

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 Norgestrelacetat

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

RUBRIKEN

Mitteilungen

News-Screen

First to know

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Aktuelles

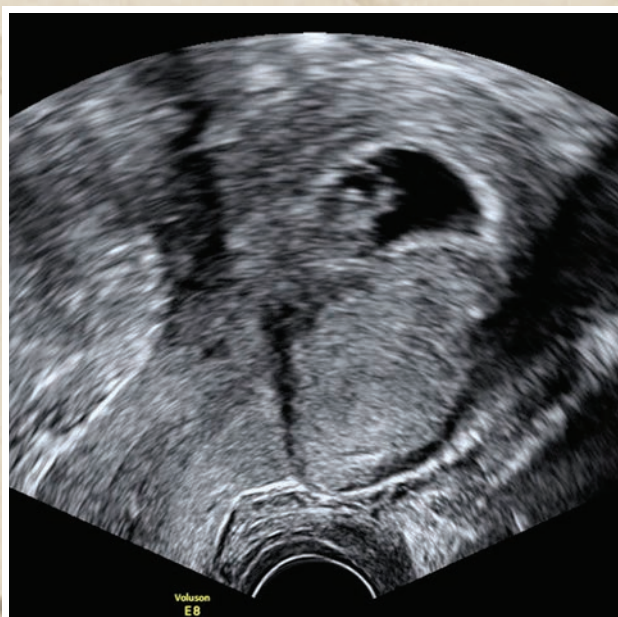
Klinische Studien/Klinische Praxis

Medizintechnik-News

Pharma-News

**Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausen-Gesellschaft**

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



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

www.kup.at/gynaekologie

**Indexed in
EMBASE/Scopus/Mosby's Index**

Member of the 

cimifemin® uno: Z: 1 Tablette enthält 6,5 mg Cimicifugae extractum ethanolicum siccum; DER 4,5-8,5 : 1; corresp. Cimicifugae rad. 40 mg. cimifemin® forte: Z: 1 Tablette enthält 13 mg Cimicifugae extractum ethanolicum siccum; DER 4,5-8,5 : 1; corresp. Cimicifugae rad. 80 mg. Hilfsstoffe: Excip ad compr. obduct. cimifemin® uno/cimifemin® forte: I: Bei Beschwerden der Wechseljahre. D: 1 mal täglich 1 Tablette. KI: Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe. UW: Magenbeschwerden, Übelkeit (selten). IA: Keine bekannt. P: 30 und 90 Tabletten. VK: D. VF: Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®. Kassenzulässig: "Die Rückvergütung von cimifemin® forte durch die Grundversicherung ist auf 3 Monate limitiert." Kaiser WD et al., Cimicifuga racemosa zeigt sich als eine pflanzliche nicht hormonale Alternative bei Wechseljahresbeschwerden, Leading Opinions Medizin für die Frau, 1/2008. Stand: Dezember 2009

Klimakterium? Natürlich cimifemin®!



Kassenzulässig*

Bei klimakterischen Beschwerden

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

zeller  medical

Inhalt

Editorial	5
P. Stute	
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	
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG	18
News-Screen	
Assistierte Reproduktion – K. Walch	19
First to know	22
P. Stute	
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall	24
C. Brezinka	
Aktuelles	29
Klinische Studien/Klinische Praxis	33
Medizintechnik-News	35
Pharma-News	36
Terminkalender	32
Impressum	32
Titelbild: Kurze Distanz zwischen Sectionarbe und Fruchtsack. Aus: C. Brezinka, Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall, S. 25, Abb. 7.	

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

Herausgeber:

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

Editorial Board

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

Der erste RANK-Ligand-Inhibitor
bei postmenopausaler Osteoporose¹

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



Prix Galien
2012

 **prolia®**
denosumab

A FORCE AGAINST FRACTURE

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

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

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

AMGEN®

AMGEN Switzerland AG
Dammstrasse 21
CH-6301 Zug



GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3-5
3053 Münchenbuchsee

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

Editorial

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Neulich wurde ich von einer Patientin gefragt, was sie selbst zur Prävention eines Mammakarzinoms beitragen könne. Als ich u. a. auf Sport zu sprechen kam, erlosch schnell das Interesse ... Ähnlich wird es denjenigen von Ihnen gehen, die mit einem Kinderwunschpaar konfrontiert werden, in dem er, sie oder beide rauchen. Was tun? Ignorieren, weil „Belehrungen“ über den richtigen Lebensstil meist sowieso ins Leere laufen oder immer wieder „auf dem Thema herumreiten“? Und wie schlimm ist der Nikotinabusus wirklich für die Fertilität, Schwangerschaft und kindliche Entwicklung? Mit dieser Fragestellung setzt sich der Beitrag von **Gruber & Klein** auseinander.

Schließlich ein wichtiger Beitrag vom renommierten **Zürcher Gesprächskreis**: „Kontrazeption in der Perimenopause“ und der „Pharmakologische Vergleich der Gestagene Dienogest (DNG) und Nomegestrolacetat (NOMAC)“. Die eventuell auf den ersten Blick nicht zu einander passenden Artikel tun dies auf den zweiten Blick sehr gut. So fragt man sich einerseits, bis zu welchem Alter überhaupt eine Kontrazeption notwendig ist, ab wann angesichts der Risiken und der altersbedingt sinkenden Fertilität die klassischen Ethinylestradiol-haltigen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva „too much“ sind und andererseits, ob man diese Herausforderung nicht elegant mit einem Östradiol-haltigen, mit DNG oder NOMAC kombinierten oralen Kontrazeptivum lösen könnte, das gleichzeitig die ersten perimenopausalen Beschwerden abdeckt.

Wie immer wünsche ich Ihnen, dass Sie von der Lektüre viel für sich mitnehmen können, und verbleibe mit allerbesten Frühlingsgrüssen,

Ihre
Petra Stute



Éditorial

Chère consœur, Cher confrère,

Une patiente m'a demandé récemment comment elle pouvait contribuer elle-même à la prévention d'un cancer du sein. Son intérêt s'est rapidement évanoui dès que j'ai commencé à lui parler de sport ... Vous pourriez rencontrer le même genre de réaction chez un couple souhaitant un enfant si la femme, l'homme ou les deux sont fumeurs. Que faire? Ignorer la question parce que «donner des leçons» sur la façon de mener sa vie ne sert à rien de toute manière ou insister encore et encore sur ce thème? À quel point le tabagisme est-il réellement nocif pour la fertilité, la grossesse et le développement de l'enfant? L'article de **Gruber & Klein** se penche sur ces questions.

Enfin, une contribution importante du **Zürcher Gesprächskreis** sur la contraception dans la péri-ménopause et sur la comparaison pharmacologique entre les progestatifs diénogest (DNG) et acétate de nomegestrol (NOMAC). Ces articles qui ne semblent pas être liés à première vue se complètent en vérité très bien mutuellement. Ainsi, on se demande d'une part jusqu'à quel âge une contraception est effectivement nécessaire et à partir de quand – considérant les risques et la baisse de fertilité avec l'âge – les contraceptifs œstro-progestatifs classiques contenant de l'éthinylestradiol deviennent «too much», et d'autre part si ce défi ne pourrait pas être contourné de façon élégante par un contraceptif œstro-progestatif oral contenant de l'œstradiol avec du DNG ou du NOMAC, qui permettrait en même temps de soulager les premiers symptômes de la périménopause.

Je vous souhaite comme toujours une lecture aussi instructive qu'agréable.

Bien à vous,
Petra Stute

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

Résumé: Influences du tabagisme sur la fertilité féminine et sur un traitement de PMA. Le tabagisme est un risque de santé. La cigarette a une image «cool» et surtout les jeunes ont tendance à percevoir le tabagisme comme un signe de «maturité». La fumée de cigarette contient > 3800 composants chimiques. Les toxines de la fumée influencent chaque stade de la reproduction et affectent ainsi la

santé de la nouvelle génération. Il est démontré que la fumée de tabac provoque une ménopause prématurée chez la femme. On sait aussi qu'elle réduit les chances de procréation spontanée et compromet fortement le succès de la procréation médicalement assistée. Il est incontesté que la qualité et la mobilité des spermatozoïdes sont réduites chez les fumeurs. On a détecté en particulier des altérations de l'ADN dans les spermatozoïdes, expliquant l'incidence accrue de problèmes de santé pendant la phase embryonnaire ou postnatale. Chez les couples fumeurs souhaitant avoir un enfant, il faut donc vivement recommander le sevrage tabagique dans le cadre d'un entretien de consultation. **J Gynäkol Endokrinol 2014 (Schweiz): 17 (2): 6–11.**

Mots clés: tabagisme, fertilité, PMA

■ 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 Kötininkonzentration in der Follikelflüssigkeit, beeinflusst die Anzahl der gewonnenen reifen Eizellen (in Metaphase II) bei einer IVF-Behandlung. Bei jungen Frauen korreliert eine hohe Kötininkonzentration 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 μm ($\pm 0,12$), bei passiven Raucherinnen 20,62 μm ($\pm 0,11$) und bei Nichtraucherinnen 15,31 μm ($\pm 0,10$) [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 FI, 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.
- Llahi-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, Prakovphol 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.
- Staub-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, Ghegini 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. Vilorio 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 Gewebekbank im Kinderwunschzentrum St. Pölten-Lilienfeld.



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]

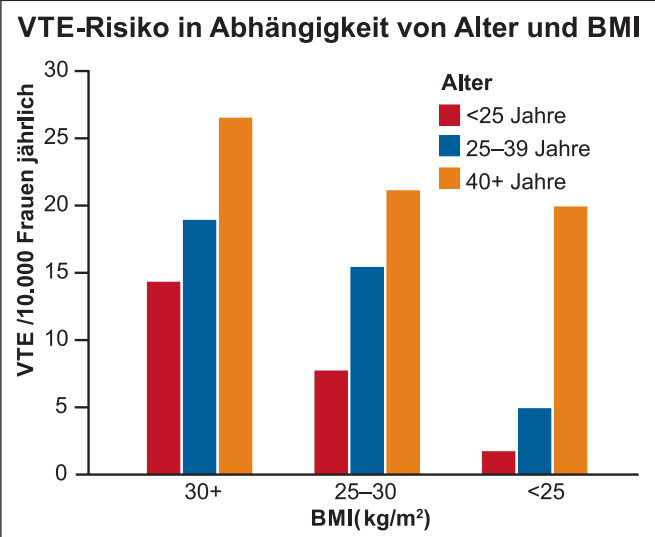


Abbildung 1: Risikofaktoren wie höheres Alter und Adipositas beeinflussen die Entscheidung, ob und welche hormonalen Kontrazeptiva eingesetzt werden sollen.

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.asp15. 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)

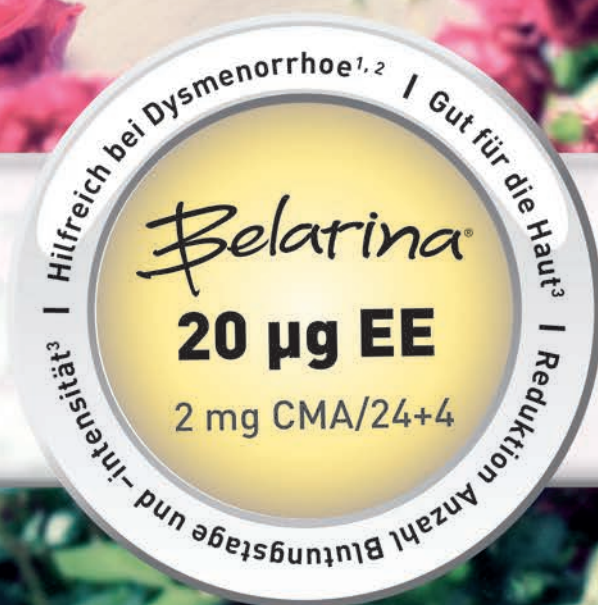
Belarina®

so leicht - so schön

mit den CMA-Vorteilen



Belarina® / Belara®
die CMA-Originale



Belarina®: 24 Filmtabletten mit 20 µg EE/2 mg Chlormadinonacetat und 4 Filmtabletten ohne Wirkstoffe. **I:** Hormonale Kontrazeption. **D:** 1 Tabl./Tg. **KI:** Schwangerschaft, thromboembolische Prozesse, Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen, Lebererkrankungen, generalisierter Pruritus und Cholestase, Dubin-Johnson und Rotor-Syndrom, Porphyrie, Pankreatitis, Migraine accompagnée, schwere Depression, sexualhormon-empfindliche Tumoren, Otosklerose, ungeklärte Amenorrhoe oder Genitalblutungen, Endometriumhyperplasie, Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen/Hilfsstoffen. **VM:** Sofort absetzen bei: erstmaligem Auftreten oder Exazerbation von Kopfschmerzen oder Migräne, Wahrnehmungsstörungen, 4 Wochen vor Operationen, Immobilisation, signifikantem Blutdruckanstieg, Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, intraabdominale Blutungen, Zunahme epileptischer Anfälle. **IA:** Mittel, welche die gastrointestinale Motilität erhöhen, Enzyminduktoren, Breitspektrumantibiotika. **UAW:** genitale Candida-Infektion, Stimmungsschwankungen, Nervosität, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Akne, Gefühl von Schwere, Menorrhagie, Brustbeschwerden, Ovarialzyste, Dysmenorrhoe, Fluor vaginalis. **Liste B:** Weitere Informationen unter www.swissmedinfo.ch. Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der Adresse des Zulassungsinhabers angefordert werden. Zulassungsinhaber: **Gedeon Richter [Schweiz] AG, Gewerbestrasse 5, 6330 Cham.**

Referenzen

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

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

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



GEDEON RICHTER

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.



Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Online registration: www.meeting-com.ch

women's health
Schweizerische Menopausengesellschaft, SMG
Société Suisse de Ménopause, SSM
Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, SGRM
Société Suisse de Médecine de la Reproduction, SSMR
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, AGER
Groupe de Travail de l'Endocrinologie gynécologique et de la Médecine de la Reproduction, GTER



11. WOMEN'S HEALTH KONGRESS

Donnerstag 15. Januar 2015

Mittwoch 14. Januar 2015: Vorstandssitzungen und Generalversammlungen

Auditorium Ettore ROSSI

Universitätsklinik, Inselspital Bern

Freiburgstrasse 18, 3010 Bern

Kongress Sekretariat

Meeting-com Sàrl Congress Organisation

info@meeting-com.ch

www.meeting-com.ch



SAVE THE DATE 2015

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-Eizellspendesyklen 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 maternales 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

Gekürzte Fachinformation Zoely®: Wirkstoffe: Nomegestrol acetat, Estradiolum. Jede weisse Wirkstoff-Filmtablette enthält 2,5 mg Nomegestrolacetat und 1,5 mg Estradiol (als Hemihydrat). Gelbe Placebo-Filmtabletten enthalten keine Wirkstoffe. **Indikation:** Orale Kontrazeption bei Frauen ab 18 Jahren. **Dosierung/Anwendung:** Die Tabletten müssen jeden Tag in der auf der Packung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. **Kontraindikationen:** bestehende oder anamnestisch bekannte venöse oder arterielle thromboembolische Ereignisse (z.B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, zerebrovaskulärer Insult, Myokardinfarkt), anamnestisch bekannte Migräne accompagnée, Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung, schwere Hypertonie; bekannte oder vermutete sexualhormonsensitive maligne Tumoren nicht abgeklärte vaginale Blutungen; bestehende oder anamnestisch bekannte Lebertumoren (gutartig oder bösartig), bestehende oder anamnestisch bekannte schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben; bekannte oder vermutete Schwangerschaft; Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** sofortiges Absetzen bei erstmaliges Auftreten oder Exazerbation migräneartiger oder häufigeres Auftreten ungewöhnlich starker Kopfschmerzen, erste Anzeichen von thromboembolischen Erscheinungen, mindestens 4 Wochen vor geplanten Operationen und während einer Immobilisation, z.B. nach Unfall oder Operation, Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Schwangerschaft. **Interaktionen:** Arzneimittel, welche Leberenzyme induzieren, können die Clearance von Sexualhormonen beschleunigen und dadurch deren Wirkung reduzieren. **Unerwünschte Wirkungen:** Gewichtszunahme, verminderte Libido, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Migräne, Übelkeit, Akne, anormale Entzugsblutung. **Packungen:** Packungsgrössen: 28 und 3x 28 Tabletten (B). Jede Blisterpackung enthält 28 Tabletten (24 weisse wirkstoffhaltige Tabletten und 4 gelbe Placebotabletten). **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern. Die vollständige Fachinformation ist auf der Website von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Stand Juni 2012. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-1046381-0000

Zoely® – Wichtige Sicherheitsinformationen. Epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) und einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle thromboembolische und thromboembolische Erkrankungen wie tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien, Myokardinfarkt und Schlaganfall, hin. Diese Ereignisse treten selten auf, können jedoch letal verlaufen. Eine grosse, prospektive 3-armige Kohortenstudie hat gezeigt, dass die Inzidenz für venöse Thromboembolien (VTE) bei Frauen unter Anwendung von KOK mit niedriger Östrogendosis (<0,05 mg Ethinylestradiol) bei 8 bis 10 Fällen pro 10'000 Frauenjahren liegt. Die neuesten Daten deuten darauf hin, dass die VTE-Inzidenz bei Nichtanwenderinnen, welche nicht schwanger sind, ungefähr bei 4,4 pro 10'000 Frauenjahren liegt. Das mit einer Schwangerschaft verbundene Risiko liegt bei 20–30 Fällen pro 10'000 Frauenjahren. Bei mehreren der zahlreichen epidemiologischen Studien bei Frauen unter niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva wurde ein ca. 2-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien unter niedrigdosierten KOK mit 3. Generations-Gestagenen (Kombinationspräparate mit Desogestrel oder Gestoden) im Vergleich zu niedrigdosierten KOK mit dem Gestagen Levonorgestrel (sogenannte KOK der 2. Generation) beobachtet. Nicht alle Studien konnten allerdings dieses erhöhte Risiko bestätigen. Es ist bisher nicht bekannt, wie hoch das Risiko für thromboembolische Ereignisse unter Zoely im Vergleich zu anderen KOK ist. Das Risiko für venöse Thromboembolien ist im ersten Jahr, in welchem die Frau ein KOK einsetzt, am höchsten (insbesondere während der ersten 3 Monate). Symptome einer tiefen Venenthrombose können sein: Einseitige Schmerzen im Bein oder Schwellung entlang einer Vene im Bein. Spannungsfühl oder Schmerzen in einem Bein, auch wenn sie nur beim Stehen oder Laufen spürbar sind, Überwärmung, Rötung oder Verfärbung der Haut am Bein. Symptome einer Lungenembolie können sein: Plötzliche unerklärliche Kurzatmigkeit, schnelles Atmen oder Atemnot, Anstrengungsintoleranz, plötzliches Auftreten von Husten, eventuell mit blutigem Sputum, plötzlicher starker Schmerz in der Brust, welcher sich bei tiefer Atmung verstärken kann, starke Benommenheit, Schwindel, oder Angstgefühl, Tachykardie oder Arrhythmien. Symptome eines zerebrovaskulären Insults können sein: Plötzliche Taubheit oder Kraftlosigkeit des Gesichtes, eines Armes oder Beines, vor allem einer Körperhälfte; plötzliche Verwirrtheit, undeutliche Aussprache oder Verständnisprobleme; plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen (z.B. Doppelbilder, teilweiser oder vollständiger Visusverlust); plötzliche Gehstörungen; Schwindel; Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen; plötzliche schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache; Bewusstseinsverlust oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall. Tumorerkrankungen: Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von KOKs hin. Der stärkste Risikofaktor für ein Zervixkarzinom ist eine persistierende Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV). Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass für Frauen, die derzeit ein KOK einnehmen, ein geringfügig erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR=1,24) besteht. Dieses erhöhte Risiko sinkt innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK kontinuierlich ab. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter Zoely® waren: Gewichtszunahme, verminderte Libido, Stimmungsschwankungen, Depressionen/ depressive Verstimmungen, Kopfschmerzen, Migräne, Übelkeit, Akne, anormale Entzugsblutung, Menorrhagie, Menorrhagie, Brustschmerzen, Unterbauchschmerzen. Alle nachfolgend angegebenen Informationen basieren auf epidemiologischen Daten von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK), die Ethinylestradiol enthalten. Zoely enthält 17β Estradiol. Für Estradiolhaltige KOK liegen keine epidemiologischen Daten vor; es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Warnhinweise auch auf die Anwendung von Zoely zutreffen. **Zoely® bietet keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.** Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z.B. Erbrechen oder Diarrhoe) kann die Resorption der Wirkstoffe möglicherweise unvollständig sein. Es sind dann zusätzliche kontrazeptive Schutzmassnahmen zu treffen. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern. Die vollständige Fachinformation ist auf der Website von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Stand Juni 2012. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-1046381-0001

Referenzen: 1. Dhont M. History of oral contraception. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2010;15(S2):S12–S18. 2. Zoely®, Fachinformation, Arzneimittel-Compendium der Schweiz (Stand Juni 2012). Die vollständige Fachinformation ist auf der Website von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. 3. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-estradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011;16(6):430–443. Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der angegebenen Adresse angefordert werden.

Vor der Wahl einer Verhütungsmethode sollte das Thromboserisiko und Risikofaktoren von jeder Patientin sorgfältig evaluiert werden.

Es ist bisher nicht bekannt, wie hoch das Risiko für thromboembolische Ereignisse unter Zoely im Vergleich zu anderen KOK ist. Das Risiko für venöse Thromboembolien ist im ersten Jahr, in welchem die Frau ein KOK einsetzt, am höchsten (insbesondere während den ersten 3 Monate).

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation publiziert auf der Website von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder www.swissmedicinfo.ch. WOMN-1101293-0000

Markeninhaber: LABORATOIRE THERAMEX, Immeuble des Industries, 6, avenue Albert II, MC-98000 Monaco (MC).



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

Zoely® – die Pille mit einer innovativen Hormonkombination.¹

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



MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern
© MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten.

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



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

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 Sectionnarbe 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

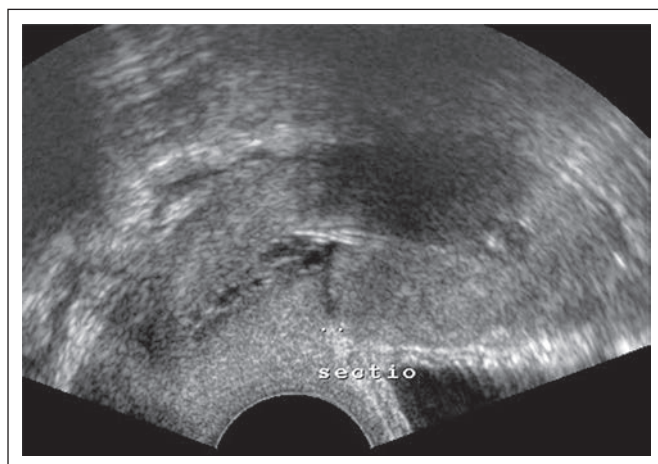


Abbildung 1: Sectionarbe am nichtschwangeren Uterus mit einer Mirena-Spirale.



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).

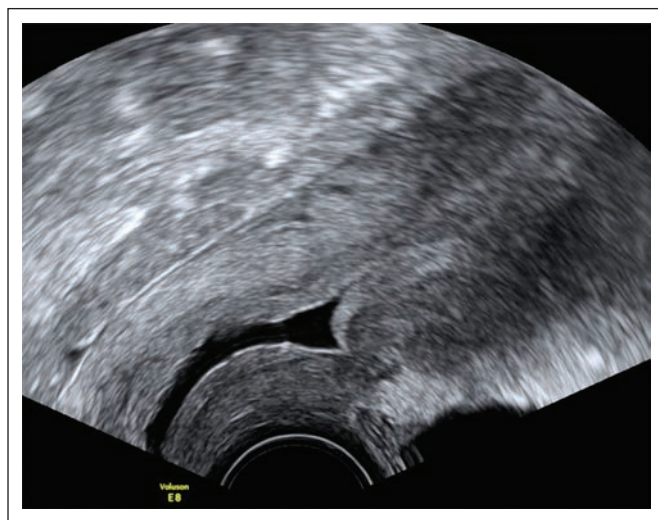


Abbildung 3: Eine spontane Serometra im Zervikalkanal und unteren Uterinsegment bei einer Patientin unter Gonadotropinstimulation lässt wie bei einer Flüssigkeitsinstillation die Sectionarbe besonders gut zur Geltung kommen. Es zeigt sich eine ausreichende „residual myometrial thickness“.

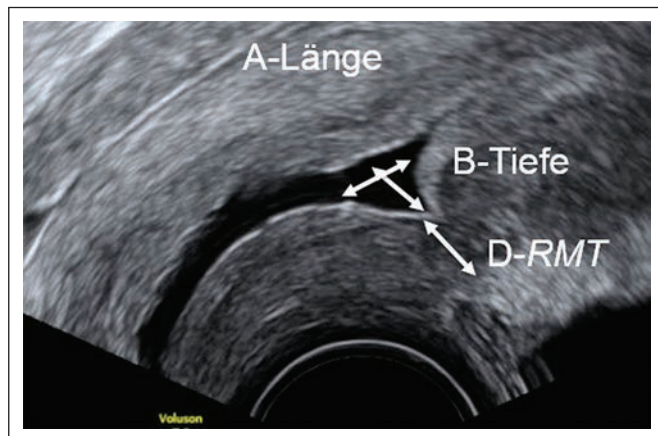


Abbildung 4: Vergrößerung von Abbildung 3: Die Messung der einzelnen Strecken gelingt nicht immer so deutlich, sollte aber dennoch dokumentiert werden.

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.

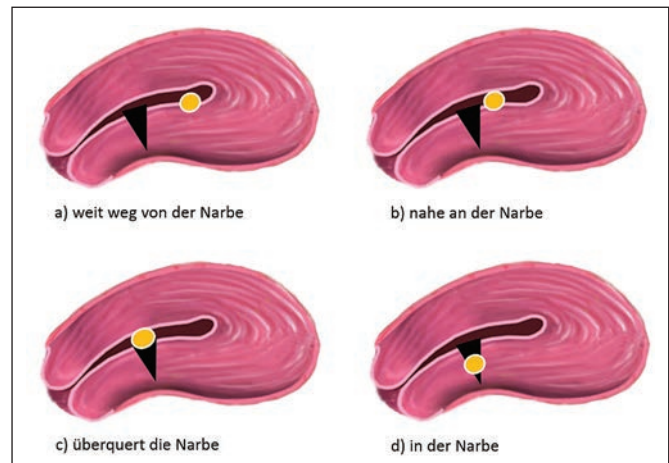


Abbildung 5: Klassifikation der Implantation des Fruchtsacks in Bezug zur Sectionnarbe, nach Naji [1].

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.

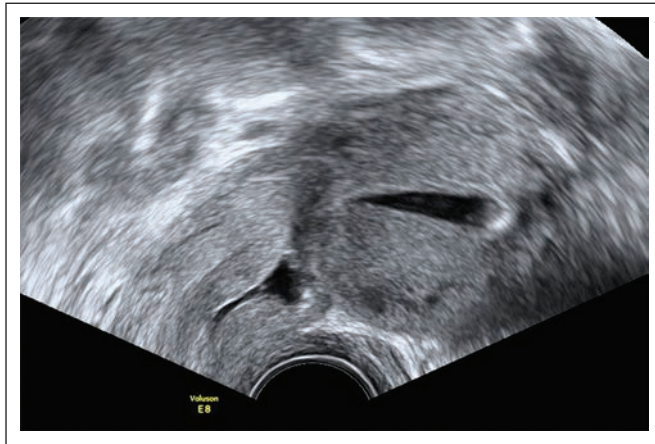


Abbildung 8: Darstellung der Sectionnarbe bei Kontrastmitteldarstellung mit NaCl (HSU-Hysterocontrastsonographie [HSU]).

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 Sectionnarbe meist sehr gut zur Darstellung gebracht werden kann (Abb. 8, 9).

Geburtshilfliche Probleme durch Sectionnarben in der Folgeschwangerschaft 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 Sectionnarbe zu befassen und die sonographischen Befunde entsprechend zu dokumentieren. Es ist zu erwarten, dass die Sectionnarbe genauso zum selbstverständlichen Messparameter wird wie die fetale Femurlänge.

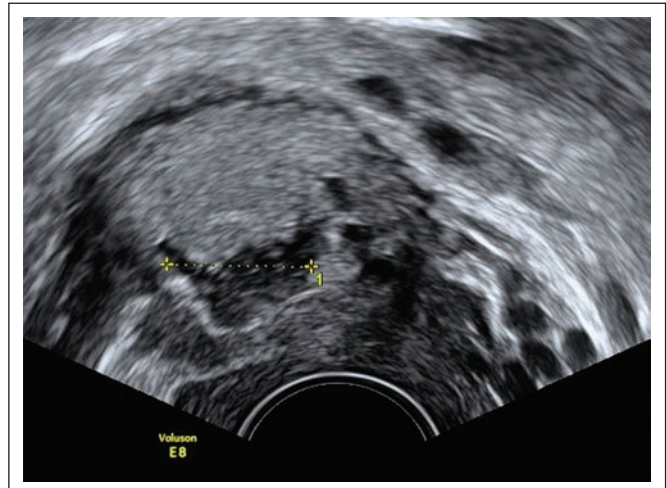


Abbildung 9: Darstellung der Breite der Narbe (16 mm) bei der HSU von Abbildung 8.

■ Anmerkung

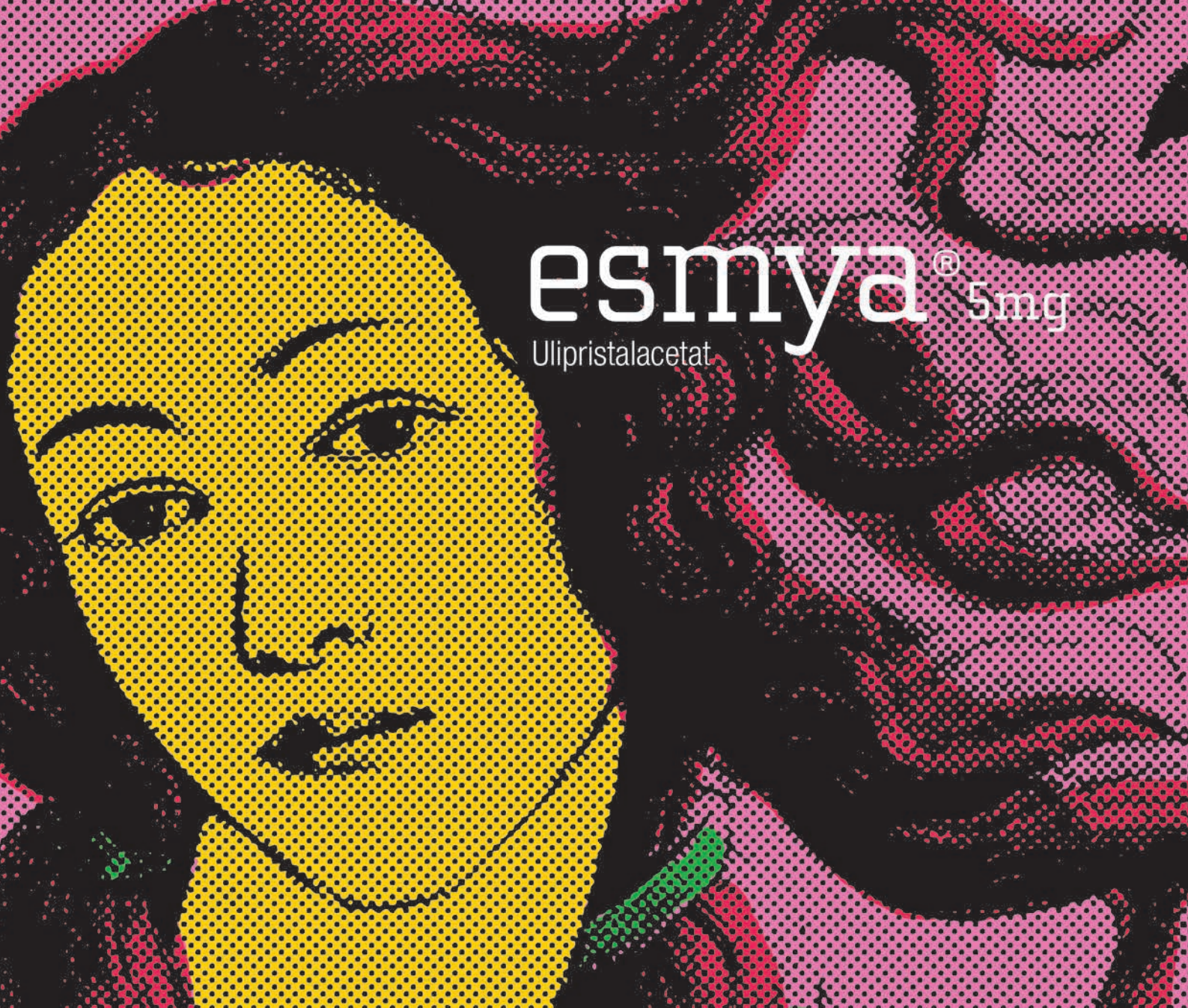
Prof. Brezinka war Mitglied der MD(Res)/PhD-Kommission der Arbeit *Ultrasound Studies of Caesarean Section Scar in Pregnancy*, die von Osama Naji im September 2013 im Hammersmith Campus des Imperial College London erfolgreich verteidigt wurde.

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



esmya® 5mg
Ulipristalacetat

Die innovative Myomtherapie

- Schnelle Blutungskontrolle ^{1, 2}
- Signifikante und anhaltende Myomverkleinerung ^{1, 2}
- Gut verträglich / 1 Tablette pro Tag ³

esmya®

esmya®: Tablette zu 5 mg Ulipristalacetat (UPA). **I:** vorübergehende Behandlung der Symptome eines Uterus myomatosus bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Überbrückung der Zeitdauer bis zu einer definitiven Myom-Therapie (d.h. einem entsprechenden chirurgischen Eingriff). **D:** 1 Tabl./Tag kontinuierliche Einnahme, Beginn während der ersten Woche eines Menstruationszyklus. Die Therapiedauer ist auf 3 Monate begrenzt. **KI:** Genitalblutungen unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als Uterusmyomen. Endometriumkarzinom, Zervixkarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom. Schwangerschaft und Stillzeit. Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Hilfsstoff. Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren sowie mit massigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren. **VM:** Bei 10-15% der Patientinnen kann es zu einer reversiblen Verdickung des Endometriums (> 16 mm) kommen. Wenn die Endometriumsverdickung 3 Monate nach Therapieende weiterbesteht, ist gegebenenfalls eine Untersuchung entsprechend der in diesem Fall üblichen Praxis erforderlich. Darüber hinaus kann es zu spezifischen reversiblen histologischen Veränderungen im Endometrium kommen (PAEC), die nicht mit einer Endometriumshyperplasie zu verwechseln sind. Insbesondere perimenopausale Patientinnen sollten bis zur vollständigen Rückbildung der Veränderungen überwacht werden. Vorsicht bei: Asthmatikerinnen, mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz, schwerer Niereninsuffizienz. Während der Behandlung durch UPA wird eine nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode empfohlen. **Fahrtüchtigkeit/Bedienen von Maschinen:** Unter UPA wurde leichter Schwindel beobachtet. **IA:** CYP3A4-Induktoren, CYP3A4-Inhibitoren; hormon-haltige Präparate; mit p-Gp-Substraten möglich. **UAW:** Hypercholesterinämie, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Hitzewallungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Akne, Hyperhidrose, muskuloskelettale Schmerzen, Muskelkrämpfe, Arthralgien, Amenorrhoe, Endometriumsverdickung, Empfindlichkeit/Schmerzen in der Brust, Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhoe, uterine Blutungen, Ovarialzysten, Müdigkeit, Ödeme. **Liste B.** Weitere Informationen unter www.swissmedinfo.ch. Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der Adresse des Zulassungsinhabers angefordert werden. Zulassungsinhaber: **Gedeon Richter (Schweiz) AG, Gewerbestrasse 5, 6330 Cham.** www.gedeonrichter.ch

Referenzen

1. Donnez J. et al., N Engl J Med 2012; 366: 409-20. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery
2. Donnez J et al., N Engl J Med 2012; 366: 421-32. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids
3. Fachinformation. www.swissmedinfo.ch



GEDEON RICHTER



Das e-JOURNAL

**Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!**

PDFs mit eingebetteten Videosequenzen

- Unsere e-Journals stehen als **PDF-Datei** (ca. 5-10 MB) zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen **e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPads** funktionsfähig.

- **Achtung:** Nach der Registrierung erhalten Sie eine E-Mail mit der Bitte, Ihre Mailadresse zu bestätigen und diese für das Gratis-Abo freizuschalten. Die Bestätigung ist notwendig um sicherzustellen, dass niemand gegen seinen Willen E-Mails erhält („Double-Opt-In“).

Ihre **Daten** werden von uns vertraulich behandelt und **nicht an Dritte** weitergegeben. Sie dienen nur zum Zweck der Zusendung der PDF-Dateien der gewählten Journale sowie Hinweisen bezüglich Erweiterungen und Modifizierungen unseres Angebots.

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

Jaydess®: Neues Langzeitkontrazeptivum

Kleines Intrauterinsystem auch für junge und nullipare Frauen

Ein Versagen der Verhütungsmethode durch mangelnde Compliance ist v. a. bei jüngeren Frauen für ungewollte Schwangerschaften verantwortlich [1–4]. Jaydess®, das neue, kleine Levonorgestrel-abgebende Intrauterinsystem, gewährleistet eine hohe kontrazeptive Sicherheit und reduziert die Blutungsdauer und -menge im Laufe der Anwendung [5, 6]. In einer Studie mit je 39 % nulliparen und unter 25-jährigen Frauen spürten 65 % der Teilnehmerinnen keine oder nur milde Schmerzen bei der Einlage von Jaydess® [6].

Ungewollte Schwangerschaften kommen auch heute noch häufiger vor als man vielleicht vermuten würde. So waren Schätzungen zufolge im Jahr 2008 von weltweit über 208 Mio. Geburten 41 % ungewollt [1]. In Westeuropa ist der Prozentsatz an ungewollten Schwangerschaften mit 42 % von insgesamt 2,4 Mio. Geburten vergleichbar hoch [1]. Untersuchungen gehen davon aus, dass zwischen der Hälfte und zwei Drittel der ungewollten Schwangerschaften auf das Versagen der Kontrazeption zurückzuführen sind [2, 3]. In der Studie CHOICE wurde festgestellt, dass junge Frauen unter 21 Jahren, die mittels oralem Kontrazeptivum, Hormonpflaster oder Vaginalring verhüteten, ein fast doppelt so hohes Risiko für eine ungewollte Schwangerschaft aufwiesen als ältere (HR: 1,9; 95%-CI: 1,2–2,8) [4]. Hingegen war die Fehlerquote bei der Anwendung von Langzeitverhütungsmitteln unabhängig vom Alter ($p = 0,49$). Somit könnten Langzeitverhütungsmittel wie intrauterine Systeme gerade auch bei jüngeren Frauen massgeblich dazu beitragen, ungewollte Schwangerschaften zu verhindern.

■ Neues IUS: klein und mit minimaler Levonorgestrel-Dosis

Mit Jaydess® ist seit Kurzem ein neues Gestagen-abgebendes Intrauterinsystem mit einem Levonorgestrel- (LNG) Ge-

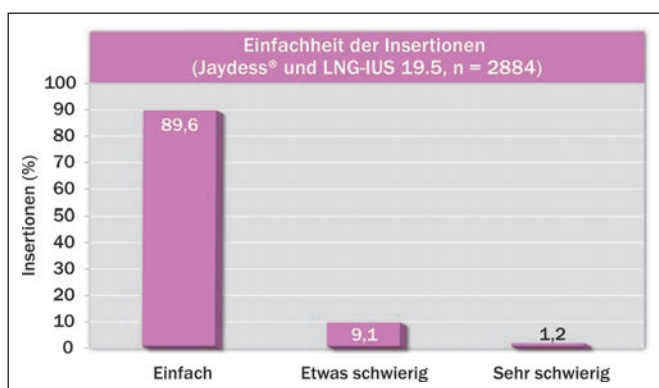


Abbildung 1: In 90 % der Fälle wurde die Einlage von Jaydess® (und dem LNG-IUS 19,5, welches die gleichen Dimensionen hat) von den Prüffärzten als einfach bezeichnet. Adaptiert nach [6].

halt von lediglich 13,5 mg verfügbar [5]. Dank dem geringen LNG-Gehalt liess sich das Hormonreservoir klein konzipieren und damit das System insgesamt klein und schmal gestalten [5]. So ist die Einlage nun mit einem Insertionsröhrchen von nur 3,8 mm Durchmesser möglich. Ein Silberring am Schaft von Jaydess® ermöglicht im Ultraschall eine klare Unterscheidung von anderen IUS. Die kontrazeptive Wirkung von Jaydess® ist für bis zu 3 Jahre gewährleistet [5].

■ Phase-III-Studie mit 39 % Nulliparae

In einer Phase-III-Studie wurden 2884 gesunde Frauen zwischen 18 und 35 Jahren, darunter 39 % 25-jährig oder jünger und ebenfalls 39 % Nulliparae, entweder zu Jaydess® (13,5 mg LNG) oder einem gleich dimensionierten IUS mit 19,5 mg LNG randomisiert [6]. Der Pearl-Index von Jaydess® lag nach 3 Jahren bei 0,33. Die mittlere Anzahl der Tage mit einer Blutung/einem Spotting nahm unter Jaydess® im Laufe der Studie deutlich ab. Eine günstige Veränderung des Blutungsprofils war bereits in den ersten 3 Monaten nach der Einlage nachweisbar.

Von den Prüffärzten beurteilten 90 % die Einlage als einfach (Abb. 1). Über keine oder milde Schmerzen bei der Insertion berichteten 65 % der Frauen [6].

Eine gepoolte Analyse der Daten der Phase-II- und -III-Studie ($n = 1672$) ergab bei den Anwenderinnen des IUS mit 13,5 mg LNG im Laufe der 3 Jahre kürzere und weniger häufige Blutungen, wobei die deutlichsten Veränderungen im Blutungsmuster in den ersten 6 Monaten auftraten [7]. Gleichermassen nahm der Anteil der Frauen mit einer mittel- bis schwergradigen Dysmenorrhoe im Laufe der Beobachtungsdauer deutlich ab. Auch hier erfolgte die stärkste Veränderung innerhalb der ersten 6 Monate. 12 % der Jaydess®-Anwenderinnen entwickelten über den Anwendungszeitraum von 3 Jahren eine Amenorrhoe [7]. Nur 4,7 % der Frauen brachen die Phase-III-Studie wegen der Veränderungen ihres Blutungsprofils unter Jaydess® ab [6]. Nach 3-jähriger Einlagedauer gaben 95 % der Jaydess®-Anwenderinnen an, sehr oder einigermaßen zufrieden zu sein [6].

■ Wer kann von der Verhütung mit Jaydess® profitieren?

Langzeitkontrazeptiva wie das Levonorgestrel-abgebende Intrauterinsystem Jaydess® könnten gerade bei jüngeren Frauen*, die in den nächsten 3 Jahren keinen Nachwuchs planen, von

* Die Wirksamkeit und Sicherheit von Jaydess® wurde an Frauen ab einem Alter von 18 Jahren untersucht. Die Anwendung von Jaydess® ist bei Mädchen vor der Menarche nicht indiziert [5].

besonderem Nutzen sein. Die Wirkung von Jaydess® ist nicht von der Compliance abhängig, das Blutungsmuster wird über den Anwendungszeitraum günstig beeinflusst und die Einlage erweist sich in der überwiegenden Zahl der Fälle als einfach und nicht bzw. nur moderat schmerzhaft [6, 7].

■ Was ist bei der Einlage und Anwendung von Jaydess® zu beachten?

Vor der Einlage sollte eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden. In den ersten Monaten kann es sehr häufig zu Blutungsunregelmässigkeiten und Schmierblutungen kommen, deshalb sind vor der Einlage pathologische Zustände des Endometriums auszuschliessen. Gemäss neuesten Daten ist das Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen (wie z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt oder Apoplexie) bei der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten (wie Jaydess®) vermutlich nicht erhöht [5]. Jaydess® wird im Allgemeinen gut vertragen [6]. In einzelnen Fällen können dennoch, vor allem in den ersten 3–6 Monaten nach dem Einlegen, Begleiterscheinungen wie Abdominal-/Beckenschmerzen, Kopfschmerzen, Brustspannen, Ausfluss, Übelkeit, Akne oder andere Hautprobleme, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Ovarialzysten, Vulvovaginitis und Alopezie auftreten [5, 6]. Das IUS kann auch partiell oder komplett ausgestossen werden. In seltenen Fällen kann das IUS die Gebärmutterwand durchdringen. Geschieht eine Dislokation, Expulsion oder Perforation, ist die empfängnisverhütende Wirkung nicht

mehr gewährleistet und das IUS muss entfernt werden. Bei Frauen, die unter der Anwendung von Jaydess® schwanger werden, ist das relative Risiko für eine ektopische Schwangerschaft erhöht [5]. Weitere Informationen finden sich in der Fachinformation auf www.swissmedicinfo.ch.

Text:

*Dr. Therese Schwender, Röserswil
Mit freundlicher Unterstützung von Bayer (Schweiz) AG*

Literatur:

1. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann* 2010; 41: 241–50.
2. Jones RK, Darroch JE, Henshaw SK. Contraceptive use among U.S. women having abortions in 2000–2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2002; 34: 294–303.
3. Moreau C, Trussell J, Rodriguez G, et al. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Hum Reprod* 2007; 22: 2422–7.
4. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 1998–2007.
5. Fachinformation Jaydess®, Stand Juni 2013; www.swissmedicinfo.ch.
6. Nelson A, Apter D, Hauck B, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1205–13.
7. Rybowski S, Dermout S, Kaunitz A, et al. Safety and bleeding outcomes with a new low-dose intrauterine contraceptive system, LNG-IUS 13.5mg: pooled analysis of randomised phase II and III data. *ESG* 2013; Poster number 127.

Weitere Informationen:

Bayer (Schweiz) AG,
CH-8045 Zürich, Grubenstrasse 6
E-Mail: info@bayer.ch



«Regelmässig an Verhütung denken? Das war einmal!»

Das kleinste IUS der Welt^{1,2}... auch für junge Frauen!*



- bis zu 3 Jahre zuverlässig verhüten¹
- einfache Einlage^{3,4}
- östrogen-frei und minimal dosiert¹



NEU

jaydess®

LEVONORGESTREL 13.5 MG

Referenzen

1 Arzneimittelinformation Jaydess®, Stand Juni 2013, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch; 2 Arzneimittelinformation Mirena®, Stand Juli 2013, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch; 3 Nelson A, et al. Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems. A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2013;122(6):1205-1213. 4 Gemzell-Danielsson K, et al. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena®. *Fertility and Sterility* 2012;3:616-622.

* Jaydess® wurde bei 1'432 Frauen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren untersucht (Phase III); 39% waren Nulliparae⁵

Kurzfachinformation Jaydess®:

Jaydess®: Gestagen abgebendes Intrauterinsystem (IUS) m. 13.5 mg Levonorgestrel (LNG). I: Intrauterine Kontrazeption über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren. **D/A:** Einlage innerhalb 7 d nach Beginn d. Mens. Auswechseln gegen neues IUS jederzeit. Nicht geeignet zur postkoitalen Schwangerschaftsverhütung. Unterscheidung von anderen IUS anhand des durch Ultraschall sichtbaren Silberberrings. **Kl:** Anomalien d. Uterus od. d. Zervix; PID; Post-partum-Endometritis; Zervizitis od. Vaginitis; sept. Abort $\leq$ 3 Monaten; Gestagen-abh. Tumore; maligne Erkrank. d. Corpus od. d. Zervix uteri; nicht abgeklärte Vaginalblutungen; immunsuppressive Therapie; akute Lebererkrank. + Lebertumore; SS: Überempfindlichkeit gegen LNG od. Bestandteile d. IUS. **VM:** Siehe wichtige Sicherheitsinformationen. **IA:** Der Metabol. von Gestagenen kann beschleunigt werden durch Arzneimittel, welche eine Enzymind. verurs., v.a. betroffen sind CYP450 Enzyme. Dazu gehören z.B. Barbiturate, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate, Griseofulvin, Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz, Bosentan + Johanniskrautpräparate. Stoffe, die Arzneim. metabolisierende Enzyme hemmen (z.B. Itraconazol, Ketoconazol), können d. Serum-LNG-Konz. erhöhen. Einfluss dieser Arzneimittel auf d. Wirksamkeit von Jaydess® ist nicht bekannt, er wird jedoch aufgrund der hauptsächlich lokalen Wirkung von Jaydess® nicht als bedeutend eingeschätzt. **SS/S:** SS KI; Anwendung in der Stillzeit möglich. **UW:** Sehr häufig: Vulvovaginitis, Kopfschm., Abdominal-/ Beckenschm., Akne/Seborrhoe, Veränd. Blutungen einschl. verstärkter od. abgeschwächter Mens., Schmierblutungen, Oligo- + Amenorrhoe (>50%), Ovarialzysten; Häufig: Infekt. d. oberen Genitaltrakts, depressive Verstimmungen, Migräne, Übelkeit, Alopezie, Dysmenorrhoe, Brustschm./Unwohlsein, Ausstossung d. IUS, Scheidenausfluss. Weitere UW siehe FI. **Liste B:** Stand Juni 2013. Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der FI auf www.swissmedicinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinfo.ch; www.jaydess.ch

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Jaydess®:

VM: Vor Insertion allg. + gynäkol. Untersuchung inkl. Palpation d. Mammar + Ausschl. aller KI durchführen. Zervixabstrich durchführen + Behand. von Infektionen muss abgeschl. sein. Ausschl. path. Zustände d. Endometriums. Die Risiken + Vorteile einer IU-Kontrazeption sollten abgewogen werden. Korrekte IUS-Lage ist wichtig für einheitliche Wirkung. Einlage und Entfernung d. IUS kann Schmerzen, Blutungen und vasovagale Reaktionen auslösen. Vorsicht bei Epileptikerinnen. Kontrolle 1-3 Monate nach Einlage + anschl. jährlich; Jaydess® bietet keinen Schutz vor HIV-Infekt. (AIDS) + anderen sexuell übertragb. Krankh. Unterweisung d. Pat. zur selbstständigen Lagekontrolle des IUS. Erhöhtes Risiko für Perforation b. stillenden Frauen. Wenn Frauen unter Jaydess® schwanger werden, ist das rel. Risiko für eine EUG erhöht, insb. bei Anamnese mit EUG, Tuben-OP oder PID; Aufklärung der Pat. über mögliche Symptome (heftige Schmerzen im unt. Abdomen, insb. bei Ausbleiben der Menstruation bzw. Auftreten von Blutung nach Amenorrhoe). **Sofortiges Entfernen der Jaydess® bei:** Auftreten von KI; erstmaliger/verstärkter migräneartiger Kopfschm.; fokale Migräne m. asymmetr. Sehverlust; Seh-, Hör-, -Sprach- od. sonstige Wahrnehmungsstörungen + andere Sympt., einer zerebralen Ischämie; Gelbsucht; geschlechtshormon-abh. Neoplasien; starker Blutdruckanstieg; schwere arterielle Erkrank. z.B. Schlaganfall, Herzinfarkt; tiefe Venenthrombose od. Lungenembolie. Gemäss neuester Daten ist d. Risiko für VTE- + ATE-Erkrank. unter Gestagen-Monopräparaten (wie Jaydess®) vermutlich nicht erhöht. Bei Thrombose sollte d. Entfernung des IUS + geeignete alternative, nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden in Betracht gezogen werden. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe FI. LCH.WHC.01.2014.0557-DE/FR/IT.

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



Impressum

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

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

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
 Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
 2380 Perchtoldsdorf

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

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

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

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

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

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

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

Slow-Release Intrauterine Insemination als neue Methode der IUI

M. Franz, J. Marschalek

Die intrauterine Insemination (IUI) stellt bei idiopathischer Sterilität, Endometriose Grad I–II, Impotentia coeundi oder leichter männlicher Subfertilität nach wie vor die Behandlungsmethode der Wahl dar und ist die einfachste Form einer Kinderwunschbehandlung. Mit 1,5–2,5 Mio. Zyklen ist die IUI zweifellos die am meisten angewendete Methode, was sicherlich auch daran liegt, dass die IUI die einfachste, am wenigsten invasive und kostengünstigste Behandlungsform bei unerfülltem Kinderwunsch ist.

Leider sind die Schwangerschaftsraten nach IUI aber nach wie vor unbefriedigend und liegen in der Literatur in Abhängigkeit von Alter und Begleitmedikation zwischen 5 und 15 %. Eine Auswertung der Daten des Europäischen IVF-Registers 2004 mit fast 100.000 ausgewerteten Inseminationszyklen zeigte eine Geburtenrate von 12,3 % über alle Zyklen [1]. Unzählige Studien haben sich in der Vergangenheit damit beschäftigt, die Erfolgsraten der IUI zu verbessern. Eine Verbesserung der Raten konnte in den letzten Jahren hauptsächlich durch eine Modifikation der Aufbereitungstechniken der Spermien erzielt werden. In vielen Studien wurden vor allem die verschiedenen Stimulationsprotokolle und Ovulationsinduktionen untersucht, wohingegen die Methode der IUI als solche kaum je modifiziert wurde. So zeigte sich zum Beispiel in einer Studie von Berker et al. 2011 [2], dass die Rate an klinischen Schwangerschaften mittels Stimulation mit rekombinantem FSH (rFSH) im Vergleich zu Clomiphencitrat tendenziell gesteigert werden konnte (15,6 % vs. 9,6 %; $p = 0,31$), aufgrund der geringen Fallzahl der Studie (189 Zyklen) konnte aber keine Signifikanz gezeigt werden. Die Verwendung von GnRH-Antagonisten zur Verhinderung einer vorzeitigen Ovulation wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht, wobei hier in zwei 2011 hochrangig publizierten Studien kontroverse Ergebnisse erzielt wurden. So konnte in einer nicht verblindeten Studie die Schwangerschaftsrate unter Anwendung von GnRH-Antagonisten in Kombination mit rFSH signifikant verbessert werden [3], eine andere, deutlich größere und doppelblind ausgeführte Studie hingegen zeigte keinen Unterschied in den Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten (Placebo 12 %, GnRH 8,4 %; $p = 0,3$) [4]. Eine andere, oft untersuchte Frage ist die Frage nach der Ovulationsinduktion vs. endogenem LH-Anstieg vor IUI. Die meisten Arbeiten beschreiben hier einen Inseminationszeitpunkt von 32–36 Stunden nach hCG-Gabe oder 24 Stunden nach endogenem LH-Anstieg. Die Datenlage ist aber nach wie vor uneinheitlich, sodass nicht zu einem bestimmten Vorgehen geraten werden kann.

Sehr wenige Studien haben bisher die Technik der IUI als solche infrage gestellt oder modifiziert. Eine erste Arbeit zur Slow-Release Insemination (SRI) wurde 1992 von Muharib et al. vorgestellt, in der die Insemination über 3 Stunden durchgeführt wurde. Dabei konnte die Schwangerschaftsrate pro Zyklus von 6,1 % auf 15,0 % ($p < 0,005$) und die kumulative

Schwangerschaftsrate nach 4 Zyklen von 22 % auf 63,1 % ($p < 0,05$) signifikant gesteigert werden, jedoch war auch hier die statistische Power mit nur 126 durchgeführten Zyklen eher schwach. Die Idee der verbesserten Befruchtungsrate durch langsames Einbringen von Samen in die Gebärmutterhöhle hat mehrere zugrunde liegende Theorien: Es wird durch das langsame kontinuierliche Einbringen die Kontaktzeit zwischen Spermien und Eizelle erhöht, das Rückfließen von Spermien in die Scheide oder der Austritt über die Tuben wird vermindert und ein Spermienbolus mit möglicher Polyspermie oder Auslösen einer Immunreaktion wird vermieden.

Um diesen Ansatz der SRI genauer zu untersuchen, wurde 2012 eine randomisierte Multicenterstudie im Cross-over-Design begonnen, wobei jede Patientin entweder mit einer SRI und dann bei Ausbleiben einer Schwangerschaft mit einer IUI oder zuerst mit einer IUI und dann mit einer SRI behandelt wird. Bei der SRI wird mittels einer Pumpe (EVIE) über einen Ballonkatheter die Samenmenge von 1,0 ml über 4 Stunden kontinuierlich in das Cavum uteri abgegeben. Da die Pumpe klein und leicht ist, kann sie mit einem Gurt um den Oberschenkel fixiert werden und die Patientin kann nach Anbringen der Pumpe nach Hause gehen. Die Entfernung des Ballonkatheters kann nach Ablauf der 4 Stunden durch die Patientin selbst vorgenommen werden. Bei der IUI wird ein Bolus von 0,5 ml einmalig eingebracht.

Die ersten, noch nicht veröffentlichten Daten dieser Studie decken sich mit bisherigen Ergebnissen und geben Anlass zur Hoffnung, dass mittels SRI die Schwangerschaftsraten nach IUI deutlich gesteigert werden könnten: So konnte nach 94 durchgeführten Zyklen bei Frauen unter 35 Jahren die Schwangerschaftsrate um den Faktor 2,2 bei Anwendung der SRI gesteigert werden, jedoch ist dieser Anstieg aufgrund der Fallzahl (noch) nicht signifikant. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag hierbei bei 34,4 Jahren. Im besten Zentrum der Studie entspricht dies einem Anstieg von 13 % (IUI) auf 26,3 % (SRI, n.s.) über alle Altersgruppen.

Selbstverständlich sind diese Zahlen nur vorsichtig zu interpretieren und unter dem Aspekt zu bewerten, dass bisher erst 154 der geplanten 500 Zyklen (250 SRI vs. 250 IUI) ausgewertet wurden. Es zeigt sich aber, dass hier ein neuer, vielversprechender Ansatz verfolgt wird, der vielleicht einen entscheidenden Fortschritt in der Methode der Insemination bringen könnte.

Literatur:

1. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. Hum Reprod Update 2009; 15: 265–77.
2. Berker B, Kahraman K, Taskin S, et al. Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 1561–6.
3. Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS. Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. Fertil Steril 2008; 90: 2281–6.

4. Cantineau AE, Cohlen BJ, Klip H, et al; Dutch IUI Study Group Collaborators. The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles with mild ovarian hyperstimulation does not increase live birth rates – a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Hum Reprod 2011; 26: 1104–11.

5. Muharib NS, Abdel Gadir A, Shaw RW. Slow release intrauterine insemination versus the bolus technique in the treatment of women with cervical mucus hostility. Hum Reprod 1992; 7: 227–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. Maximilian Franz

Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

D-81679 München, Menzelstraße 4a

E-Mail: mf@gyn-bogenhausen.de

www.gyn-bogenhausen.de

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

IUI war gestern – EVIE ist heute: Slow Release Insemination (SRI)

Erfolgsquote mit IVF vergleichbar

Die intrauterine Insemination (IUI) ist die am längsten und häufigsten praktizierte Behandlung der assistierten Reproduktion. Die Erfolgsrate der IUI liegt jedoch nur in seltenen Fällen über 10 % pro Zyklus. Umso erstaunlicher ist es, dass sich in all den Jahren niemand ernsthaft mit einer Verbesserung der Technik dieser weitverbreiteten Methode beschäftigt hat.

Mit EVIE – Slow Release Insemination System steht nun ein neues Verfahren zur Verfügung, das eine Verdopplung der Schwangerschaften bei Frauen unter 35 Jahren im Vergleich zur herkömmlichen IUI verspricht.

EVIE – Pumpt Schwangerschaftsraten in neue Höhen



EVIE ist eine kleine, mechanische Pumpe zur Einmalverwendung.

EVIE gibt Sperma über einen Zeitraum von 4 Stunden langsam in die Gebä-



„Aufgrund vielversprechender Zwischenergebnisse kann die EVIE-Methode in Zentren, die nicht an der Studie teilnehmen, bereits jetzt nach ausführlicher Aufklärung angeboten werden.“

Dr. Maximilian Franz
Gynäkologe und Reproduktionsmediziner
München, Investigator Universitätsfrauen-
klinik Wien, Abt. f. Gyn. Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin

mutter ab, wodurch die Zeitspanne verlängert wird, in der Eizelle und Spermien zusammentreffen können. Dadurch steigt die Befruchtungswahrscheinlichkeit signifikant.

Die Endergebnisse einer großen internationalen, multizentrischen Studie werden im Herbst 2014 erwartet. Bisherige Zwischenergebnisse von 154 Zyklen sind vielversprechend und wurden im März beim FertiForum in Mainz präsentiert: Die Schwangerschaftsrate verbesserte sich um das 2,2-Fache bei Frauen unter 35 Jahren. Das beste Zentrum steigerte die Schwangerschaftsrate von 13 % auf 26,3 % über alle Altersgruppen. Diese Ergebnisse haben noch keine statistische Signifikanz erreicht, bestätigen jedoch Erfolgsraten aus zwei früheren Studien.

Alle Informationen über EVIE inklusive Einführungsvideos finden Sie auf www.kairos-life.com

Welchen therapeutischen Nutzen bietet EVIE?

- Verdoppelung der Schwangerschaftsrate pro Zyklus gegenüber IUI bei Frauen unter 35 Jahren
- Schwangerschaftsrate vergleichbar mit IVF/ICSI
- Weniger invasive First-line-Therapie
- Hohe Akzeptanz bei Frauen
- Leichte Handhabung, keine Änderung der klinischen Routine notwendig

Welche Kinderwunschpaare profitieren von EVIE?

- Jüngere Frauen unter 35 Jahren
- Männer mit leichter Subfertilität
- Paare mit idiopathischer Infertilität
- Frauen mit Endometriose (I–II) bei intakten Eileitern
- Paare, die eine heterologe/donogene Insemination wünschen

Nutzen Sie auch die speziellen Einführungsangebote bis 30. Juni!

Weitere Informationen:

KAIROS
Weil Kinderwunsch nicht warten kann

KAIROS Life Sciences GmbH
A-2344 Maria Enzersdorf,
Hauptstraße 5
Tel: +43-2236-710 777-0
Fax: +43-2236-710 777-70
E-Mail: office@kairos-life.com

Verhütung leicht gemacht: Ein Ring für (fast) alle Frauen

Bieten Sie Frauen, die eine zuverlässige hormonelle Verhütungsmethode suchen, NuvaRing® an. Studien zeigen, dass die Mehrzahl der Anwenderinnen so zufrieden ist mit dem Verhütungsring, dass sie ihn Freundinnen weiterempfehlen würden [1]. Dem Frauenarzt kommt dabei eine wichtige Funktion als Berater zu [2].

Der Vaginalring stellt eine Fortentwicklung der oralen Hormoneinnahme dar: Jungen Frauen bietet er eine zuverlässige Verhütungswirkung mit einfacher monatlicher Anwendung. Frauen, die mitten in der Familienplanung stehen und eine langwirksame Verhütung suchen, gibt er trotzdem die Flexibilität an die Hand, jederzeit selbst entscheiden zu können, ob sie verhüten möchten. Da der hepatische First-pass-Effekt vermieden wird, kann die Hormondosis mit 15 µg Ethinylestradiol und 120 µg Etonorgestrel pro Tag [3] im Vergleich zur Pille niedrig gehalten werden, ohne die Zyklusstabilität zu gefährden. Denn da die gleichmässige Hormonabgabe stabile Plasmaspiegel erzeugt [4], können Blutungsunregelmässigkeiten weitgehend vermieden werden.

Die hohe Zyklusstabilität belegt die zusammenfassende Analyse [1] von 2 offenen Studien mit zusammen 2322 Erstanwenderinnen, die über 13 Zyklen

beobachtet wurden: Blutungsunregelmässigkeiten (Spottings oder Durchbruchblutungen) wurden nur in 5,5 % von mehr als 23.000 beobachteten Zyklen registriert. Der Pearl-Index lag bei der Per-protocol-Population bei unter 1 %, also in der gleichen Grössenordnung anderer kombinierter Kontrazeptiva.

Die gleichmässige Hormonabgabe kann auch dazu beitragen, zyklusbedingte Symptome zu lindern [5]: Prämenstruelle Symptome, Dysmenorrhö und menstruationsassoziierte Kopfschmerzen gingen bei Erstanwenderinnen und Switcherinnen deutlich zurück (Abb. 1). Wie wichtig die Beratung durch den Gynäkologen für die kontrazeptive Entscheidung der Frau ist, zeigte die CHOICE-Studie [2] unter Leitung von Prof. Johannes Bitzer, Universitätsspital Basel. Darin erhielten Frauen aus 11 Ländern, die eine hormonelle Kontrazeption wünschten, eine ärztliche Beratung zu Pille, Pflaster und Verhütungsring mithilfe standardisierter Informationsblätter. Aus der Schweiz beteiligten sich 2629 Frauen. Nach der Beratung war der Anteil derer, die nicht wussten, welche Methode sie bevorzugten, von 21 auf 3 % gesunken. Den deutlichsten Zuwachs verzeichnete wie in allen Ländern der NuvaRing®: von 11 auf 29 %. Pille und Pflaster konnten dagegen nur im einstelligen Prozentbereich zulegen. Es macht demzufolge Sinn, Frauen bei der Verhütungsberatung auch auf Alternativen zur Pille hinzuweisen, um ihren Entscheidungsspielraum zu erweitern.

Zusammenfassend eignet sich der Verhütungsring für alle Frauen, die eine hormonelle kontrazeptive Methode wünschen, an die sie nicht jeden Tag denken müssen, und bei denen keine Kontraindikationen gegen kombinierte hormonelle Kontrazeptiva bestehen. Vor der Verschreibung ist eine umfassende Beratung über die Nebenwirkungen sowie eine sorgfältige Evaluation des Thromboserisikos und der Risikofaktoren der Patientin unabdingbar.

Literatur:

1. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 585–93.
2. Bitzer J, Gemzell-Danielsson K, Roumen F, et al. The CHOICE study: effect of counselling on the selection of combined hormonal contraceptive methods in 11 countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17: 65–78.
3. Fachinformation NuvaRing®.
4. van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 168–74.
5. Merki-Feld GS, Hund M. Clinical experience with the combined contraceptive vaginal ring in Switzerland, including a subgroup analysis of previous hormonal contraceptive use. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: 413–22.

Autorin: Manuela Arand,
Medizinjournalistin, Berlin

Mit freundlicher Unterstützung von
MSD Merck Sharp & Dohme AG

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

Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation unter www.swissmedic.ch.

Weitere Informationen:

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

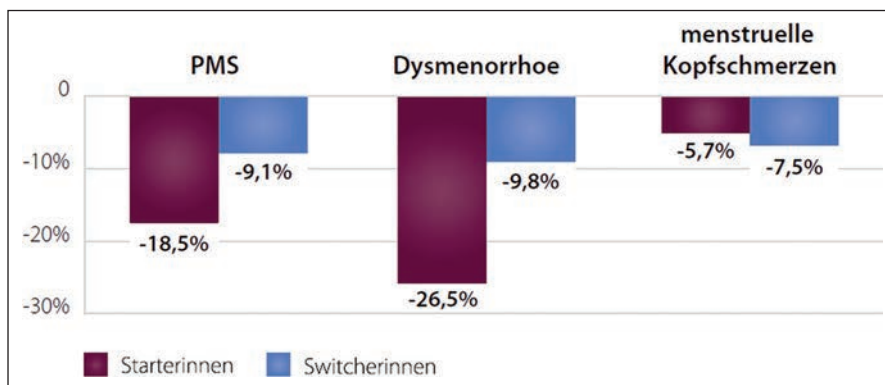


Abbildung 1: Prämenstruelle Symptome, Dysmenorrhö und menstruationsassoziierte Kopfschmerzen gingen bei Erstanwenderinnen und Switcherinnen deutlich zurück. Adaptiert nach Merki-Feld et al. [5].

Einen weiteren Pharma-News-Beitrag finden Sie in der Online-Ausgabe des Journals unter
www.kup.at/A12227

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



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

Gekürzte Fachinformation NuvaRing®; Wirkstoffe: Etonogestrel, Ethinylestradiol. **Hilfsstoffe:** Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Magnesiumstearat. Biegsamer, durchsichtiger, fast farbloser Ring aus Kunststoff mit einem Aussendurchmesser von 54 mm und einem Querschnittsdurchmesser von 4 mm. **Indikation:** Hormonale Kontrazeption zur vaginalen Anwendung. **Dosierung/Anwendung:** NuvaRing® kann von der Frau selbst in die Vagina eingesetzt werden. Zum Einsetzen sollte die Haltung gewählt werden, die der Frau am bequemsten erscheint. NuvaRing® muss zusammengedrückt und soweit in die Vagina geschoben werden, bis er bequem sitzt. Die genaue Lage von NuvaRing® in der Vagina spielt keine Rolle für die empfängnisverhütende Wirkung. Wenn NuvaRing® eingesetzt worden ist, verbleibt er für die folgenden drei Wochen in der Vagina. Die Frau kann jederzeit prüfen, ob sich der NuvaRing® tatsächlich in der Vagina befindet. Drei Wochen später ist NuvaRing® am gleichen Wochentag zu entfernen und eine 1-wöchige Anwendungspause einzuhalten, bevor wieder ein neuer Ring eingesetzt wird. Die Entfernung von NuvaRing® aus der Vagina erfolgt entweder durch Einheften des Zeigefingers unter den vorderen Rand oder durch Festhalten des Randes zwischen Daumen und Zeigefinger und Herausziehen. **Kontraindikationen:** Vermutete oder bestehende Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einem der übrigen Bestandteile von NuvaRing®, bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle Thrombosen mit oder ohne Lungenembolie, sowie Vorstadien einer Thrombose, bekannte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen mit oder ohne positive Familienanamnese, Migräne mit neurologischen Symptomen, Diabetes mellitus mit Gefässerkrankungen, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, abnorme Leberfunktionsparameter, bestehende oder vorausgegangene Lebertumore, bestehende oder vermutete sexualhormonabhängige Erkrankungen des Genitales oder der Mammæ, nicht abgeklärte Genitalblutungen. **Interaktionen:** Es können Interaktionen mit Induktoren von microsomalen Enzymen wie u.a. CYP 3A4 stattfinden, die die Clearance der Sexualhormone beschleunigen (z.B. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiram, Felbam, Ritonavir, Griseofulvin und Johanniskraut-Präparate (Hypericum)). Es wurde auch über Versagen der kontrazeptiven Wirkung bei der gleichzeitigen Einnahme von Antibiotika wie z.B. Penicilline und Tetracycline berichtet. Hormonale Kontrazeptiva können die Plasma- und Gewebekonzentrationen anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Weiter kann auch die pharmakologische Wirkung folgender Arzneimittel beeinflusst werden: Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine, β -Blocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien und Theophyllin. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufigste unerwünschte Wirkungen waren: Kopfschmerzen, Vaginitis und Fluor vaginalis. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen waren: Vaginale Moniliasis, vulvovaginale Pilzinfektionen, Gewichtszunahme, Depression, verringerte Libido, Kopfschmerzen, Migräne, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Akne, Unterbauchschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Dysmenorrhö, Genitaler Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Ausstossung des Rings. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern. Die vollständige Fachinformation ist auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Stand September 2010. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-1086756-0000

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

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



MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werftstrasse 4, 6005 Luzern



das
ORIGINAL

Vaginalprobleme?

Gynofit – die natürliche Lösung bei bakterieller Vaginose

- Ohne Konservierungs- und Duftstoffe.
- Einfache, hygienische Anwendung im Applikator.
- Sanft, wirksam, hormonfrei.



Milchsäure Vaginalgel

Bringt die
Scheidenflora ins
Gleichgewicht

Gynofit®

endlich etwas, das wirklich hilft!



www.gynofit.ch

Rezeptfrei in Drogerien und Apotheken



hergestellt in der Schweiz