Bewegung, bessere Ernährung, weniger Gewicht – wie können wir motivieren? • Menopausensprechstunde interkulturell: China versus Europa • Auf dem Prüfstand: Sexualsteroid, „bioidentische“ Therapien, SERMS, Phytotherapien, Kalzium – wer profitiert, wem schadet's? • Workshops zu „Behandlung von Blutungsstörungen“ sowie zu „Stoffwechsel und Ernährung im Klimakterium“ • Neues aus der Wissenschaft – Wissenschaftliche Kurzvorträge.
Kongressorganisation: Fa. Softconsult, D-35041 Marburg, Weißdornweg 17, Tel.: +49 (0) 64 20 – 9 34 44, Fax: +49 (0) 64 20 – 82 67 66; E-Mail: softconsult@web.de, Homepage: www.soft-consult.org

- **11.–13. Dezember 2014; Wien, Hotel InterContinental:** Menopause Andropause Anti-Aging 2014.
10. Dezember 2014; Billrothhaus: State of the Art – Fortbildung – Gynäkologie.
Veranstalter: Österreichische Menopausegesellschaft.
Lokale Organisation: Prof. Dr. M. Metka, Prof. DDr. J. C. Huber, Dr. W. Clementi.
Kongress-Homepage: www.menopausekongress.at
Information: Ärztezentrale Med.Info, A-1014 Wien, Helferstorferstraße 4, Tel.: +43 1 531 16-0, Fax: +43 1 531 16-61; E-Mail: azmedinfo@media.co.at



Ausschreibung „Neues aus der Wissenschaft!“ 2014

Speziell diesen Vorträgen wird auf der Jahrestagung in Frankfurt am Main ein ganzer Vormittag gewidmet:
 Freitag, 14.11.2014, von 09.30–12.30 Uhr.

Alle, die zu einem Vortrag eingeladen werden, entrichten keine Teilnehmergebühr und können das gesamte wissenschaftliche Programm der Tagung besuchen. Zusätzlich wird eine Unterstützung der Reisekosten zur Verfügung gestellt.

Weiterhin bieten wir eine kostenfreie Mitgliedschaft in der DMG für 1 Jahr an. Hier erhalten Sie u. a. ein Abonnement und Online-Zugang zur Zeitschrift *Gynäkologische Endokrinologie*.

Für die freien Vorträge sind inklusive Diskussion 15 Minuten eingeplant (10 Min. Vortrag und 5 Min. Diskussion).
 Einreichungen können aus Deutschland, Österreich oder der Schweiz in deutscher oder englischer Sprache erfolgen.

Weitere Hinweise und Vorgabe zur Form siehe „Hinweise zur Abstracteinreichung“ unter www.wissenschaftspreis-dmg.de oder www.menopause-gesellschaft.de

Deadline für die Einreichung Ihres Abstracts ist der 30. September 2014.

Die Einreichung der Abstracts sollte bitte über E-Mail (softconsult@web.de) mit dem Betreff: „Neue Wissenschaft“ erfolgen!

Die 3 besten wissenschaftlichen Vorträge werden mit 1250 €, 750 € und 500 € ausgezeichnet.

Ausschreibung Christian-Lauritzen-Preis 2014

Die Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. stellt aus Mitteln des Förderkreises dieser Gesellschaft zur Prämierung hervorragender wissenschaftlicher Originalarbeiten jährlich einen Gesamtbeitrag von € 5000 zur Verfügung.

Preiswürdige Arbeiten müssen neue Ergebnisse klinischer Forschung darstellen, die sich primär mit der sexualhormonabhängigen Gesundheit von Frauen und Männern in der zweiten Lebenshälfte auseinandersetzt. Eingeschlossen sind auch experimentelle Arbeiten, die eine unmittelbare Beziehung zu dieser Fragestellung herstellen.

Einzureichende Unterlagen

Das Manuskript (maximal 30 Seiten DIN-A4 inklusive Abbildungen, Tabellen und Referenzen; deutsch oder englisch), das den Autorenrichtlinien einer im Jahr der Einreichung im Index Medicus gelisteten Zeitschrift entspricht, ist als PDF per Email sowie 1× in Papierform zu schicken an:

Geschäftsstelle

Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.

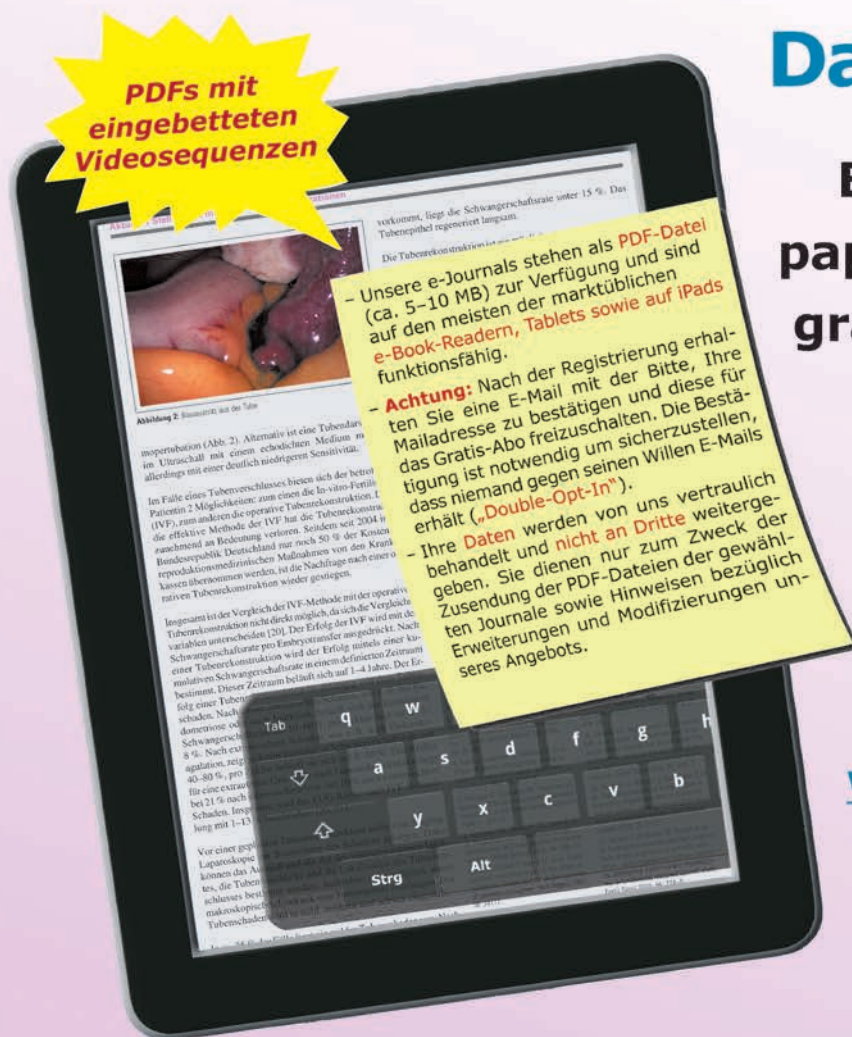
Frau Anne Becker

D-35041 Marburg/Lahn, Weißdornweg 17

Email: info-dmg@email.de

Bewerbungsfrist ist der 30. September 2014.

Weitere Informationen zur Einreichung finden Sie unter www.menopause-gesellschaft.de



Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein
papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!

Bestellen Sie Ihr
kostenloses Online-Abo
unter

www.kup.at/gratis-abo

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), Einzel-
heft 10,-

Grundlegende Richtung: Gynäkologische
Fachzeitschrift zur Information und Weiter-
bildung. Veröffentlichung von wissenschaftli-
chen Originalarbeiten sowie einschlägigen Be-
richten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beiträ-
ges zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-
tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechts-
gesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen
schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies
gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Be-
arbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmun-
gen und die Einspeicherung und Verarbeitung
in elektronischen Systemen. Auch die Rechte

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

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

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
währ übernommen werden. Derartige Angaben
müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall
anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtig-
keit überprüft werden.

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 21:

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 Hypertriglyceridämie 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 Endometrium), 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, Gablitzgasse 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 (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus anticoagulant); bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie 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, Gablitzgasse 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

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

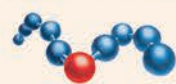
NORPROLAC 0,075 mg – Tabletten. Zusammensetzung: Wirkstoff: Quinagolidhydrochlorid. 1 Tablette Norprolac 0,075 mg enthält 81,9 Mikrogramm Quinagolidhydrochlorid (entsprechend 75 Mikrogramm Quinagolid), 86,99 mg Lactosemonohydrat, Cellulose, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid. 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-sezernierenden 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

Für die wichtigsten Momente im Leben...



 **Menopur™**
menotropin


Decapeptyl®
TRIPTORELIN

Bravelle®

Nörprolac®
quinagolide