

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Vitamin D und Menopause: Ist eine Nahrungs- ergänzung mit Vitamin D sinnvoll?

E. Lerchbaum

Fischverzehr in der Schwangerschaft: Risiko oder Benefit?

C. Gundacker, M. Hengstschläger

Akupunktur – Möglichkeiten zur Behandlung des klimakterischen Syndroms

S. Eisenhardt, J. Fleckenstein

RUBRIKEN

Mitteilungen

News-Screen

First to know

Medizintechnik-News

Pharma-News

Tabelle 2: Quecksilbergehalte in ausgewählten Fischarten
(Quecksilbergehalte berechnet aus den Daten von Fussen-
egger et al. [57]).

	Hg (µg/kg)	µg Hg/150 g (1 Portion)	µg Hg/300 g (2 Portionen)
Hai	990	149	297
Schwertfisch	980	147	294
Thunfisch*	350	53	105
Kabeljau	100	15	30
Forelle	70	11	21
Lachs	40	6	12

* Weißer Thunfisch (Albacore)

Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausen-Gesellschaft

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

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in
EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the



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

Inhalt

Editorial	5
P. Stute	
Vitamin D und Menopause: Ist eine Nahrungsergänzung mit Vitamin D sinnvoll?	6
E. Lerchbaum	
Fischverzehr in der Schwangerschaft: Risiko oder Benefit?	16
C. Gundacker, M. Hengstschläger	
Akupunktur – Möglichkeiten zur Behandlung des klimakterischen Syndroms	22
S. Eisenhardt, J. Fleckenstein	

RUBRIKEN

Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG	26
News-Screen	
Assistierte Reproduktion – K. Walch	27
Menopause – P. Frigo	29
First to know	31
P. Stute	
Medizintechnik-News	35
Pharma-News	36
Hinweise für Autoren	34
Impressum	38

Titelbild: Aus: C. Gundacker, M. Hengstschläger, Fischverzehr in der Schwangerschaft: Risiko oder Benefit?, S. 19, Tab. 2.

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

Herausgeber:

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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. ¹⁾ 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

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich komme gerade von einer Konferenz im Süden Europas und muss aufgrund eines Maschinenschadens des Flugzeugs noch etwas bleiben.

Das verschafft mir die gute Gelegenheit, etwas Vitamin D „zu tanken“, und eine Überleitung zum ersten Beitrag von **Lerchbaum**, welcher sich mit den positiven Effekten von Vitamin D nicht nur auf den Knochen, sondern auch auf andere Organsysteme beschäftigt.

Der zweite Artikel wendet sich der Ernährung zu. Von allen Seiten hören wir, wie gesund der Fischverzehr ist. Andererseits erahnen wir spätestens im Rahmen von Umweltkatastrophen, dass der Lebensraum von Fischen mit Schadstoffen belastet ist/sein kann. Wie sieht dann die Bilanz für den Menschen, insbesondere für Schwangere, aus? Soll man Fischverzehr in der Schwangerschaft empfehlen oder lieber davon abraten? Hier hilft uns der Beitrag von **Gundacker & Hengstschläger** weiter.

Abgerundet wird die aktuelle Ausgabe von **Eisenhardt & Fleckenstein**, meinen Kollegen und Kooperationspartnern in klinischen Studien vom Institut für Komplementärmedizin der Universität Bern. Der Artikel beschreibt die therapeutischen Möglichkeiten der traditionellen chinesischen Medizin/Akupunktur bei klimakterischen Beschwerden, ein inzwischen in Studien gut untersuchter Therapieansatz.

In der Hoffnung, trotz der mediterranen Ferienstimmung um mich herum doch noch heute nach Bern zurückzukommen, wünsche ich Ihnen eine entspannende Lektüre!

Ich verbleibe mit den besten Grüßen,

Ihre
Petra Stute



Éditorial

Chère consœur, Cher confrère,

Je rentre tout juste d'une conférence au sud de l'Europe et dois encore rester un peu à cause d'une avarie de moteur de l'avion.

J'en profite pour «faire le plein» de vitamine D et vous annoncer par la même occasion le premier article, écrit par **Lerchbaum**, qui se penche sur les effets bénéfiques exercés par la vitamine D non seulement sur les os, mais aussi sur d'autres systèmes d'organes.

Le deuxième article est consacré à la nutrition. Nous entendons de toutes parts combien la consommation de poisson est bonne pour la santé. D'autre part, nous nous doutons bien – au plus tard lors de catastrophes environnementales – que l'espace vital des poissons est ou peut être contaminé par des substances nocives. Quel est le rapport avantages-risques pour l'être humain, et en particulier pour la femme enceinte? Doit-on conseiller ou déconseiller la consommation de poisson pendant la grossesse? L'article **Gundacker & Hengstschläger** contribue à éclaircir cette question.

Le numéro actuel est complété par **Eisenhardt & Fleckenstein**, mes confrères et partenaires dans des études cliniques de l'Institut de médecine complémentaire de l'Université de Berne. Cet article décrit les possibilités thérapeutiques de la médecine traditionnelle chinoise et plus particulièrement de l'acupuncture dans le traitement des troubles climatiques. Cette approche aujourd'hui bien étudiée dans le cadre d'essais scientifiques.

Espérant, malgré la belle ambiance méditerranéenne de vacances qui m'entoure, pouvoir retourner à Berne encore aujourd'hui, je vous souhaite une excellente lecture!

Bien à vous,
Petra Stute

Vitamin D und Menopause: Ist eine Nahrungsergänzung mit Vitamin D sinnvoll?

E. Lerchbaum

Kurzfassung: Neben der klassischen Rolle von Vitamin D im Kalzium- und Knochenstoffwechsel legen Forschungsergebnisse nahe, dass Vitamin D eine Reihe weiterer wichtiger Aufgaben erfüllt. So ist der Vitamin-D-Mangel neben muskuloskelettalen Beschwerden auch mit kardiovaskulären Erkrankungen, dem metabolischen Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, Karzinomen sowie erhöhter Mortalität assoziiert. Weiter ist eine Vitamin-D-Defizienz mit Depressionen und einer Verschlechterung der kognitiven Funktion verbunden. Sowohl zunehmendes Alter als auch eine erhöhte Fettmasse vergrößern das Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. Weiter gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D- und Östrogenstoffwechsel.

Im Rahmen der Menopause kommt es durch den Östrogenmangel zu einem beschleunigten Knochenstoffwechsel, einer Abnahme der Knochenichte und konsekutiv zu einem erhöhten Risiko für Frakturen. Muskuloskelettale Beschwerden können die Lebensqualität beeinträchtigen, Stimmungsschwankungen treten gehäuft auf, das Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen nimmt zu. Die Körperzusammensetzung verändert sich: Während die Muskelmasse abnimmt, kommt es zu einer Zunahme des Körperfettanteils, wodurch das Risiko für einen Vitamin-D-Mangel steigt. Umgekehrt kann der Vitamin-D-Mangel sowohl die Beschwerden als auch die im Rahmen der Menopause gehäuft auftretenden Erkrankungen verstärken.

Hinsichtlich des Knochenstoffwechsels gibt es klare Empfehlungen, dass eine ausreichende

Vitamin-D-Zufuhr erforderlich ist, um den peri- und postmenopausalen Verlust von Knochenmasse zu minimieren. Die Tatsache, dass der Vitamin-D-Mangel und die Menopause darüber hinaus auch hinsichtlich kardiovaskulärer, metabolischer, kognitiver sowie psychischer Veränderungen ein gemeinsames Risikoprofil zeigen, legt nahe, dass ein ausgeglichener Vitamin-D-Status auch hinsichtlich der kognitiven, seelischen, metabolischen und kardiovaskulären Gesundheit von peri- und postmenopausalen Frauen von großer Bedeutung ist.

Schlüsselwörter: Vitamin D, Menopause, muskuloskelettale Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Vitamin-D-Supplementierung

Résumé: Vitamine D et ménopause: un complément alimentaire de vitamine D est-il judicieux? Des résultats de recherches suggèrent que la vitamine D remplit une série de fonctions importantes en plus de son rôle classique dans le métabolisme du calcium et des os. Ainsi, un déficit en vitamine D est associé non seulement à des symptômes musculo-squelettiques, mais aussi à des maladies cardio-vasculaires, au syndrome métabolique, au diabète de type 2, à des cancers et à une mortalité accrue. De plus, un déficit en vitamine D est associé à des états dépressifs et à une détérioration de la fonction cognitive. Le risque de développer un déficit en vitamine D augmente avec l'âge et avec la masse grasse. Il existe aussi des indices suggérant un rapport entre la vitamine D et le métabolisme des œstrogéniques.

Dans le cadre de la ménopause, le déficit en œstrogène entraîne une accélération du métabolisme osseux et une réduction de la densité minérale osseuse, et en conséquence un risque accru de fractures. Des symptômes musculo-squelettiques peuvent altérer la qualité de vie, les fluctuations d'humeur sont fréquentes et le risque de maladies métaboliques et cardio-vasculaires augmente. La composition du corps change: la masse musculaire diminue et la masse grasse augmente, avec l'effet d'accroître le risque d'un déficit en vitamine D. Le déficit en vitamine D peut de sa part renforcer les symptômes et les maladies survenant de façon accrue pendant la ménopause.

Pour le métabolisme osseux, il existe des recommandations très claires d'assurer un apport suffisant en vitamine D pour réduire autant que possible les pertes péri- et postménopausiques de masse osseuse. Le fait que le déficit en vitamine D et la ménopause soient associés à un profil de risque commun de modifications cardio-vasculaires, métaboliques, cognitives et psychiques suggère qu'un bilan équilibré de vitamine D pourrait jouer un rôle important aussi pour la santé cognitive, émotionnelle, métabolique et cardio-vasculaire des femmes dans la péri- et postménopause. **J Gynäkol Endokrinol 2014 (Schweiz); 17 (3): 6–14.**

Mots clés: vitamine D, ménopause, maladies musculo-squelettiques, maladies cardio-vasculaires, supplémentation en vitamine D

■ Vitamin-D-Stoffwechsel

Vitamin D ist ein Steroidhormon. Dessen Vorläufer, 7-Dehydrocholesterin, ein Zwischenprodukt der Cholesterinsynthese, findet sich in der Haut [1]. Durch UVB-Strahlung wird in der Haut die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin in Provitamin D₃ induziert, welches dann spontan zu Vitamin D₃ (Cholecalciferol) isomerisiert [1]. Vitamin D gelangt dann in den Blutkreislauf und wird an das Vitamin D-Binding Protein (VDBP) gebunden transportiert. Ungefähr 80–90 % des sich im Körper befindlichen Vitamin D entstehen durch sonnenlichtinduzierte Produktion in der Haut. Ein sehr viel kleinerer Teil, nämlich 10–20 %, stammt aus der Nahrung. Über die Nahrung wird entweder Vitamin D₂, das in Gemüse oder Pilzen (z. B. Shiitakepilze) enthalten ist, oder Vitamin D₃, das etwa in fettem Fisch (Lachs oder Makrelen) oder Lebertran vorhanden ist, aufge-

nommen [1]. Das durch die Nahrung aufgenommene oder durch Sonnenlicht synthetisierte Vitamin D wird in weiterer Folge in der Leber durch das Enzym 25-Hydroxylase zu 25-Hydroxyvitamin D₃ (25[OH]D) umgewandelt, welches gemessen wird, um den Vitamin-D-Status eines Patienten zu bestimmen. Als Vitamin-D-suffizient wird ein 25(OH)D-Serumspiegel von 30–60 ng/ml erachtet, liegt der Spiegel zwischen 20 und 29 ng/ml, spricht man von Vitamin-D-Insuffizienz und bei einem 25(OH)D-Spiegel von < 20 ng/ml liegt eine Vitamin-D-Defizienz vor (Tab. 1) [1].

In weiterer Folge wird 25(OH)D in der Niere oder auch in anderen Geweben durch das Enzym 1 α -Hydroxylase zu seiner aktiven Form, dem 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25[OH]₂D₃), umgewandelt. Die Vitamin-D-Wirkung entfaltet sich u. a.

Eingelangt am 15. Mai 2014; angenommen am 18. Mai 2014

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Elisabeth Lerchbaum, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: elisabeth.lerchbaum@medunigraz.at

Tabelle 1: Einteilung des Vitamin-D-Status gemäß dem 25(OH)D-Spiegel.

Vitamin-D-Status	25(OH)D-Spiegel
Vitamin-D-Mangel	< 20 ng/ml
Vitamin-D-Insuffizienz	20–29,9 ng/ml
Vitamin-D-Suffizienz	30–60 ng/ml

über den Vitamin-D-Rezeptor (VDR), der sich neben den klassischen Vitamin-D-Zielgeweben, wie Knochen, Darm und Epithelkörperchen, auch in Herzmuskelzellen findet.

Über die klassische Rolle von Vitamin D im Kalzium- und Knochenstoffwechsel hinaus haben jüngste Forschungsergebnisse das öffentliche Interesse an Vitamin D bzw. Vitamin-D-Mangel geweckt. So wurde der VDR in nahezu allen Zellen und Geweben des menschlichen Körpers gefunden [2], was darauf schließen lässt, dass Vitamin D auch eine mögliche Wirkung in diesen Zellen entfaltet. Ein Vitamin-D-Mangel ist in der Bevölkerung sehr häufig und mit verschiedenen chronischen Erkrankungen wie z. B. Autoimmunerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Infertilität verbunden [3].

Besonders häufig ist ein Vitamin-D-Mangel einerseits bei älteren und adipösen Menschen und andererseits bei Personen mit dunklerem Hauttyp bzw. einer stark pigmentierten Haut. Man geht davon aus, dass Menschen, die im Laufe der Evolution aus Äquatornähe nach Norden migrierten, eine hellere Haut entwickelten, um eine effektivere Vitamin-D-Synthese zu ermöglichen, was einen Überlebensvorteil darstellte. Menschen, die in der Nähe des Äquators leben, benötigen einerseits eine stärkere Hautpigmentierung als Schutz, andererseits ist aufgrund der intensiveren Sonneneinstrahlung eine adäquate Vitamin-D-Produktion auch bei dunklerem Hauttyp gewährleistet. Ein besonderes Problem stellen somit in Österreich Personen mit Migrationshintergrund mit dunklerem Hauttyp dar, da diese auf die relativ schwache Sonneneinstrahlung nicht vorbereitet sind. Verschlimmert wird diese Situation noch bei Migrantinnen, welche (teils vollständig) verschleiert sind. In Österreich ist nur in den Monaten Mai bis September die Sonneneinstrahlung intensiv genug, um eine ausreichende Vitamin-D-Synthese in der Haut zu ermöglichen. Man geht davon aus, dass 3× wöchentlich 15–30 Minuten Sonneneinstrahlung (Gesicht, Arme und Beine) ausreichen, um einen adäquaten Vitamin-D-Spiegel (30–40 ng/ml) zu erreichen, wobei die exakte Dauer und Häufigkeit natürlich vom Hauttyp abhängig ist. Anzumerken ist, dass ein UV-Schutz in Form von Sonnencremes oder auch Hautcremes mit integriertem Lichtschutzfaktor eine Vitamin-D-Synthese in der Haut verhindern.

■ Vitamin D und Menopause

Studien weisen auf eine wichtige Rolle von Vitamin D in der weiblichen Fertilität und Hormonproduktion hin. So stimuliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die ovarielle Synthese von Progesteron, Östradiol und Östron [4]. Die Aromatase-Aktivität, welche die Östradiol-Biosynthese katalysiert, und die Aromatase-Expression werden durch Kalzitriol stimuliert [5]. Aus Tierversuchen bei VDR-Knockout-Mäusen ist bekannt, dass die Aromatase-Aktivität deutlich vermindert ist, und hohe LH- und FSH-Spiegel weisen auf einen hypergonadotropen Hypogonadismus hin [6]. Wenn man nun die typischen Symptome und Zeichen der Menopause betrachtet, wie beispielsweise den vermehrten Verlust von Knochenmasse bzw. Osteoporose, kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen sowie psychische und kognitive Veränderungen [7], so gibt es bei all diesen Aspekten eine Assoziation mit dem Vitamin-D-Mangel [3].

■ Vitamin D, Menopause und das muskuloskelettale System

Menopause

Die Menopause geht mit einer Reihe von muskuloskelettalen Problemen einher. Die Osteoarthritis ist eine häufige Erkrankung von Knochen und Bindegewebe, die mit zunehmendem Alter gehäuft auftritt, jedoch bei prämenopausalen Frauen kaum gefunden wird [8]. Die häufigste Manifestation betrifft Finger und Daumenballen und beginnt häufig in der Perimenopause. Obwohl der Schmerz meist innerhalb einiger Jahre verschwindet, ist die Osteoarthritis der Hände eindeutig mit dem späteren Auftreten von Erkrankungen des Knie- oder Hüftgelenks assoziiert [9]. Generell nehmen Gelenkschmerzen bei Frauen mit zunehmendem Alter zu und erreichen in der Altersgruppe der 50–59-Jährigen ihr Maximum, was auf einen möglichen Einfluss hormoneller bzw. perimenopausaler Veränderungen wie eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit bzw. die vermehrte Produktion von Schmerzmediatoren hinweist. Weiter gelten eine Hysterektomie sowie das Fehlen einer Hormonersatztherapie (HRT) als Risikofaktoren für das Auftreten von Gelenkerkrankungen; ein Drittel der mit Aromataseinhibitoren behandelten Frauen leidet an Arthralgien und Myalgien [10]. Interessanterweise sind Arthralgien das dominierende körperliche Symptom von perimenopausalen Frauen in Teilen Asiens [11]. Weiter konnte gezeigt werden, dass die Gabe von konjugiertem Östrogen als Hormonersatztherapie (HRT) im Vergleich zu Placebo zu einer 32–38%igen Reduktion hinsichtlich des Auftretens von muskuloskelettalen Beschwerden wie Schmerzen, Gelenk- und Knochenschmerzen sowie Muskelsteifigkeit führt [12]. Die diesem Effekt zugrunde liegende Ursache ist derzeit ungewiss, der Östrogenmangel wird jedoch häufig als erklärender Faktor genannt. Während Östrogen keinen bekannten spezifischen Effekt auf die Gelenke hat, der Schmerzen verursachen könnte, beeinflusst das Hormon sowohl die Inflammation als auch neuronale Prozesse der Schmerzverarbeitung [13]. Östrogen entfaltet einerseits wichtige antinozizeptive Effekte direkt über die Schmerzfasern im ZNS und andererseits über eine direkte Beeinflussung der lokalen Opioidsynthese.

Vitamin D

Ein dualer Effekt von Vitamin D auf Knochendichte, -masse und -qualität einerseits und Muskelmasse, -stärke und -funktion andererseits wird angenommen. Weiter reduziert ein adäquater Vitamin-D-Status das Sturzrisiko bei älteren Personen, was in erster Linie über eine Verbesserung der neuromuskulären Funktion zu erklären ist. Vitamin D hat direkte Effekte auf die Muskelzellen via den VDR im Zellkern sowie ein weites Spektrum indirekter Effekte, welche im Falle eines Vitamin-D-Mangels den Muskelstoffwechsel beeinträchtigen [3]. Der Zusammenhang von Vitamin-D-Status und -Supplementierung mit der muskulären Funktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit und dem Sturzrisiko wurde im Rahmen zahlreicher randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) und Metaanalysen gezeigt. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 16 RCTs bei 35.283 Personen evaluierte den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung [14]. Trotz großer Unterschiede hinsichtlich Vitamin-D-Dosis und Dauer der Intervention konnte in 7 Studien ein positiver Effekt von Vitamin D auf die Muskelstärke, Balance und die körperliche Leistungsfähigkeit

gezeigt werden. Weiter fanden sich eine verbesserte Muskelkraft, Verbesserungen im „timed up-and-go test“, in der Koordination und in anderen Gehtests [14]. Darüber hinaus konnte in einer Metaanalyse ein deutlich verringertes Sturzrisiko nach Vitamin-D-Gabe festgestellt werden [15].

Menopause und Vitamin D

Da sowohl die Menopause als auch der Vitamin-D-Mangel mit muskuloskelettalen Beschwerden verbunden sind, kann über einen möglichen positiven Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf Gelenkschmerzen, Muskelmasse und -funktion bei peri- und postmenopausalen Frauen spekuliert werden. Derzeit fehlen RCTs, die den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf muskuloskelettale Symptome evaluieren, diese wären jedoch von großem Interesse.

■ Vitamin D, Menopause und Osteoporose

Menopause

Der Verlust von Knochenmasse ist eine vorhersagbare Folge des im Rahmen der Menopause auftretenden Östrogenmangels und führt zu einem erhöhten Risiko für Osteoporose und Frakturen. Frauen erreichen ihre Knochenspitzenmasse im Alter von 25–30 Jahren, die Knochendichte nimmt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr langsam und danach deutlich schneller ab, während der Menopause beträgt der Verlust 3–4 % pro Jahr. Obwohl die HRT als wirksame Strategie gegen diesen Verlust an Knochenmasse vorgeschlagen wurde, zeigen Studien keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Frakturen bei ehemaligen HRT-Anwenderinnen im Vergleich zu HRT-naiven Frauen. Daraus wurde geschlossen, dass die HRT einen präventiven Effekt nur auf das aktuelle Frakturrisiko hat. Daher wurden Lebensstilmaßnahmen wie eine adäquate Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr, körperliche Bewegung, Nikotinkarenz und ein nur moderater Alkoholkonsum zum Erhalt der Knochengesundheit während der Perimenopause vorgeschlagen, jedoch nicht die HRT [16]. Die meisten Frakturen treten als Folge eines Sturzes auf, daher stellen Stürze neben der geringen Knochendichte den zweiten wichtigen Risikofaktor für Frakturen dar. Es gibt eine Vielzahl von Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Sturzinzidenz verbunden sind, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, physische und psychische Veränderungen wie kognitive Beeinträchtigung und Depression, die Einnahme von Medikamenten, Muskelschwäche und Gleichgewichtsprobleme. Daher sollte das optimale Management peri- und postmenopausaler Frauen nicht nur die Prävention des Verlustes von Knochenmasse, sondern auch die Minimierung des Sturzrisikos beinhalten.

Vitamin D

Vitamin D hat sowohl direkte als auch indirekte Effekte auf den Knochen und seine Zellen. Bei Kindern verursacht der Vitamin-D-Mangel Rachitis, bei Erwachsenen resultiert eine Abnahme der Knochendichte durch eine gesteigerte PTH-mediierte Knochenresorption sowie eine Osteomalazie durch verminderte Knochenmineralisation [3]. Während der Mineralisierungsdefekt bei Erwachsenen nur sehr gering ausgeprägt und mittels Knochenhistologie nachweisbar sein kann, ist die klinische Manifestation mit pochenden Knochenschmerzen sowie Muskelschmerzen oft sehr unangenehm [17]. Die

Myopathie kann ein sehr prominentes Symptom des Vitamin-D-Mangels sein und eine stark beeinträchtigte Muskelfunktion kann vor der Entwicklung biochemischer Zeichen einer Knochenerkrankung auftreten [17]. Die Interaktion zwischen Knochen und Muskulatur ist bereits seit Langem bekannt: Die Knochenstärke wird durch Muskelkontraktionen moduliert, um ein biomechanisches Gleichgewicht herzustellen, um spontane Frakturen zu verhindern [18]. Eine Zunahme der Muskelkraft wurde mit der Zunahme der Knochenstärke in Zusammenhang gebracht, was eine funktionelle Adaptierung des Knochens an seine Beanspruchung darstellt [19]. Wenn die Muskelmasse abnimmt, wird auch die Knochenmasse bzw. -dichte abnehmen, als Resultat einer verminderten muskulären Belastung, die auf den Knochen wirkt. Es gibt Hinweise, dass Hormone wie das Vitamin D sowie Sexualhormone diesen funktionellen Zusammenhang zwischen Knochen und Muskulatur modulieren.

Trotz der physiologischen Evidenz, die den engen Zusammenhang von Vitamin D und Knochen belegt, sind die Ergebnisse von Metaanalysen hinsichtlich Vitamin-D-Supplementierung und Frakturrisiko inkonsistent. Daher wurde kürzlich eine Metaanalyse von 11 RCTs zur Vitamin-D-Supplementierung im Vergleich zu Placebo oder Kalzium bei 31.022 Personen ≥ 65 Jahre durchgeführt [20]. Eine Dosis von < 792 IE/Tag hatte keinen signifikanten Effekt, wohingegen durch 792–2000 IE täglich das Risiko für Hüftfrakturen um 30 % und das Risiko für vertebrale Frakturen um 14 % gesenkt wurde. Weiter war ein 25(OH)D-Spiegel von $\geq 24,4$ ng/ml (61 nmol/l) mit einer 37%igen Risikoreduktion für Hüftfrakturen und einer 31%igen Risikoreduktion für nichtvertebrale Frakturen assoziiert, im Vergleich zu einem 25(OH)D-Spiegel von < 12 ng/ml (30 nmol/l). Somit können eine Vitamin-D-Supplementierung von mindestens 800 IE/Tag sowie ein Vitamin-D-Spiegel von > 24 ng/ml (60 nmol/l) als effektiv hinsichtlich Frakturprävention erachtet werden.

Neben den erwähnten Studien zu Vitamin D und Knochengesundheit soll auch der Zusammenhang zwischen Osteoporose, kardiovaskulären Erkrankungen und Mortalität erwähnt werden [21–24]. Knochenumbaumarker wie beta-Crosslaps (β -CTX) und Osteocalcin (OC) wurden als Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität vorgeschlagen. Diese Hypothese wird durch die gemeinsamen der Osteoporose und Arteriosklerose zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen gestützt, die auf ein komplexes Zusammenspiel von Knochenzellen und dem Gefäßsystem hinweisen [25]. Niedrige Vitamin-D-Spiegel sind mit einem erhöhten Knochenumbau assoziiert, gekennzeichnet u. a. durch erhöhte β -CTX-Spiegel, und ein unabhängiger Zusammenhang von erhöhten β -CTX und Mortalität konnte bei Frauen nachgewiesen werden, ebenso eine Verbindung zwischen Vitamin-D-Mangel und erhöhter Sterblichkeit [26].

Menopause und Vitamin D

Da sowohl der Vitamin-D-Mangel als auch der Östrogenabfall mit muskuloskelettalen Schmerzen verbunden sind, sollte bei peri- und postmenopausalen Frauen auf einen adäquaten Vitamin-D-Status geachtet werden. Darüber hinaus könnte die Vitamin-D-Supplementierung die Schmerzen bei peri- und früh postmenopausalen Frauen verbessern, den Knochenver-

lust durch eine Verbesserung der Muskelfunktion aufhalten und eine Demineralisierung verhindern, da eine Beeinträchtigung der Muskelfunktion und Muskelschmerzen häufig schon vor den biochemischen Zeichen einer Knochenerkrankung vorhanden sind. Weiters könnte durch eine Verbesserung der muskulären Funktion und Schmerzen die körperliche Aktivität zunehmen und in weiterer Folge präventiv nicht nur hinsichtlich Osteoporose, sondern auch bzgl. Adipositas und kardiovaskulärer Erkrankungen wirken.

Unter Berücksichtigung der komplexen, multifaktoriellen Ätiologie von Stürzen soll auch darauf hingewiesen werden, dass die Vitamin-D-Supplementierung durch eine Verbesserung der muskulären Funktion einerseits die Knochendichte verbessert und andererseits auch das Sturzrisiko reduziert. Eine mögliche zusätzliche günstige Vitamin-D-Wirkung kann der postulierte positive Effekt auf weitere Risikofaktoren für Stürze wie die kognitive Funktion, Depression, verminderte Mobilität und Erkrankungen wie Diabetes sein (siehe unten).

■ Vitamin D und kardiovaskuläre Risikofaktoren – Adipositas

Menopause

Querschnittsstudien weisen darauf hin, dass die Menopause sowohl mit einer Gewichtszunahme als auch mit einer Änderung der Körperfettverteilung assoziiert ist. Diese Gewichtszunahme steht mit einem Verlust von fettfreier Körpermasse, verringerter körperlicher Aktivität sowie einer ausgeprägten Zunahme von Fettmasse und Waist-to-hip-Ratio im Zusammenhang [27]. Die Adipositas und vor allem die viszerale Fettakkumulation erhöhen das Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen, Karzinome und in weiterer Folge auch die Mortalität [28]. Obwohl einige Querschnittsuntersuchungen nahelegen, dass postmenopausale Frauen mehr viszerales Fett haben als prämenopausale, gibt es nur wenige prospektive Studien, die den Effekt des menopausalen Übergangs auf die Körperfettverteilung untersuchen. Im Rahmen einer 4-jährigen longitudinalen Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass die subkutane Fettmasse bei allen Frauen signifikant zunimmt, jedoch nur postmenopausale Frauen auch eine signifikante Zunahme der viszeralen Fettmasse aufweisen [27]. Dies kann einerseits auf einen direkten Effekt des Östrogenmangels zurückgeführt werden, da Östrogene die Lipolyse stimulieren und die Lipogenese in viszeralen Adipozyten inhibieren, was zu einer niedrigeren viszeralen Fettmasse bei Frauen mit hohen Östrogenspiegeln führt [29]. Andererseits senkt der Östrogenmangel auch das SHBG, was zu einer Zunahme des freien Testosterons führt. Hohe Androgenspiegel führen bei Frauen zu einer viszeralen Fettakkumulation, was vor allem bei Frauen mit PCOS gut untersucht ist, die neben der Hyperandrogenämie häufig auch von einer zentralen Adipositas betroffen sind [30–32]. Obwohl nicht nur Östrogene, sondern auch Androgene während der Menopause sinken [33], kann der stärker ausgeprägte Abfall der Östrogene zur viszeralen Fettakkumulation führen [27].

Neben dem Östrogeneffekt auf die Körperfettverteilung könnte auch ein Effekt auf die Energiebilanz und das Körpergewicht existieren. So sind höhere Östrogenspiegel mit einer re-

duzierten Kalorienzufuhr während des Menstruationszyklus assoziiert [29]. Diese Hypothese wird durch die Erkenntnis gestützt, dass Östrogenrezeptoren im Hypothalamus in Regionen vorhanden sind, die für die Kontrolle der Nahrungszufuhr zuständig sind. Darüber hinaus ist die Menopause mit einem Abfall des nächtlichen Grundumsatzes und der Fettoxidationsrate, unabhängig von Änderungen der fettfreien Körpermasse, verbunden [16].

Vitamin D

Es gibt zahlreiche Studien, die einen Zusammenhang von Adipositas und Vitamin-D-Mangel belegen. Es war jedoch lange Zeit unklar, ob der Vitamin-D-Mangel durch die Adipositas bedingt ist und/oder ob die Adipositas eine Folge des Vitamin-D-Mangels ist. Einerseits kann die Adipositas zu Vitamin-D-Mangel führen, da Vitamin D im Fettgewebe gespeichert wird. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der 25(OH)D-Anstieg 24 Stunden nach Ganzkörper-UVB-Exposition bei adipösen Probanden um 57 % niedriger als bei nichtadipösen Kontrollpersonen ist [34]. Andererseits meiden adipöse Personen häufig Sonnenlicht, welches jedoch die Voraussetzung für eine Vitamin-D-Produktion in der Haut ist [35]. Die Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten bidirektionalen „Mendelian Randomization“- (MR-) Analyse konnten viel zur Klärung dieser Frage beitragen [36]: Es wurden 12 BMI-assozierte und 4 Vitamin-D-assozierte genetische Polymorphismen in 21 Kohorten (mit 42.024 Teilnehmern) untersucht, der bidirektionale genetische Zugang limitiert mögliche Fehler. Diese Studie weist eindeutig darauf hin, dass ein höherer BMI zu niedrigeren 25(OH)D-Spiegeln führt, wohingegen ein kausaler Effekt von niedrigen 25(OH)D-Spiegeln auf die Adipositas, wenn überhaupt, nur in sehr geringem Ausmaß vorhanden sein dürfte.

Dennoch gibt es eine anhaltende Debatte, ob die Vitamin-D-Supplementierung bei Strategien zur Gewichtsreduktion berücksichtigt werden sollte. Da eine Reduktion der Adipozyten durch Apoptose das Körperfett reduzieren und somit bei der Erhaltung eines reduzierten Körpergewichts helfen kann, soll der Effekt von 1,25(OH)₂D₃ auf den apoptotischen Zelltod erwähnt werden. Die 1,25(OH)₂D₃-induzierte Zunahme von zellulärem Ca²⁺ ist sowohl mit apoptotischem Zelltod als auch mit einer verminderten Lipidakkumulation in reifen Adipozyten assoziiert [37]. Im „Diet-induced obesity“- (DIO-) Mausmodell war eine hohe Vitamin-D- und Kalziumzufuhr mit einer Reduktion von Körperfettanteil und einer verringerten Gewichtszunahme bei der Diät-induzierten Adipositas assoziiert [38]. Auch bei 77 gesunden übergewichtigen oder adipösen Frauen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren führte während einer 12-wöchigen Vitamin-D-Supplementierung (25 µg/Tag) Vitamin D im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Körperfettmasse ohne Veränderung hinsichtlich Körpergewicht oder Bauchumfang [39]. Auch in der 2-jährigen DIRECT-Studie (Dietary Intervention Randomized Controlled Trial) bei 322 Personen mit einem mittleren BMI von 31 kg/m² im mittleren Alter von 52 Jahren führte sowohl die vermehrte Zufuhr von Kalzium in Milch (-produkten) als auch ein höherer Vitamin-D-Spiegel zu einem größeren Diät-induzierten Gewichtsverlust [40].

Eine Gewichtsreduktion soll helfen, Adipositas-assozierte Komorbiditäten zu verhindern. Die Kalorienrestriktion geht

jedoch mit einer Verminderung der Östrogenspiegel [41] und einer verringerten Kalziumabsorption [42] einher, was den häufig im Rahmen einer Gewichtsreduktion zu beobachtenden Verlust von Knochenmasse erklären könnte. Im Rahmen eines RCT bei 82 postmenopausalen Frauen steigerte die Vitamin-D-Supplementierung (10 oder 63 µg/Tag) die Kalziumabsorption und hielt die Kalziumbalance aufrecht, sofern die Kalziumzufuhr ausreichend war (1,2 g/Tag) [42].

Menopause und Vitamin D

Da sowohl zunehmendes Alter als auch eine vermehrte Fettmasse mit niedrigeren Vitamin-D-Spiegeln verbunden sind, haben peri- und postmenopausale Frauen ein erhöhtes Risiko, einen Vitamin-D-Mangel zu entwickeln. Weiter nehmen die körperliche Aktivität und somit auch die Sonnenexposition, die für die Vitamin-D-Synthese in der Haut notwendig ist [35], während der Menopause ab [16]. Daher könnten perimenopausale Frauen eine Risikogruppe für einen Vitamin-D-Mangel darstellen, bei der 25(OH)D gemessen werden sollte. Außerdem könnten höhere Vitamin-D-Dosen für eine adäquate Substitution notwendig sein. Da sowohl Vitamin D als auch Östrogen für die Kalziumresorption während einer Gewichtsreduktion wichtig sind [42, 43], ist ein suffizienter Vitamin-D-Status bei adipösen peri- und postmenopausalen Frauen während einer Gewichtsreduktion sehr wichtig, um einem möglichen Verlust von Knochenmasse vorzubeugen.

■ Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Erkrankungen

Menopause

Kardiovaskuläre Ereignisse sind bei prämenopausalen Frauen sehr selten und der Geschlechterunterschied hinsichtlich dieser Ereignisse bei jungen Frauen und Männern könnte durch den postulierten protektiven Effekt endogener Östrogene bedingt sein. Die Abnahme des Östrogenspiegels während der Menopause könnte die ungünstigen Veränderungen des Lipid- und Glukosestoffwechsels erklären sowie die daraus resultierende erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei > 50-jährigen Frauen [44]. Auch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie, die einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt, nimmt nach der Menopause deutlich zu [45]. Die Prävalenz der Dyslipidämie steigt mit zunehmendem Alter bei Frauen ebenfalls an, was durch eine Reduktion der protektiven endogenen Östrogene erklärt werden kann [44]. Weiter treten Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) gehäuft auf, was mit der viszeralen Fettakkumulation während und nach der Menopause im Zusammenhang steht. Der T2DM führt zu einer ausgeprägten Risikoerhöhung für koronare Herzkrankheit (KHK) bei Frauen, bei Männern ist diese Risikoerhöhung geringer ausgeprägt [44]. Risikofaktorenmanagement wird zur kardiovaskulären Risikoreduktion empfohlen. Trotz der angenommenen protektiven Effekte von endogenem Östrogen übersteigt das kardiovaskuläre Risiko den Nutzen der HRT. Somit gibt es eine klare Empfehlung gegen den Einsatz einer HRT zur KHK-Prävention bei Frauen [16].

Vitamin D

Große Beobachtungsstudien weisen auf einen Zusammenhang von Vitamin-D-Mangel und kardiovaskulären Risikofaktoren

und Ereignissen hin [3, 46]. Noch nicht endgültig geklärt ist jedoch die Frage, ob die Vitamin-D-Supplementierung bzw. die vermehrte Vitamin-D-Zufuhr auch zu einer Verbesserung dieser Risikofaktoren und des kardiovaskulären Outcomes führt.

Vitamin D dürfte sowohl bei der Insulinresistenz als auch beim T2DM und metabolischen Syndrom (MetS) bei prä- [47] und postmenopausalen Frauen [3] eine wichtige Rolle spielen. Dieser Zusammenhang kann einerseits durch die oben beschriebene Assoziation von Vitamin-D-Mangel und Adipositas bedingt sein. Andererseits existieren über die Adipositas hinaus Mechanismen, die den Zusammenhang von Vitamin D und Insulinresistenz bzw. T2DM erklären können. Erstens könnte Vitamin D über eine Stimulation der Expression des Insulinrezeptors und die dadurch erhöhte Sensitivität für den Glukosetransport die Insulinwirkung verbessern [48]. Auch das „vitamin D-responsive element“ wurde in der Promoter-Region des humanen Insulingens gefunden [49] und die Transkription des Insulingens wird durch 1,25(OH)₂D₃ aktiviert [51]. Zweitens reguliert Vitamin D das extra- und intrazelluläre Kalzium, das für insulinmedierte intrazelluläre Prozesse in Insulin-abhängigen Geweben wie Skelettmuskel und Fettgewebe essenziell ist [48]. Weiter werden Vitamin-D-assoziierte genetische Polymorphismen [51], immunmodulatorische Vitamin-D-Effekte [52] sowie ein Zusammenhang von Vitamin-D-Mangel mit einer verstärkten Inflammation in Zusammenhang mit der Insulinresistenz diskutiert [53]. Ergebnisse der Women's Health Study, an der 10.066 Frauen ≥ 45 Jahre ohne KHK, Karzinome, T2DM und HRT teilgenommen haben, weisen auf einen protektiven Effekt von Vitamin-D-Zufuhr hinsichtlich des MetS hin, dieser Effekt war jedoch von der Kalziumzufuhr abhängig [54]. In einer prospektiven Kohorte von 28.886 Frauen ≥ 45 Jahre war das Hypertonie-Risiko in den höchsten Quintilen von Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung am niedrigsten, wohingegen kein signifikanter Effekt von Kalzium- oder Vitamin-D-Präparaten gefunden werden konnte [55]. Ein RCT bei 130 hypertensiven Patienten zeigte eine signifikante Blutdruckreduktion durch Vitamin D [56], wohingegen ein anderer RCT zwar einen Effekt auf Apolipoprotein B100, aber nicht auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigte [57]. Auch die Hypercholesterinämie steht mit dem Vitamin-D-Mangel in Zusammenhang, eine Lipidsenkung durch Vitamin-D-Gabe konnte im Rahmen von RCTs nicht gezeigt werden [46].

Die meisten Beobachtungsstudien zeigen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Personen mit niedrigem Vitamin-D-Spiegel [46]. So konnte im Rahmen einer Metaanalyse bei 65.994 Personen und 6123 Fällen von KHK eine signifikante Risikoerhöhung bei einem 25(OH)D-Spiegel von < 24 ng/ml nachgewiesen werden [58]. Da der Vitamin-D-Mangel mit einem ungesunden Lebensstil wie wenig körperlicher Bewegung im Freien, einem sitzenden Lebensstil sowie Adipositas einhergeht, ist die Interpretation dieser Ergebnisse schwierig, vor allem da momentan große und für diese Endpunkte designte RCTs zum Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf kardiovaskuläre Ereignisse fehlen. RCTs, die kardiovaskuläre Ereignisse als sekundären Endpunkt angeben, sind inkonsistent und haben häufig methodische Probleme wie eine niedrige Vitamin-D-Dosis oder eine kombinierte Kalzium-

und Vitamin-D-Supplementierung. Vor allem Letzteres stellt ein großes Problem dar, da die Kalziumsupplementierung hinsichtlich kardiovaskulärer Parameter wie Blutdruck, Lipidstatus und auch kardiovaskulärer Ereignisse umstritten ist und mögliche negative Effekte einer Kalziumsupplementierung auf die kardiovaskuläre Gesundheit diskutiert werden [59].

Zusammenfassend kann man sagen, dass Beobachtungsstudien klar auf einen Zusammenhang des Vitamin-D-Mangels mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Insulinresistenz, Dyslipidämie und MetS und kardiovaskulären Ereignissen hinweisen. Im Gegensatz dazu zeigen bislang durchgeführte RCTs einen günstigen oder keinen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse. Bislang fehlen RCTs mit dem Fokus auf peri- oder früh postmenopausale Frauen.

Menopause und Vitamin D

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren nach der Menopause zunehmen, was zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse führt, ist der Bedarf an möglichen präventiven Strategien groß. Da der Vitamin-D-Mangel ebenfalls mit KHK assoziiert ist, kann spekuliert werden, dass der Vitamin-D- und der Östrogenmangel zusammenspielen und gemeinsam zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen. Dies konnte beispielsweise bei Männern mit einem kombinierten Mangel an Androgenen und Vitamin D gezeigt werden, die ein deutlich höheres Risiko und schlechteres Outcome hatten als Männer, die nur einen Mangel an Androgenen oder Vitamin D aufwiesen [60]. Daher sollten dringend Studien bei peri- und früh postmenopausalen Frauen durchgeführt werden, die den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Ereignisse untersuchen.

■ Klimakterische Symptome

Menopause

Hitzewallungen sind das häufigste im Rahmen der Menopause auftretende Symptom. Obwohl die genauen pathophysiologischen Mechanismen unklar sind, werden diese in erster Linie auf den Östrogenmangel zurückgeführt, der zu einer noradrenergen Hyperaktivität führt, mit konsekutiv gestörter Wärmeabgabe, Hitzegefühl und Schwitzen [61]. Serotonin spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Thermoregulation und ein Östrogenmangel ist mit erniedrigten Serotoninspiegeln und einer vermehrten Expression des Serotoninrezeptors im Hypothalamus verbunden. Neben der Beeinträchtigung der Lebensqualität sind diese vasomotorischen Zeichen (VMS) auch mit Erkrankungen wie Hypertonie und Osteoporose assoziiert. Bei perimenopausalen Frauen ist das Vorhandensein von VMS mit einem erhöhten Knochenumbau [62] und einer verminderten Knochendichte verbunden [63] und kann somit als Marker für ein erhöhtes Osteoporoserisiko betrachtet werden. Auch eine individuell unterschiedliche Östrogensensitivität während der Menopause wird diskutiert, eine höhere Sensitivität gegenüber dem Östrogenabfall könnte bei Frauen mit VMS und erhöhtem Knochenabbau vorhanden sein. So wurde in Studien ein Zusammenhang von Knochenabbau und vermehrtem Schwitzen und anderen klimakterischen Symptomen, nicht jedoch mit der Höhe des Östrogenspiegels beschrieben [64].

Vitamin D

Obwohl einige Studien auf gemeinsame Komplikationen von Frauen mit VMS und Vitamin-D-Mangel wie einen erhöhten Knochenabbau, Verlust von Knochenmasse, Hypertonie und Depressionen hinweisen, gibt es bislang keine RCTs bei Frauen mit VMS, die den Effekt einer Vitamin-D-Gabe auf klimakterische Symptome, Stimmung und kardiovaskuläre Gesundheit untersucht haben.

Menopause und Vitamin D

Unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen der HRT sind therapeutische Alternativen zur Behandlung von VMS von großem Interesse. Da Vitamin D im Tierversuch vor Serotoninmangel schützt und ein Serotoninmangel bei perimenopausalen Frauen zu Hitzewallungen beiträgt, könnte die Vitamin-D-Gabe ein therapeutischer Ansatz sein. Bislang fehlen allerdings RCTs, die den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf klimakterische Symptome untersuchen.

■ Karzinome

Menopause

Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz von Karzinomen bei Frauen an. So nimmt auch das Risiko für Mammakarzinome zu, was unter anderem durch eine Reihe von Lebensstilfaktoren wie verminderte körperliche Aktivität, vermehrte Kalorien- und Alkoholfuhr und Adipositas verstärkt wird [16].

Vitamin D

Schon im Jahr 1941 konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Intensität der Sonneneinstrahlung die Hautkrebsmortalität in der weißen Bevölkerung signifikant zunimmt [65]. Gleichzeitig wurde jedoch beobachtet, dass die Gesamtmortalität an allen Krebserkrankungen in der weißen Bevölkerung mit zunehmender Sonneneinstrahlung deutlich abnimmt. Ein mögliches Erklärungsmodell hierfür liefert die Tatsache, dass mit zunehmender Intensität der Sonneneinstrahlung auch der 25(OH)D-Spiegel ansteigt. Mittlerweile gibt es sowohl aus experimentellen als auch aus epidemiologischen Studien Hinweise, dass der Vitamin-D-Mangel ein kausaler Risikofaktor für Krebserkrankungen und die damit assoziierte Mortalität ist [66]. In Studien, welche bei Karzinompatienten durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass höhere 25(OH)D-Spiegel mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert sind. Dieser Zusammenhang ist vor allem bei Patienten mit kolorektalem Karzinom gut dokumentiert, aber auch bei Patientinnen mit Brustkrebs gibt es Hinweise für diese Assoziation. Pathophysiologisch lassen sich diese epidemiologischen Studien durch die Wirkungen von Vitamin D auf Zellebene erklären. So verhindert Vitamin D das Wachstum von Krebszellen und induziert deren Zelltod, es verhindert die Metastasierung und Tumordinvasion und erhöht die Sensitivität für Strahlen- und Chemotherapie [66].

Menopause und Vitamin D

Aufgrund des erhöhten Risikos peri- und postmenopausaler Frauen für einen Vitamin-D-Mangel (siehe oben) und da diesem Risiko ähnliche Lebensstilfaktoren zugrunde liegen, die auch mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden sind,

scheint ein suffizienter Vitamin-D-Status auch hinsichtlich einer möglichen Karzinomprävention sinnvoll.

■ Kognitive Funktion

Menopause

Es konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein erhöhtes Risiko für affektive Störungen und Depressionen haben. Dieses erhöhte Risiko scheint unter anderem durch Schwankungen des Östrogenspiegels während des Menstruationszyklus verursacht zu werden. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass sowohl das erstmalige Auftreten als auch Rezidive einer Depression vermehrt im Rahmen der Perimenopause auftreten, einem Zeitraum, der durch extreme Schwankungen des Östrogenspiegels vor dem endgültigen Abfall auf 10 % des Ausgangsniveaus gekennzeichnet ist [67]. So wurde eine erhöhte Inzidenz von Depressionen [68–70] und Angststörungen [71] bei perimenopausalen Frauen gefunden und Frauen mit Depression haben signifikant erniedrigte Östrogenspiegel [67]. Die Ergebnisse von RCTs zur Wirksamkeit der HRT in der Behandlung und Prävention von Depressionen bei peri- und postmenopausalen Frauen ergab widersprüchliche Ergebnisse. Kein Effekt [72, 73] oder eine Wirksamkeit nur bei sehr hoher HRT-Dosis konnte gezeigt werden [74], andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine transdermale Östrogentherapie einen günstigen Effekt auf perimenopausale Frauen mit Depression hat. So schlägt ein kürzlich publizierter Reviewartikel die transdermale Östrogentherapie als mögliche Therapie bei perimenopausalen Frauen mit ausgeprägten Stimmungsschwankungen oder Depression vor [67].

Vitamin D

Klinische Daten weisen auf einen negativen Effekt des Vitamin-D-Mangels auf die zerebrale Funktion und vaskuläre Neuropathologien hin. Der VDR und Vitamin-D-metabolisierende Enzyme sind unter anderem im Hippokampus, einer Region, die für kognitive Prozesse von entscheidender Bedeutung ist, vorhanden. Neuroprotektive Mechanismen wie die Phagozytose von Amyloidplaques, Regulation von Neurotrophinen, antioxidative, immunmodulatorische und gefäßprotektive Effekte von Vitamin D [75, 76] werden als mögliche Grundlage eines protektiven Effektes gegen Alzheimer und andere neurodegenerative Erkrankungen sowie vaskuläre Erkrankungen wie Insult gesehen. Sowohl Beobachtungsstudien als auch kleine RCTs weisen auf einen günstigen Effekt von Sonnenlicht und/oder eines suffizienten Vitamin-D-Status auf Gedächtnis, Kognition, Demenz und Parkinson-Risiko hin [75–77].

Der Vitamin-D-Mangel wurde auch als mögliche Ursache der höheren Prävalenz saisonaler affektiver Störungen wie Depressionen im Winter/Frühling in nördlicheren Regionen vorgeschlagen [76], obwohl die Ergebnisse kleiner Interventionsstudien hinsichtlich des Vitamin-D-Effektes auf saisonale affektive Störungen inkonsistent waren. Diese Studien sind schwierig zu interpretieren, da depressive Personen meist einen Lebensstil mit wenig Aktivität im Freien pflegen, was ein Risiko für einen Vitamin-D-Mangel darstellt („reverse causality“). Interessante Ergebnisse kommen von einer 6-jährigen prospektiven Studie, die den Zusammenhang des 25(OH)D-

Tabelle 2: Richtlinien zur Vitamin-D-Supplementierung.

Vitamin-D-Supplementierung

- 1000 IE heben den 25(OH)D-Spiegel um 10 ng/ml
- Zielbereich: 30–40 ng/ml
- Messwiederholung nach 3 Monaten
- Mortalitätsreduktion durch Vitamin-D-Gabe in Studien 6–7 %

Spiegels zu Studienbeginn mit der Inzidenz der Depression bei 954 Erwachsenen ≥ 65 Jahre untersuchte (InCHIANTI Study) [78]. Personen mit 25(OH)D < 50 nmol/l zu Studienbeginn hatten nach 3 bzw. 6 Jahren deutlich höhere Depressio-Scores auf verschiedenen Skalen als Personen mit höherem Vitamin-D-Spiegel [78]. Eine Re-Analyse der Women's Health Initiative bei 81.189 Frauen ergab einen Zusammenhang von hoher Vitamin-D-Zufuhr zu Studienbeginn mit niedrigeren Depressio-Werten im 3-jährigen Follow-up [79]. Obwohl die Aussagekraft dieser prospektiven Studien weniger durch eine mögliche „reverse causality“ beeinträchtigt wird, fehlen derzeit adäquat geplante RCTs zu dieser Fragestellung.

Menopause und Vitamin D

Sowohl der Östrogen- als auch der Vitamin-D-Mangel sind mit affektiven Störungen assoziiert, weshalb in künftigen Studien zu Depressionen bei perimenopausalen Frauen auch der Vitamin-D-Status berücksichtigt werden sollte und RCTs zur Evaluierung einer Vitamin-D-Gabe bei affektiven Störungen bei diesen Frauen durchgeführt werden sollten.

■ Vitamin-D-Messung und -Supplementierung

Es gibt unterschiedliche Empfehlungen, wann der Vitamin-D-Spiegel gemessen werden sollte. So gibt es die Empfehlung eines internationalen Experten-Komitees, 25(OH)D bei allen Personen zu messen, bei denen muskuloskelettale Probleme (Osteoporose etc.), kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, eine arterielle Hypertonie, Autoimmunerkrankungen oder Karzinome bestehen oder die ein hohes Risiko haben, an den angeführten Leiden zu erkranken, sowie bei institutionalisierten Menschen (Krankenhaus, Alten- bzw. Pflegeheim) [80]. Aufgrund der bestehenden Datenlage könnte auch bei peri- und früh-postmenopausalen Frauen eine Messung des 25(OH)D-Spiegels sinnvoll sein. Die genauen Referenzwerte eines „optimalen“ Vitamin-D-Status sind ein viel und kontrovers diskutiertes Thema. Die momentan verfügbare Evidenz aus Studien legt nahe, dass ein 25(OH)D-Spiegel zwischen 30 und 40 ng/ml optimal sei. Wenn der Vitamin-D-Spiegel unter 30 ng/ml liegt, steigt konsekutiv PTH an, was neben einem ungünstigen Effekt auf die Knochenmineralisation weitere ungünstige Effekte haben könnte.

In 2 großen Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die Vitamin-D-Supplementierung in der Bevölkerung die Sterblichkeit um 6 % bzw. 7 % zu senken vermag [81, 82]. Wenn man sich nun bei einem 25(OH)D-Spiegel < 30 ng/ml zur Vitamin-D-Supplementierung entschließt, gilt die Faustregel, dass 1000 IE Vitamin D den Serumspiegel um 10 ng/ml zu heben vermögen (Tab. 2). Es kann entweder eine tägliche, wöchentliche oder monatliche Supplementierung erfolgen, auch

sehr hohe Dosen mit 10.000 IE täglich und 25(OH)D-Spiegeln bis 150 ng/ml blieben ohne Nebenwirkungen wie z. B. Hyperkalzämie oder Nephrolithiasis. Das heißt, die Vitamin-D-Supplementierung ist eine sehr sichere Therapie. Eine Wiederholung der 25(OH)D-Messung ist 3 Monate nach Therapiebeginn empfehlenswert, um zu evaluieren, ob die Dosis adäquat ist, und um einen 25(OH)D-Spiegel zwischen 30 und 40 ng/ml das ganze Jahr über sicherzustellen.

■ Relevanz für die Praxis

Der Vitamin-D-Mangel ist sehr häufig und mit Adipositas, zunehmendem Alter und ungesundem Lebensstil verbunden.

Sowohl die Menopause als auch der Vitamin-D-Mangel sind mit muskuloskelettalen Erkrankungen, kardiovaskulären und metabolischen Veränderungen sowie psychischen und kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert.

Die Vitamin-D-Supplementierung ist mit günstigen Effekten auf die Knochengesundheit, kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Gesamtmortalität verbunden.

Die Vitamin-D-Supplementierung ist eine sichere und kostengünstige Therapie.

Bei peri- und früh postmenopausalen Frauen sollte der 25(OH)D-Spiegel gemessen und im Falle eines Vitamin-D-Mangels eine Supplementierung eingeleitet werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

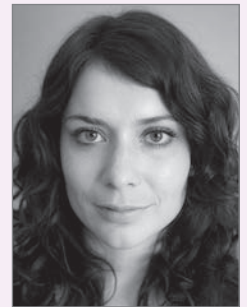
Literatur:

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–76.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – A review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 976–89.
- Parikh G, Varadinova M, Suwandi P, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hum Metab Res* 2010; 42: 754–7.
- Sun T, Zhao Y, Mangelsdorf DJ, et al. Characterization of a region upstream of exon 1.1 of the human CYP19 (aromatase) gene that mediates regulation by retinoids in human choriocarcinoma cells. *Endocrinology* 1998; 139: 1684–91.
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology* 2000; 141: 1317–24.
- Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010; 66: 333–43.
- van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 271–80.
- Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 203.
- Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 8): viii26–viii35.
- Ho SC, Chan SG, Yip YB, et al. Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. *Maturitas* 1999; 33: 219–27.
- Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982–8.
- Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2594–8.
- Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1472–9.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
- ESHRE Capri Workshop Group. Perimenopausal risk factors and future health. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 706–17.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 419–24.
- Frost HM. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). *Bone* 1997; 20: 385–91.
- Frost HM, Schönauf E. The "muscle-bone unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 571–90.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40–9.
- Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1001–5.
- Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int* 2001; 12: 259–65.
- Sambrook PN, Chen CJ, March L, et al. High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 549–55.
- Lerchbaum E, Schwetz V, Pilz S, et al. Association of bone turnover markers with mortality in men referred to coronary angiography. *Osteoporos Int* 2012; 24: 1321–32.
- Reyes-Garcia R, Rozas-Moreno P, Jimenez-Moleon JJ, et al. Relationship between serum levels of osteocalcin and atherosclerotic disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2012; 38: 76–81.
- Lerchbaum E, Schwetz V, Pilz S, et al. Association of bone turnover markers with mortality in women referred to coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Osteoporos Int* 2014; 25: 455–65.
- Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 949–58.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. The lipid accumulation product is associated with increased mortality in normal weight postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1873–80.
- Shi H, Seeley RJ, Clegg DJ. Sexual differences in the control of energy homeostasis. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 396–404.
- Wehr E, Möller R, Horejsi R, et al. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 262–9.
- Wehr E, Gruber HJ, Giuliani A, et al. The lipid accumulation product is associated with impaired glucose tolerance in PCOS women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E986–E990.
- Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, et al. Hypertriglyceridemic waist is associated with impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: e15–e16.
- Lerchbaum E. Androgens and cardiovascular risk. *J Lab Med* 2012; 36: 217–25.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–3.
- Compston JE, Vendi S, Ledger JE, et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2359–63.
- Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10: e1001383.
- Sergeev IN. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces Ca2+-mediated apoptosis in adipocytes via activation of calpain and caspase-12. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384: 18–21.
- Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1287: 45–58.
- Salehpour A, Hosseini F, Shidfar F, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D3 supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr J* 2012; 11: 78.
- Shahar DR, Schwarzfuchs D, Fraser D, et al. DIRECT Group. Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1017–22.
- O'Dea JP, Wieland RG, Hallberg MC, et al. Effect of dietary weight loss on sex steroid binding sex steroids, and gonadotropins in obese postmenopausal women. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 1004–8.
- Shapses SA, Sukumar D, Schneider SH, et al. Vitamin D supplementation and calcium absorption during caloric restriction: a randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 637–45.
- Cifuentes M, Advis JP, Shapses SA. Estrogen prevents the reduction in fractional calcium absorption due to energy restriction in mature rats. *J Nutr* 2004; 134: 1929–34.
- Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2828–40.
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al.; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672–93.
- Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 83–91.
- Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 575–82.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–29.
- Maestro B, Dávala N, Carranza MC, et al. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 223–30.
- Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002; 20: 227–32.
- Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 741–9.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26–34.
- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169–80.
- Liu S, Song Y, Ford ES, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28: 2926–32.
- Wang L, Manson J, Buring JE, et al. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008; 51: 1073–9.
- Larsen T, Mose FH, Bech JN, et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens* 2012; 25: 1215–22.
- Wood AD, Secombes KR, Thies F, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-con-

- trolled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3557–68.
58. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 819–29.
59. Challaoumas D, Cobbald C, Dimitrakakis G. Effects of calcium intake on the cardiovascular system in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2013; 231: 1–7.
60. Lerchbaum E, Pilz S, Boehm BO, et al. Combination of low free testosterone and low vitamin D predicts mortality in older men referred for coronary angiography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 475–83.
61. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 293–312.
62. Crandall CJ, Tseng CH, Crawford SL, et al. Association of menopausal vasomotor symptoms with increased bone turnover during the menopausal transition. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 840–9.
63. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. *Menopause* 2009; 16: 231–8.
64. Naessén T, Persson I, Ljunghall S, et al. Women with climacteric symptoms: a target group for prevention of rapid bone loss and osteoporosis. *Osteoporos Int* 1992; 2: 225–31.
65. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Research* 1941; 1: 191–5.
66. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, et al. Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Research* 2009; 29: 3699–704.
67. Wharton W, Gleason CE, Olson SR, et al. Neurobiological underpinnings of the estrogen – mood relationship. *Curr Psychiatry Rev* 2012; 8: 247–56.
68. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med* 2002; 55: 1975–88.
69. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997; 16: 391–6.
70. Woods NF, Mariella A, Mitchell ES. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: approaches to studying patterns in longitudinal data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 623–32.
71. Paoletti AM, Floris S, Mannias M, et al. Evidence that cyproterone acetate improves psychological symptoms and enhances the activity of the dopaminergic system in postmenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 608–12.
72. Saletu B, Brandstätter N, Metka M, et al. Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermal oestradiol therapy in menopausal depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 122: 321–9.
73. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406–12.
74. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, et al. Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 550–4.
75. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010; 74: 18–26.
76. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34: 47–64.
77. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, et al. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. *Neurology* 2010; 75: 1810–6.
78. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3225–33.
79. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, et al. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1104–12.
80. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 709–15.
81. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–7.
82. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD007470.

Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Elisabeth Lerchbaum

2002–2008 Studium der Humanmedizin in Graz. 2008–2011 Studium der Medizinischen Wissenschaften an der Medizinischen Universität Graz (MUG). 2012 Habilitation im Fach Innere Medizin. 2013 Abschluss einer Qualifizierungsvereinbarung nach kompetitivem Auswahlverfahren und Antritt einer Assistenzprofessur an der MUG. 2013–2014 Forschungsaufenthalt an der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie & Fertilitätsstörungen, Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg. Derzeit Assistenzprofessorin an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz.



Wenn Östrogen nicht
das Richtige ist

99% Zuverlässigkeit¹
+ 12-Std.-Einnahmefenster²
+ 0 Östrogen³

= Cerazette®
75 µg desogestrel

Weltweit⁴ die orale östrogenfreie Verhütung #1

Die Person dient ausschliesslich illustrativen Zwecken und ist keine Patientin.

Referenzen: 1. Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 µg/day or levonorgestrel 30 µg/day. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1998;3:169-178. 2. Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-µg desogestrel-only contraceptive pill [Cerazette®] after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception*. 2005;71:8-13. 3. Fachinformation Cerazette®, www.swissmedic.ch, Juni 2011. 4. Source: IMS, MIDAS, MAT, Sept 2011.

Cerazette® - Wichtige Sicherheitsinformationen Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt, Apoplexie, tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie) bei der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Die klinische Relevanz dieser Studien für die Anwendung von Desogestrel als Kontrazeptivum ohne Kombination mit einer östrogenen Komponente ist unbekannt. Deshalb sollte Cerazette beim Auftreten einer Thrombose abgesetzt werden. Ebenso sollte Cerazette bei Langzeit-Immobilisation abgesetzt werden. Das Risiko für Mammakarzinome für Anwenderinnen von Gestagen-Mono-Präparaten ist möglicherweise mit demjenigen für Anwenderinnen von KOKs vergleichbar, jedoch ist die verfügbare Datenlage zu Gestagen-Mono-Präparaten zu gering, um diesbezügliche Berechnungen zu erstellen. Cerazette enthält weniger als 65 mg Laktose. Trotzdem sollten Frauen mit hereditärer Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangelsyndrom oder Glukose-Galaktose-Malabsorption das Präparat nicht einnehmen. Unter der Anwendung von Cerazette sinken die Estradiol-Serumspiegel auf ein Niveau, das demjenigen der frühen Follikelphase entspricht. Es ist bis heute unbekannt, ob diese Veränderung irgendeine klinische Relevanz bezüglich des Knochenmineralstoffwechsels aufweist. Das Risiko einer ektopischen Schwangerschaft ist unter herkömmlichen Gestagen-Mono-Präparaten höher als bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Während der Verwendung von Gestagen-Mono-Präparaten kann es zu häufigeren oder länger anhaltenden Blutungen kommen. Blutungen können auch nur noch gelegentlich oder gar nicht mehr auftreten. Cerazette® bietet keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Die Wirksamkeit von Cerazette kann durch das Vergessen von Filmtabletten und Erbrechen oder die gleichzeitige Verwendung anderer Medikamente beeinträchtigt werden. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter Cerazette® waren: Unregelmässige Blutungen, Amenorrhö, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen und Akne. Ausführliche Angaben publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch). 10-099.

Gekürzte Fachinformation Cerazette®: Wirkstoff: Desogestrel **Indikation:** Orale Kontrazeption **Dosierung:** 1 Tab./Tag, kontinuierlich ohne Einnahmepause **Kontraindikationen:** erwiesene oder vermutete Schwangerschaft, ungeklärte vaginale Blutungen, akute venöse thromboembolische Beschwerden, schwere Lebererkrankung, abnorme Leberfunktionsparameter, Lebertumore, gestagen-abhängige Tumore, Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe **Vorsichtsmassnahmen:** umfassende Anamnese mit allgemeiner und gynäkologischer Untersuchung. Kein Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten, HIV-Infektionen. Nutzen/Risiko Analyse bei: Brustkrebs, venösen thromboembolischen Erkrankungen, Ikterus und/oder Pruritus mit Cholestase, Gallensteinen, Porphyrie, systemischem Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham'scher Chorea, Herpes gestationis, otosklerosebedingtem Gehörverlust, Chloasma und vergrösserte Follikel möglich. Diabetikerinnen. Knochenmineralstoffwechsel. Lebertumore. Sorgfältige Überwachung bei: Asthma, Migräne, Herz- oder Nierenfunktionsstörungen, Epilepsie. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufig: Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Brustschmerzen, Übelkeit, unregelmässige Blutungen, Amenorrhoe, Akne, Stimmungsschwankungen, verminderte Libido. **Interaktionen:** Verringerte Wirksamkeit bei Komedikation mit leberenzyminduzierenden Arzneimitteln. **Packungen:** 1x28, 3x28 und 6x28 Tab. **Verkaufskategorie:** Liste B. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern. Ausführliche Angaben publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch). 09-090.

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch).

Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden.

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

MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern, Schweiz.



Fischverzehr in der Schwangerschaft: Risiko oder Benefit?*

C. Gundacker, M. Hengstschläger

Kurzfassung: Fisch ist ein hochqualitatives Nahrungsmittel. Es enthält große Mengen an essenziellen Nährstoffen wie hochwertige Proteine, Vitamine, Jod, Selen und Omega-3-Fettsäuren, deren gesundheitsfördernde Wirkungen auf Gehirnentwicklung, intrauterines Wachstum und Gestationsdauer gut beschrieben sind. Gleichzeitig kann Fisch erhebliche Mengen an Schadstoffen beinhalten, insbesondere auch die organische Quecksilberverbindung Methyl-Quecksilber (Methyl-Hg). Das fetale Nervensystem ist besonders empfindlich gegenüber Belastung mit neurotoxischen Substanzen wie Methyl-Hg. Eine signifikante Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung von Kindern durch erhöhte pränatale Belastung ist belegt. Ergebnisse anderer Studien legen nahe, dass die mit dem Fischverzehr aufgenommenen essenziellen Nährstoffe solche Schädwirkungen kompensieren könnten. Insgesamt lässt die rezente Literatur keine eindeutige Aussage zu, ob der Fischverzehr in der Schwangerschaft ein Risiko oder einen Benefit für die fetale Entwicklung darstellt. Dies liegt daran, dass bislang nur wenige Studien die mit dem Fischverzehr einhergehende Aufnahme von essenziellen Nährstoffen und Schadstoffen in Relation zur Entwicklung von Kindern untersucht haben. Die Risiko-Benefit-Balance hängt zudem maßgeblich von individuellen Fischverzehrsgewohnheiten und damit von der jeweiligen Nährstoff-/Schadstoff-Zusammensetzung des konsumier-

ten Fisches ab. Während der Schwangerschaft sollte nicht auf das hochwertige Nahrungsmittel Fisch verzichtet werden. Empfohlen wird ein Verzehr solcher Fische und Meeresfrüchte, die einen hohen Omega-3-Fettsäuregehalt und minimale Quecksilberbelastung aufweisen. Schwangere Frauen sollten über Risiken und Benefits des Fischverzehrs im Sinne der Gesundheitsförderung aufgeklärt werden.

Schlüsselwörter: Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D, Jod, Selen, Methyl-Quecksilber

Résumé: La consommation de poisson pendant la grossesse apporte-t-elle des risques ou des avantages? Le poisson est un aliment de grande qualité. Il contient des quantités élevées de nutriments essentiels – protéines complètes, vitamines, iode, sélénium et acides gras oméga 3 – dont les effets bénéfiques sur le développement cérébral, la croissance intra-utérine et la durée de gestation sont bien décrits. En même temps, le poisson peut contenir des quantités considérables de substances toxiques, dont en particulier le composé organique méthyle mercure (méthyle Hg). Le système nerveux fœtal est particulièrement sensible aux méfaits de substances neurotoxiques telles que le méthyle Hg. Une perturbation significative du développement neurologique chez les enfants ayant subi une exposition prénatale accrue a été dé-

montrée. Les résultats d'autres études suggèrent que les nutriments essentiels absorbés lors d'une consommation de poisson pourraient compenser ces effets délétères. Au total, la littérature récente ne permet pas de conclure définitivement si la consommation de poisson pendant la grossesse est un risque ou un bienfait pour le développement fœtal. Il en est ainsi parce qu'on ne dispose à ce jour que de rares études ayant examiné l'absorption de nutriments essentiels et de substances toxiques dans le cadre d'une consommation de poisson en rapport avec le développement des enfants. Le rapport risques-avantages dépend aussi beaucoup des habitudes individuelles concernant la consommation de poisson, c'est-à-dire de la composition (nutriments et substances toxiques) du poisson consommé. Les femmes enceintes ne doivent pas renoncer à la consommation de cet aliment précieux qu'est le poisson. Il est recommandé de consommer des poissons et fruits de mer présentant une forte teneur en acides gras oméga 3 et peu de contamination en mercure. Les femmes enceintes doivent être instruites des risques et avantages d'une consommation de poisson dans le sens d'une promotion de la santé. **J Gynäkol Endokrinol 2014 (Schweiz); 17 (3): 16–21.**

Mots clés: acides gras oméga 3, vitamine D, iode, sélénium, méthyle mercure

■ Fisch ist ein hochqualitatives Nahrungsmittel

Fisch enthält einen hohen Proteinanteil, einen vergleichsweise geringen Fettgehalt bei gleichzeitig hohem Anteil an hochwertigen Fetten (mehrfach ungesättigte Fettsäuren) sowie hohe Gehalte an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen wie Jod und Selen. Neben hohen Gehalten an Vitamin A und D enthalten Fische Vitamin E und auch die B-Vitamine Niacin, B₆ und B₁₂ in größeren Mengen. Besonders als Vitamin-D-Quelle sind Fische in der menschlichen Ernährung unverzichtbar. Eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung in der Schwangerschaft ist zur Aufrechterhaltung der fetalen Kalzium-Homöostase und zur Knochenmineralisierung notwendig [1]. Der Bedarf an Vitamin A ist besonders im letzten Trimester erhöht, allerdings wird eine zu niedrige oder zu hohe Zufuhr während der Schwangerschaft mit einer Reihe von kongenitalen Defekten in Verbindung gebracht [2].

Fische und Meeresfrüchte enthalten auch große Mengen an Selen und Jod; beide Elemente sind für den Menschen essenziell. Jod ist äußerst wichtig für die reguläre Gehirnentwicklung. Die schwerwiegendste Manifestation eines Jodmangels ist die kongenitale Hypothyreose [3]. Jodmangel erhöht das Risiko für Fehlgeburten, niedriges Geburtsgewicht und Neugeborenensterblichkeit [4]. Während der letzten Eiszeit wurden wasserlösliche Jodverbindungen mit dem Schmelzwasser aus den Böden und Gesteinen ausgewaschen und über Flüsse in die Meere transportiert. Dies führte zu einer Verarmung der Böden mit gleichzeitiger Anreicherung von Jod im Meerwasser. Süßwasserfische enthalten daher geringere Mengen an Jod als Meeresfische. Besonders hohe Jodgehalte werden vor allem in Seelachs, Schellfisch und Kabeljau gefunden. Hier deckt eine tägliche Portion von 150 g den benötigten Bedarf [5].

Selen ist funktioneller und struktureller Bestandteil antioxidativer Enzyme wie der Glutathion-Peroxidase, aber auch anderer Selenoenzyme, etwa der Schilddrüse. Das Glutathionsystem stellt aufgrund seiner Funktion als Radikalfänger einen wirksamen Schutzmechanismus gegen reaktive Metabolite dar und ist daher auch in Metall-Entgiftungsprozesse involviert. Selen gilt deswegen als wichtigster (Methyl-) Quecksilber-Antagonist. Tatsächlich wurde die Wechselwirkung zwischen Quecksilber und Selen experimentell bereits häufig nachge-

* Aktualisierter Nachdruck aus: J Reproduktionsmed Endokrinol 2012; 9: 64–9. Alle Links zuletzt gesehen am 31. März 2014.

Aus dem Institut für Medizinische Genetik, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. PD Mag. Dr. Claudia Gundacker, Institut für Medizinische Genetik, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Straße 10; E-Mail: claudia.gundacker@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Wichtige positive und negative Wirkungen von Fischinhaltsstoffen auf fetale Entwicklung und Schwangerschaft (Details siehe Text).

Nährstoffe	Positive Wirkung auf	Schadstoffe	Negative Wirkung
Proteine	Versorgung mit essenziellen Aminosäuren	Polychlorierte Biphenyle	Neurologische Entwicklungsstörungen
Vitamin A	Organogenese (Lungenreifung)	Perfluor-Verbindungen	Entwicklung, Reproduktion, Fettstoffwechsel, Verdacht auf Kanzerogenität
Vitamin B ₁₂	Gehirnentwicklung		
Vitamin D	Kalzium-Homöostase und Knochenmineralisierung	Methyl-Quecksilber	Neurologische Entwicklungsstörungen
Jod	Gehirnentwicklung		
Selen	Antioxidatives System, Gehirnentwicklung, Frühgeburtenrate		
Omega-3-Fettsäuren	Entwicklung von Plazenta und Fetus, insbesondere Gehirnentwicklung und Sehschärfe; Gestationsdauer bzw. Frühgeburtenrate		

wiesen, hingegen ist die protektive Wirkung des Selen gegenüber Methyl-Hg-Toxizität beim Menschen noch nicht bestätigt [6]. Selen und bestimmte Selenoproteine werden auch bei einer allgemeinen körperlichen Selen-Defizienz selektiv im Gehirn gespeichert [7]. Insgesamt mehren sich die Hinweise darauf, dass dem Selen eine neuroprotektive Funktion zukommt [8]. Die Diskussion über die Definition des Selenbedarfs des Menschen ist im Gange. Derzeit sieht man die Sättigung der Aktivität der Glutathionperoxidase als wichtigste Messgröße an. Niedrige Glutathionperoxidase-Spiegel sind mit Fehlgeburten und Präeklampsie assoziiert [9] und ein niedriger Selenstatus erhöht das Risiko für eine Frühgeburt [10]. Über die Ernährung mit Fisch resorbiert der Mensch größere Mengen Selen als über die Aufnahme anorganischer Selenverbindungen oder Selenhefe [11].

Eine herausragende präventive Wirkung haben die in Fischen vorkommenden mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (n3-Fettsäuren), v. a. Docosahexaensäure (DHA) und Eicosa-pentaensäure (EPA); sie machen einen Anteil von 20–40 % der Gesamtfettsäuren in Fischen aus. Für den Menschen ist eine ausreichende Versorgung mit n3-Fettsäuren wichtig, da diese nicht synthetisiert werden können und daher mit der Nahrung aufgenommen werden müssen. Langkettige n3-Fettsäuren senken mit überzeugender Evidenz das Risiko für eine Hypertriglyceridämie, für Hypertonie und eine tödliche koronare Herzerkrankung und senken wahrscheinlich auch das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall [12]. EPA ist zudem ein Vorläufer der n3-Eicosanoide, die antiinflammatorische Wirkung haben [13]. Speziell DHA ist besonders für eine normale Entwicklung des Fetus während der Frühschwangerschaft sowie für eine regelrechte Plazentaentwicklung notwendig [14]. Auch für die prä- und postnatale Entwicklung des zentralen Nervensystems des Menschen ist DHA prägend: Über einen Zeitraum von 18 Monaten *post conceptionem* muss für die Ausbildung und Entwicklung der Gehirnrinde ausreichend DHA zur Verfügung stehen [15]. Während des letzten Schwangerschaftstrimenons werden langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren vom Fetus vermehrt in neuronale Gewebe eingebaut. In dieser Zeit nimmt das Gewicht des fetalen Gehirns, dessen Trockenmasse zu ca. 60 % aus Fett besteht, von 75 g auf 400 g zu. Der DHA-Anteil verfünffacht sich wahrscheinlich durch selektiven plazentaren Transfer, was eine ausreichende Zufuhr dieser Fettsäure bzw. ihrer Vorstufe durch die Ernährung der Mutter voraussetzt. Ist dies nicht der Fall, können fetale Entwicklungsprozesse behindert werden [16]. Auch die Entwicklung der Sehschärfe des Neugeborenen korreliert

mit der Aufnahme von n3-Fettsäuren, da DHA ein Bestandteil des Gewebes der Retina und auch des Nervensystems ist [17]. Weiters konnte gezeigt werden, dass n3-Fettsäuren die Schwangerschaftsdauer verlängern, die Anzahl an Frühgeburten reduzieren und das intrauterine Wachstum fördern. n3-Fettsäuren besitzen die Fähigkeit, die fetale Wachstumsrate durch eine Reduzierung der Blutviskosität und damit einhergehender Erhöhung der Plazentaflussrate zu beeinflussen. Auch eine Hemmung der in den Geburtsbeginn involvierten Prostaglandine durch n3-Fettsäuren kann die Schwangerschaftsdauer verlängern und das kindliche Geburtsgewicht somit erhöhen [18–22]. Die Ergebnisse einer anderen Studie unterstützen die Theorie, dass die Einnahme von DHA die Schwangerschaftsdauer nur in jenen Populationen verlängern kann, die generell wenig Fisch verzehren; auf Frauen mit primär hohem Fischgenuss trifft dies nicht zu [23].

Die vielfach empfohlene Supplementierung mit Fischöl, das ausreichend n3-Fettsäuren, gleichzeitig aber nur geringe Schadstoffmengen enthält [24], ist strittig. Einige Studien belegen eine Verlängerung der Gestationsdauer bzw. ein verringertes Risiko für Frühgeburten, andere Studien konnten diese positiven Effekte aber nicht bestätigen. Eine kürzlich erschienene Arbeit berichtet sogar von einem nachteiligen Effekt (verringertes Kopfumfang der Neugeborenen) der Fischöl-Supplementierung während der Schwangerschaft [25]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird die Supplementierung mit Fischöl während der Schwangerschaft nicht empfohlen [26].

■ Schadstoffbelastungen von Fisch

Durch den Verzehr von Fisch können erhebliche Mengen an Schadstoffen aufgenommen werden, darunter vor allem Schwermetalle und persistente organische Schadstoffe wie polychlorierte Biphenyle (PCB) oder perfluorierte Substanzen (PFOS, PFOA; Tab. 1). Während die (neuro-)toxische Wirkung der PCBs für den Menschen vergleichsweise gut untersucht ist (z. B. [27]), existieren für Perfluorverbindungen noch große Wissenslücken bezüglich der Aufnahmewege und -mengen und Auswirkungen. Im Tierexperiment zeigten sich bei entsprechender Exposition massive Entwicklungsstörungen, damit einhergehend Beeinträchtigungen der Schilddrüse und verzögerte Lungenreife, eine Beeinflussung des Fettstoffwechsels und des neuroendokrinen Systems sowie immuntoxische Effekte [28–33]. Arbeiter einer Firma, die Perfluorverbindungen herstellt, zeigten hingegen keine Beeinträchtigung

der Gesundheit [34]. Perfluorverbindungen passieren die Plazenta. Für manche Verbindungen wird ein aktiver Transport in Richtung Fetus vermutet, da Neugeborene höhere Konzentrationen aufweisen als ihre Mütter (<http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/653.pdf>).

Das Schwermetall Quecksilber (Hg) ist der am besten untersuchte Schadstoff in Bezug auf Fischverzehr, pränatale Exposition und kindliche Entwicklung. Quecksilber wird als organisches, hoch-bioverfügbares Methyl-Quecksilber (Methyl-Hg) in aquatischen Nahrungsketten angereichert. Toxikologisch bedenkliche Gehalte werden vor allem in den Endkonsumenten der marinen Nahrungsketten wie Hai, Thun- und Schwertfisch gemessen. Der europaweit gültige Grenzwert für diese hoch belasteten Fischarten (und einige andere Fischarten) ist mit 1 mg/kg höher angesetzt als für alle anderen Fischarten (0,5 mg/kg) (<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/34.pdf>). Das im Fisch enthaltene Quecksilber liegt nahezu zu 100 % als Methyl-Hg vor. Dieses wird im Gastrointestinaltrakt zu etwa 95 % resorbiert und in Niere, Muskel und Gehirn angereichert. Im Zentralnervensystem (ZNS) besitzt Quecksilber eine Halbwertszeit von einigen Jahren. Die spezifischen Symptome der chronischen Methyl-Hg-Vergiftung (Parästhesien, Gesichtsfeldeinschränkungen, sensorische Beeinträchtigung der Extremitäten, Ataxie, Hörverlust, Muskelschwäche, Tremor, gelegentliche periorale Dysästhesien, mentale Retardierung) werden durch den Verlust von Neuronen in bestimmten Hirnregionen verursacht. Die selektive Anfälligkeit des ZNS für Quecksilberintoxikation wird auf mangelnde Reparatur- und Schutzmechanismen in Neuronen zurückgeführt [6, 35].

Quecksilberkonzentrationen in Plazenten, Nabelschnurbluten und maternalen Bluten korrelieren mit der Anzahl der Fischmahlzeiten schwangerer Frauen [36–38]. Quecksilber passiert die Plazentaschranke und die Blut-Hirn-Schranke mehr oder minder ungehindert und reichert sich in Nieren, Leber und Gehirn des Fetus an [39]. Der Fetus reagiert 5–10× empfindlicher auf Methyl-Hg als Erwachsene. Die höhere Suszeptibilität von Kindern wurde zunächst nach Massenintoxikationen in Japan und im Irak beobachtet, wo Frauen, die selbst nur an leichten oder keinen Symptomen litten, Kinder mit schweren Gehirnschäden zur Welt brachten. Autopsien zeigten, dass die Gehirne der Kinder nicht nur von lokal auftretenden Läsionen, wie man sie bei Erwachsenen fand, betroffen waren, sondern das gesamte Gehirn in Struktur und Wachstum geschädigt war.

Embryo bzw. Fetus sind generell hoch empfindlich gegenüber Schadstoffeinwirkung bedingt durch das rasche Wachstum, den damit einhergehenden höheren Stoffumsatz und die höheren Resorptionsraten sowie durch die unreife Leber- und Nierenfunktion (eingeschränkte Metabolisierung bzw. Ausscheidung von Fremdstoffen) und das sich in Entwicklung befindliche Nervensystem. Quecksilber schädigt nachweislich die für die Entwicklung der regulären Gehirnfunktion und -architektur notwendigen Prozesse einschließlich Zellteilung, Neuronenwachstum und -migration, Apoptose, Synaptogenese und Neurochemie [40]. Kommt es zu einem frühen Zeitpunkt der fetalen Entwicklung zu einer Schädigung, kann es zu einer Persistenz der entstandenen Schäden kommen. Solche pränatal erworbenen Schädigungen werden häufig erst dann manifest, wenn das Nervensystem ausgereift ist und diese Dys-

funktionen auch zum Ausdruck bringen kann [41, 42]. Eine niedrige beziehungsweise chronische Exposition des Fetus ist mit Hör- und Sehdefiziten, verzögerter Sprachentwicklung sowie vielen weiteren subtilen Entwicklungsverzögerungen assoziiert, wohingegen eine Exposition im Hochdosisbereich zu Zerebralparese, Blind- und Taubheit sowie schwerwiegender mentaler Retardierung führen kann. Bis jetzt ist die Schwellendosis, also jene Quecksilberkonzentration, bei deren Unterschreiten keine Schädigung der neurologischen Entwicklung erfolgt, nicht bekannt (z. B. [35]).

Zu den Auswirkungen der chronischen Methyl-Hg-Belastung durch den Fischverzehr liegen mehrere Studien vor; die 2 größten und wichtigsten wurden auf den Färöer-Inseln und Seychellen durchgeführt. Beide Populationen konsumieren große Mengen an Fisch, wobei die Färöer zusätzlich häufig Meeressäuger wie Wale oder Robben, die Seychellaner hingegen häufig Haifisch verzehren. Die Kinder der Färöer-Studie wurden im Alter von 7 Jahren umfassenden Untersuchungen (Seh- und Hörtests sowie neurophysiologische und neuropsychologische Testreihen) unterzogen. In neuropsychologischen Tests zeigten Kinder mit höherer pränataler Methyl-Hg-Belastung sowohl schlechtere Testergebnisse als auch eine verzögerte Entwicklung um 5–7 Monate im Vergleich zu weniger exponierten Kindern. Die neurophysiologischen Testreihen zeigten Latenzen der Kinder in einigen Bereichen bei der Messung der Visuell Evozierten sowie der Hirnstamm-Evozierten Potenziale [43]. Die neurologische Entwicklung der Kinder (66 Monate) auf den Seychellen wurde mit einer Vielzahl an ähnlichen bzw. denselben neuropsychologischen Testreihen untersucht, wie sie auch in der Färöer-Studie angewendet wurden. Zusätzlich wurde bei den Kindern auch eine Audiometrie durchgeführt, um eventuelle Hörschäden aufzudecken. Keine der Testgruppen zeigte eine Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung. Im Gegenteil, in manchen neuropsychologischen Tests schnitten Kinder mit höherer pränataler Quecksilberbelastung signifikant besser ab als Kinder mit niedriger Belastung [3, 44]. Diese Ergebnisse überraschen auch insofern, als die mittlere pränatale Quecksilberbelastung (gemessen als maternale Haar-Quecksilbergehalte) in der Seychellen-Population (6,8 mg/kg) höher war als in der Färöer-Population (4,3 mg/kg). Studien in Neuseeland, Kanada, Madeira, Brasilien und China belegen ebenso, dass pränatale Methyl-Hg-Belastung durch Fischverzehr mit neurologischen Schädigungen assoziiert ist [35, 45]. Die Schädigungen auf Herzfunktion [43, 46], Geburtsgewicht [22, 23, 47] und Gestationsdauer [48] sind bislang nur punktuell belegt bzw. widersprüchlich. Inwieweit eine pränatale Ko-Exposition mit Methyl-Hg und PCBs durch Fischverzehr zu Schädigungen bei Kindern führt, bleibt ebenfalls unklar [49].

■ Risiko-Benefit-Balance

Als Indiz für eine möglicherweise protektive (Kombinations-) Wirkung der Fisch-Inhaltsstoffe n3-Fettsäuren, Selen und Jod wird der höchst überraschende Befund der Seychellen-Studie gewertet, dass bei vergleichsweise hoher pränataler Methyl-Hg-Belastung die kindliche Entwicklung nicht geschädigt, sondern sogar begünstigt wird. Einige weitere Studien unterstützen die Hypothese, dass (neuro-) protektive Stoffe im

Nahrungsmittel Fisch die Schädwirkungen von Methyl-Hg kompensieren können. Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft zwar viel Fisch, aber wenig kontaminierte Spezies verzehrten und dadurch eine niedrige Quecksilberbelastung aufwiesen, zeigen in kognitiven Tests bessere Leistungen als Kinder von Müttern mit höherer Quecksilberbelastung [50]. Auch soll der wöchentliche Konsum von ≥ 340 g Fisch und Meeresfrüchten (pro Woche etwa 2 Portionen) während der Schwangerschaft die verbale Intelligenz der Kinder begünstigen. Ein geringerer Fischverzehr wirkt sich hingegen nachteilig auf Kommunikation, prosoziales Verhalten, soziale Entwicklung und Feinmotorik aus [51]. Erneut zeigte sich in einer Untersuchung an den nunmehr 17-jährigen Teilnehmern der Seychellen-Studie, dass sich der Fischverzehr in der Schwangerschaft auch langfristig positiv auf Gesundheit und Entwicklung von Kindern und Adoleszenten auswirkt [52].

Insgesamt aber lässt sich aus der vorliegenden Literatur keine eindeutige Aussage dazu treffen, ob der Fischverzehr in der Schwangerschaft primär ein Risiko oder ein Benefit darstellt. Dies liegt daran, dass der Fischverzehr in unterschiedlichen Populationen höchst variabel ist [53]. Demgemäß lassen sich Erkenntnisse zu einem mit dem jeweiligen Fischverzehr assoziierten Benefit bzw. Risiko nicht generalisieren und schon gar nicht auf eine Population mit anders geartetem Fischverzehr übertragen. Dies erschwert die Risiko-Benefit-Abschätzung (eine unabdingbare Voraussetzung für Ernährungsempfehlungen) enorm. In einem aktuellen Kommentar versuchen Stern und Korn [54] der Komplexität des Themas beizukommen. Sie befürworten die Beschränkung auf 2 Leitparameter, nämlich n3-Fettsäuren (Benefit) und Methyl-Hg (Risiko). Beide Parameter wirken auf dieselben Endpunkte (neurologische Entwicklung der Kinder bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen) in entgegengesetzter Richtung. In dieser Risiko-Benefit-Analyse ist davon auszugehen, dass die Schädwirkungen von Methyl-Hg durch die positiven Effekte der n3-Fettsäuren vermindert werden, genauso wie umgekehrt der Benefit von n3-Fettsäuren durch die Schädwirkung von Methyl-Hg vermindert wird. Die Risiko-Benefit-Analyse ist daher relativ einfach, wenn es sich dabei um Fische mit hohen n3-Fettsäuregehalten und niedrigen Methyl-Hg-Gehalten (z. B. Lachs, Hering) handelt. Hier ist davon auszugehen, dass sie einen Netto-Benefit erzielen. Werden Fische mit niedrigem n3-Fettsäuregehalt und hohem Methyl-Hg-Gehalt (z. B. Hai und Schwertfisch) verzehrt, ist ein Netto-Risiko zu erwarten. Eine Risiko-Benefit-Analyse ist hingegen schwierig, wenn Fische wie z. B. Thunfisch konsumiert werden, die mittlere Gehalte sowohl an n3-Fettsäuren als auch Methyl-Hg aufweisen. Zukünftige Studien sollten daher die spezifische Wirkung der n3-Fettsäuren untersuchen, vorzugsweise in Populationen, die primär Fische mit hohem n3-Fettsäuregehalt und minimalem Methyl-Hg-Gehalt konsumieren. Nahezu unmöglich erscheint es, die unmaskierte Schädwirkung durch Methyl-Hg über den Fischverzehr zu erfassen, da praktisch alle Fischarten höhere Mengen an n3-Fettsäuren enthalten.

■ Ernährungsempfehlungen zum Fischverzehr in der Schwangerschaft

Im deutschsprachigen Raum herrscht ein eklatanter Mangel an Daten zum Fischverzehr in der Schwangerschaft. Unver-

Tabelle 2: Quecksilbergehalte in ausgewählten Fischarten (Quecksilbergehalte berechnet aus den Daten von Fussenegger et al. [57]).

	Hg ($\mu\text{g/kg}$)	$\mu\text{g Hg/150 g}$ (1 Portion)	$\mu\text{g Hg/300 g}$ (2 Portionen)
Hai	990	149	297
Schwertfisch	980	147	294
Thunfisch*	350	53	105
Kabeljau	100	15	30
Forelle	70	11	21
Lachs	40	6	12

* Weißer Thunfisch (Albacore)

öffentlichte Daten von 58 schwangeren Frauen in Österreich weisen darauf hin, dass bevorzugt Lachs, Dosenthunfisch, Scholle, Forelle, Dorsch und Karpfen konsumiert werden. Mit Ausnahme des stärker kontaminierten Thunfisches können von solch niedrig belasteten Fischarten (Tab. 2) wöchentlich 2 Portionen konsumiert werden, ohne die entsprechenden Richtwerte der WHO und anderer Organisationen für die Quecksilberaufnahme¹ zu überschreiten. Eine Frau mit 60 kg Körpergewicht kann dementsprechend bis zu 96 μg Methyl-Hg in der Woche aufnehmen. Aus Tabelle 2 wird aber auch deutlich, dass bereits mit dem Verzehr einer Portion Hai- oder Schwertfisch die wöchentliche maximal tolerierbare Aufnahmemenge überschritten wäre. Dementsprechend rät die Europäische Kommission schwangeren und stillenden Frauen, nicht mehr als eine kleine Portion (< 100 g) pro Woche an hochbelasteten Spezies wie Schwert- oder Haifisch zu verzehren, wobei auch Thunfisch nicht öfter als 2× pro Woche gegessen werden soll. Falls eine der genannten Fischarten doch konsumiert wurde, so sollte für den Rest der Woche kein Fisch mehr verzehrt werden. Im Weiteren verweist die Europäische Kommission auf die nationalen Behörden für Lebensmittelsicherheit in den EU-Mitgliedstaaten (http://www.bfr.bund.de/cm/208/pressemitteilung_efsa_quecksilber_in_lebensmitteln.pdf). Des Weiteren wird den Frauen geraten, sich über die Belastungswerte von Fischen in ihrer Region zu informieren (http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/information_note_mercury-fish_21-04-2008.pdf). Dies setzt allerdings voraus, dass solche Daten vorhanden und öffentlich zugänglich sind.

Empfehlungen zum Fischverzehr in der Schwangerschaft beinhalten zunehmend die generelle Empfehlung, Fisch nicht gänzlich vom Speiseplan zu streichen. Insbesondere in den USA haben Schwangere aufgehört, Fisch zu essen aus Sorge, zu viele Schadstoffe zu sich zu nehmen. Der völlige Verzicht auf das Lebensmittel Fisch könnte aber zu einer Unterversorgung mit essenziellen Nährstoffen, v. a. an n3-Fettsäuren, führen, wovon bereits eindringlich gewarnt wurde [55].

¹ Das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) empfiehlt als Richtwert den „provisional tolerable weekly intake“ (PTWI) mit einer maximalen Methyl-Hg-Aufnahme von 1,6 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht (KG) pro Woche beziehungsweise eine maximale Aufnahme an Gesamt-Quecksilber von 5 $\mu\text{g Hg/kg KG}$ pro Woche. Das CONTAM Panel der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) legt den TWI („tolerable weekly intake“) für die Methyl-Hg-Aufnahme mit 1,3 $\mu\text{g/kg KG}$ fest; der TWI für anorganisches Quecksilber liegt bei 4 $\mu\text{g/kg KG}$. Die Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) empfiehlt eine maximale Aufnahmemenge von 0,3 $\mu\text{g Hg/kg KG}$ pro Tag. Die US Food and Drug Administration (FDA) sieht eine Aufnahme von 0,5 $\mu\text{g Hg/kg KG}$ pro Tag als unbedenklich an.

Ernährungsempfehlungen für schwangere Frauen in Österreich, Deutschland und der Schweiz unterscheiden sich kaum von den Empfehlungen der Europäischen Kommission. Auf den Seiten der österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) wird auf etwaige erhöhte Methyl-Hg-Belastungen in Thunfisch, Schwertfisch, Heilbutt und Hecht hingewiesen ([http://www.ages.at/index.php?id=1825&L=0&sword_list\[\]=quecksilber&no_cache=1](http://www.ages.at/index.php?id=1825&L=0&sword_list[]=quecksilber&no_cache=1)). Es wird geraten, weniger kontaminierte Fischarten auszuwählen und den Konsum fettreicher Fischarten einzuschränken, da sich Methyl-Hg in Fettfischen eher anreichern kann. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=603>) wie auch die AGES empfehlen, während der Schwangerschaft 1–2× pro Woche Seefisch zu verzehren, um den Körper mit ausreichend mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Jod, Selen und hochwertigem Protein zu versorgen. Die DGE empfiehlt, Fischölkapseln generell nur nach ärztlicher Anordnung einzunehmen. Das Schweizerische Bundesamt für Gesundheit (BAG) (<http://www.suche.admin.ch/search.do?selectedPools=internet&selectedPools=intranet&searchType=advanced&queryLanguage=de&displayLang=de&queryStringAND=speerfisch&queryString=#resultStart>) empfiehlt schwangeren Frauen, auf den Verzehr von Schwertfisch, Marlin/Speerfisch und Hai vollständig zu verzichten. Auch der Konsum von frischem Thunfisch oder ausländischem Hecht sollte auf 1 Portion (130 g) pro Woche beschränkt werden. Thunfisch aus der Konserve kann mit bis zu 4 Portionen à 130 g pro Woche verzehrt werden. Ostsee-Hering und -Lachs sollten wegen zu hoher Gehalte an Dioxinen und dioxinähnlichen Verbindungen nicht verzehrt werden. Die Empfehlung des BAG lautet, pro Woche 1–2 Portionen möglichst fetthaltige Fische wie z. B. Forellen, Rotbarsch, Felchen (Renke), Sardinen, weißen Heilbutt oder Thunfisch aus der Konserve zu konsumieren.

Die rezente wissenschaftliche Literatur zum Fischverzehr in der Schwangerschaft lässt einen neuen Ansatz erkennen. Der Fischverzehr sollte demnach nicht nur im Hinblick auf eine zu hohe Methyl-Hg-Aufnahme bewertet werden. Empfohlen wird nunmehr, jene Fische und Meerestiere zu essen, die einen möglichst hohen Anteil an n3-Fettsäuren und gleichzeitig einen möglichst geringen Methyl-Hg-Gehalt aufweisen [54, 56]. Dazu zählen Lachs, Hering, Sardinen, Sardellen, Makrele, Seelachs (auch enthalten in Fischstäbchen und Fischburger), Muscheln, Krabben, Krebse, Shrimps und Forelle [57].

■ Conclusio

Insgesamt lässt auch die rezente Literatur keine eindeutige Aussage zu, ob der Fischverzehr in der Schwangerschaft primär ein Risiko oder einen Benefit für die neurologische Entwicklung des Kindes darstellt. Dies liegt nicht nur daran, dass bislang zu wenige Studien die mit dem Fischverzehr assoziierte Aufnahme von essenziellen Nährstoffen und Schadstoffen in Relation zur Kindesentwicklung untersucht haben. Zudem hängt die Risiko-Benefit-Balance aber maßgeblich von individuellen Fischverzehrsgewohnheiten und damit von der Nährstoff-/Schadstoff-Zusammensetzung der hauptsächlich verzehrten Fische ab. Zur Beantwortung der Frage „Ist der Fischverzehr während der Schwangerschaft ein Risiko oder

Benefit?“ sind weitere Untersuchungen notwendig. Insbesondere für Mitteleuropa sind keine repräsentativen Daten zum Fischverzehr in der Schwangerschaft und den möglichen positiven wie negativen Folgen vorhanden.

■ Relevanz für die Praxis

Schwangere Frauen haben Anspruch darauf, rechtzeitig darüber informiert zu werden, welcher Fisch in der Zeit der Schwangerschaft verzehrt werden kann, sowohl im Hinblick auf eine Unterversorgung mit essenziellen Nährstoffen als auch bezüglich eines möglichen Gesundheitsrisikos durch zu hohe Schadstoffbelastung. Während der Schwangerschaft sollte nicht auf den Konsum des hochwertigen Nahrungsmittels Fisch verzichtet werden. Jedoch ist der Verzehr jener Fische und Meeresfrüchte anzuraten, die ausreichende Mengen an Omega-3-Fettsäuren und niedrige Quecksilbergehalte enthalten.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1740S–1747S.
2. Gutierrez-Mazariegos J, Theodosiou M, Campo-Paysaa F, et al. Vitamin A: A multifunctional tool for development. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22: 603–10.
3. Clarkson TW, Strain JJ. Nutritional factors may modify the toxic action of methyl mercury in fish-eating populations. *J Nutr* 2003; 133: 1539S–1543S.
4. Zimmermann MB. The role of iodine in human growth and development. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22: 645–52.
5. Karl H, Münkner W. Jod in marinen Lebensmitteln. *Ernährungs-Umschau* 1999; 46: 288–91.
6. Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 11–23.
7. Choi AL, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, et al. Selenium as a potential factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res* 2008; 107: 45–52.
8. Schweizer U, Bräuer AU, Köhrle J, et al. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Rev* 2004; 45: 164–78.
9. Mistry HD, Williams PJ. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. *Oxid Med Cell Longev* 2011; 2011: 841749.
10. Rayman MP, Wijnen H, Vader H, et al. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *Can Med Assoc J* 2011; 183: 549–55.
11. Fox TE, Van den Heuvel EGHM, Atherton CA, et al. Bioavailability of selenium from fish, yeast and selenate: a comparative study in humans using stable isotopes. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 343–9.
12. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. *Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsbedingter Krankheiten*, Version 2006. <http://www.dge.de/pdf/ws/II-fett/Inhalt-DGE-Leitlinie-Fett-11-2006.pdf>
13. Calder PC. n3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1505–19.
14. Genuis S, Schwalenberg GK. Time for an oil check: the role of essential omega-3 fatty acids in maternal and pediatric health. *J Perinatol* 2006; 26: 359–65.
15. Sakamoto M, Kubota M, Liu XJ, et al. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environ Sci Technol* 2004; 38: 3860–3.
16. Olafsdottir AS, Magnusdottir AR, Thorgeirsdottir H, et al. Relationship between dietary intake of cod liver oil in early pregnancy and birthweight. *BJOG* 2005; 112: 424–9.
17. Mahaffey KR. Fish and shellfish as dietary sources of methylmercury and the ω -3 fatty acids, eicosahexaenoic acid and docosahexaenoic acid: risks and benefits. *Environ Res* 2004; 95: 414–28.
18. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *BJOG* 2000; 107: 382–95.
19. Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002; 324: 1–5.
20. Smuts CM, Huang M, Mundy D, et al. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 469–79.
21. Rogers I, Emmett P, Ness A, et al. Maternal fish intake in late pregnancy and the frequency of low birth weight and intrauterine growth retardation in a cohort of British infants. *J Epidemiol Commun H* 2004; 58: 486–92.
22. Guldner L, Monfort C, Rouget F, et al. Maternal fish and shellfish intake and pregnancy outcomes: A prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health* 2007; 6: 33.
23. Grandjean P, Bjerre KS, Weihe P, et al. Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1272–8.
24. Foran SE, Flood JG, Lewandrowski KB. Measurement of mercury levels in concentrated over-the-counter fish oil preparations: is

- fish oil healthier than fish? Arch Pathol Lab Med 2003; 127:1603–5.
25. Brantsæter AL, Birgisdottir BE, Meltzer HM, et al. Maternal seafood consumption and infant birth weight, length and head circumference in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. Br J Nutr 2011; 107: 436–44.
26. Coletta JM, Bell SJ, Roman AS. Omega 3 fatty acids and pregnancy. Rev Obstet Gynecol 2010; 3: 163–71.
27. Nakai K, Satoh H. Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. Tohoku J Exp Med 2002; 196: 89–98.
28. Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, et al. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: maternal and prenatal evaluations. Toxicol Sci 2003; 74: 369–81.
29. Lau C, Butenhoff JL, Rogers JM. The developmental toxicity of perfluoroalkyl acids and their derivatives. Toxicol Appl Pharm 2004; 198: 231–41.
30. Grasty RC, Grey BE, Lau CS, et al. Prenatal window of susceptibility to perfluorooctane sulfonate-induced neonatal mortality in the Sprague-Dawley rat. Birth Defects Res B 2003; 68: 465–71.
31. Kudo N, Kawashima Y. Fish oil-feeding prevents perfluorooctanoic acid-induced fatty liver in mice. Toxicol Appl Pharm 1997; 145: 285–93.
32. Austin ME, Kasturi BS, Barber M, et al. Neuroendocrine effects of perfluorooctane sulfonate in rats. Environ Health Perspect 2003; 111: 1485–9.
33. Yang Q, Xie Y, Eriksson AM, et al. Further evidence for the involvement of inhibition of cell proliferation and development in thymic and splenic atrophy induced by the peroxisome proliferator perfluorooctanoic acid in mice. Biochem Pharmacol 2001; 62: 1133–40.
34. Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, et al. Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. J Occup Environ Med 2003; 45: 260–70.
35. Castoldi AF, Cocchini T, Ceccatelli S, et al. Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury. Brain Res Bull 2001; 55: 197–203.
36. Vahter M, Akesson A, Lind B, et al. Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. Environ Res 2000; 84: 186–94.
37. Ask Björnberg K, Akesson A, Berglund M, et al. Inorganic mercury and methylmercury in placenta of Swedish women. Environ Health Perspect 2002; 110: 523–6.
38. Ask Björnberg K, Vahter M, Petersson-Grawé K, et al. Methylmercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cord blood: Influence of fish consumption. Environ Health Perspect 2003; 111: 637–41.
39. Yoshida M. Placental to fetal transfer of mercury and fetotoxicity. Tohoku J Exp Med 2002; 196: 79–88.
40. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. Environ Health Perspect 2000; 108 (Suppl 3): 511–33.
41. Grandjean P, Weihe P, Nielsen JB. Methylmercury: significance of intrauterine and postnatal exposures. Clin Chem 1994; 40: 1395–400.
42. Grandjean P, Landrigan P. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. Lancet 2006; 368: 2167–78.
43. Grandjean P, Weihe P, White RF, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. Neurotoxicol Teratol 1997; 19: 417–28.
44. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, et al. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: Outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. JAMA 1998; 280: 701–7.
45. Gao Y, Yan C-H, Tian Y, et al. Prenatal exposure to mercury and neurobehavioral development of neonates in Zhoushan City, China. Environ Res 2007; 105: 390–9.
46. Grandjean P, Murata K, Budtz-Jorgensen E, et al. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. J Pediatr 2004; 144: 169–76.
47. Oken E, Kleinman KP, Olsen SF, et al. Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from a US pregnancy cohort. Am J Epidemiol 2004; 160: 774–83.
48. Xue F, Holzman C, Rahbar MH, et al. Maternal fish consumption, mercury levels, and risk of preterm delivery. Environ Health Perspect 2006; 115: 42–7.
49. Newland MC. Neurobehavioral toxicity of methylmercury and PCBs: effects-profiles and sensitive populations. Environ Toxicol Pharm 2002; 12: 119–28.
50. Oken E, Wright RO, Kleinman KP, et al. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. Environ Health Perspect 2005; 113: 1376–80.
51. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. Lancet 2007; 369: 578–85.
52. Davidson PW, Cory-Slechta DA, Thurston SW, et al. Fish consumption and prenatal methylmercury exposure: cognitive and behavioral outcomes in the main cohort at 17 years from the Seychelles child development study. NeuroToxicology 2011; 32: 711–7.
53. Cardoso C, Bandarra N, Lourenço H, et al. Methylmercury risks and EPA + DHA benefits associated with seafood consumption in Europe. Risk Anal 2010; 30: 827–40.
54. Stern AH, Korn LR. An approach for quantitatively balancing methylmercury risk and omega-3 benefit in fish consumption advisories. Environ Health Perspect 2011; 119: 1043–6.
55. Myers GJ, Davidson PW. Maternal fish consumption benefits children's development. Lancet 2007; 369: 537–9.
56. Pouzaud F, Ibbou A, Blanchemanche S, et al. Use of advanced cluster analysis to characterize fish consumption patterns and methylmercury dietary exposures from fish and other sea foods among pregnant women. J Expos Sci Environ Epidemiol 2009; 20: 54–68.
57. Fussenegger D, Suppin D, Raheem A, et al. Welcher Fisch soll auf den Tisch? Omega-3-Fettsäuren versus Quecksilberbelastung. Ernährungsmedizin 2007; 9: 6–13.

**Assoc.-Prof. PD
Mag. Dr. Claudia Gundacker**

studierte Biologie an der Universität Wien und habilitierte sich 2008 an der Medizinischen Universität Wien im Fach „Medizinische Ökologie“.



Akupunktur – Möglichkeiten zur Behandlung des klimakterischen Syndroms

S. Eisenhardt^{1,2}, J. Fleckenstein¹

Kurzfassung: Hitzewallungen, Palpitationen, emotionale Labilität, verminderte Libido – bei vielen Frauen gerät in den Wechseljahren ihr gewohntes Leben aus dem Gleichgewicht. In Anbetracht der bekannten Nebenwirkungen sollte die Indikation zu einer Hormontherapie streng gestellt werden, oft ist diese sogar kontraindiziert. Das Interesse an weiteren Therapieoptionen wächst daher stetig. In den Überlieferungen und Schriften der traditionellen chinesischen Medizin (TCM), welche teilweise mehrere 1000 Jahre alt sind, wurden klimakterische Beschwerden bereits beschrieben. Das wohl älteste Lehrbuch der chinesischen Medizin ist das *Huang di Neijing* – der Klassiker des Gelben Kaisers, eine Kompilation verschiedener Autoren aus dem Zeitraum zwischen 400 und 200 v. Chr.: Dort finden sich erste genaue Anweisungen, Behandlungsformen und diagnostische Herangehensweisen [1]. Insgesamt umfasst das traditionelle Medizinsystem der TCM 5 Behandlungssäulen:

Neben der Akupunktur werden Beschwerden mit chinesischen Arzneimitteln, TuiNa (eine chinesische Physiotherapie), Ernährungstherapie und körperlicher Ertüchtigung (z. B. QiGong) behandelt.

Schlüsselwörter: Menopause, klimakterisches Syndrom, Akupunktur, integrative Medizin, chinesische Medizin, TCM

Résumé: Acupuncture: possibilités de traitement du syndrome climatérique. Bouffées de chaleur, palpitations, instabilité émotionnelle, diminution de la libido, ... chez de nombreuses femmes, la ménopause déstabilise fortement la vie à laquelle elles étaient habituées. En raison des effets indésirables connus, l'indication d'un traitement hormonal doit être définie de façon très stricte et un tel traitement est même souvent contre-indiqué. L'intérêt pour d'autres options thérapeutiques augmente donc

constamment. Les traditions et écritures de la médecine traditionnelle chinoise (MTC), qui remontent en partie à plusieurs milliers d'années, décrivent déjà les troubles climatériques. Le manuel sans doute le plus ancien de la médecine chinoise est le *Huang di Neijing* (classique interne de l'empereur jaune); il s'agit d'une compilation de textes de différents auteurs, écrits entre 400 et 200 av. J.-C. On y trouve de premières instructions, formes de traitement et approches de diagnostic [1]. Le système de la médecine traditionnelle chinoise est composé de 5 piliers thérapeutiques: l'acupuncture, les remèdes chinois, le TuiNa (une physiothérapie chinoise), le traitement nutritionnel et les exercices physiques (p. ex. le Qi gong). **J Gynäkol Endokrinol 2014 (Schweiz); 17 (3): 22–4.**

Mots clés: ménopause, syndrome climatérique, acupuncture, médecine intégrative, médecine chinoise, MTC

■ Prinzipien der traditionellen chinesischen Medizin (TCM)

In der TCM gelten Krankheiten grundsätzlich als energetische Disharmonien. Gesundheit ist im Gegenzug das ideale Gleichgewicht von sowohl im Körper als auch im persönlichen Umfeld, der Natur u. a. wirkenden Energien. Zentrale Vorstellung in diesem Verständnis ist die gegenseitige Bedingung von Yin und Yang. Dabei ist das chinesische Schriftzeichen für Yang (陽) in seiner ursprünglichen Bedeutung mit der „sonnenbeschienenen Seite eines Berges“ übersetzbar, während Yin (陰) für die „im Schatten liegende Seite“ des Berges steht. Diese Entsprechungen können auf alle Aspekte des Lebens und des Universums übertragen werden. So steht Yang für aktive, dynamische Konzepte, während Yin im Verhältnis für die ruhigeren und regenerativen Vorstellungen steht. Yin und Yang sind primär zwar Gegensätze, bedingen und kontrollieren aber einander, um existieren zu können: So ist beispielsweise die Helligkeit des Tages nur möglich, wenn es auch die Dunkelheit der Nacht gibt. Yin und Yang sind dabei nicht statisch, sondern wandeln sich ständig ineinander um; es findet eine ständige Änderung der Aggregatzustände statt. Übertragen auf den Menschen stellt das Wechselspiel von Yin und Yang in dieser Betrachtungsweise das einfachste Modell dar, um Krankheit zu beschreiben (zur Übersicht: [2]).

Auf der Grundlage von Yin und Yang entwickelte sich über die Zeit mit den 5 Wandlungsphasen ein Entsprechungssystem, welches mit den 5 Elementen Wasser, Feuer, Erde, Holz und Metall assoziiert ist. Beobachtungen aus der Natur und dem menschlichen Organismus (beispielsweise Jahreszeiten, Wetterwechsel, Lebensphasen oder Emotionen) wurden miteinander verknüpft und in Beziehung gestellt, sodass ein komplexes System von Entsprechungen entstand. Auf den Menschen bezogen spricht man in diesem Zusammenhang auch von den 5 Funktionskreisen. Dabei handelt es sich um ein Erklärungsmodell der physiologischen Zusammenhänge im menschlichen Organismus auf Grundlage der traditionellen chinesischen Medizin. Im Zuge der Übersetzungen aus dem Chinesischen wurden diese der westlichen Medizin bekannten Organfunktionen zugeordnet.

In der chinesischen Medizin ist Gesundheit als ein Gleichgewichtszustand definiert. Sowohl Yin und Yang als auch sämtliche Stellgrößen des Gesamtsystems bzw. des Organismus stehen im Idealfall miteinander im Einklang. Essenziell ist dabei die Vorstellung von einem dynamischen Fließgleichgewicht. Durch die Bewegung von Energie und Materie in unserem Körper kann inneren und äußeren Einflüssen ständig begegnet und Dysbalancen können auf diese Weise ausgeglichen werden. Qi (氣), eine Art universelle Lebendigkeit/Lebensenergie, wird in der chinesischen Medizin als Korrelat für die Energie angesehen, während Blut (*xue* 血) die Materie repräsentiert. Nach Vorstellungen der TCM wird durch den Nadelstich bei der Akupunktur ebendieser Fluss angeregt und so direkt auf das körperliche Gleichgewicht Einfluss genommen.

Vom Standpunkt der rationalen, wissenschaftlichen, westlichen Erklärungsmodelle von Medizin erscheinen die traditionellen Denk- und Erklärungsmodelle der TCM sehr fremd und unsere grundlagenwissenschaftlichen Methoden sind nur an-

Eingelangt am 28. April 2014; angenommen am 18. Mai 2014

Aus der ¹Abteilung für TCM/Akupunktur, Institut für Komplementärmedizin, Universität Bern, und der ²Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bern, Schweiz

Korrespondenzadresse: Dr. Johannes Fleckenstein, Abteilung für TCM/Akupunktur, Institut für Komplementärmedizin, Universität Bern, Imhoof-Pavillon, Inselspital, CH-3010 Bern; E-Mail: johannes.fleckenstein@ikom.unibe.ch

satzweise dazu geeignet, diese darzustellen. Es gibt aber inzwischen zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen, in welchen die Wirkmechanismen der verschiedenen Therapiesäulen in der TCM untersucht wurden. An die chinesische Arzneitherapie können beispielsweise die gleichen Anforderungen in Bezug auf die Untersuchung in klinischen Studien gestellt werden wie in der westlichen Pharmakologie [3, 4]. Bei der Akupunktur spielen komplexe Wirkmechanismen eine Rolle, sodass sich die Erklärung ihrer Gesamtwirksamkeit schwierig gestaltet. Trotz alledem haben die Untersuchung und die Interpretation einzelner Teilaspekte bemerkenswerte Erfolge hervorgebracht [5–7].

■ Klimakterium in der chinesischen Medizin

Während klimakterische Beschwerden in der Schulmedizin mit einer abnehmenden Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse erklärt werden, kommt es nach Ansicht der chinesischen Medizin zu einer physiologischen Schwächung des Qi der Nieren und damit einhergehend zu einem Ungleichgewicht zwischen Yin und Yang, aber auch zwischen den einzelnen Organsystemen/Funktionskreisen. Wie ausgeprägt die Symptome sind bzw. wie gut dieses Ungleichgewicht von selbst wieder reguliert werden kann, hängt in erster Linie von der Konstitution der Frauen und den äußeren Umständen ab. Liegt ohnehin schon eine allgemeine Schwächung vor (Stress, chronischer Schlafmangel, viele Geburten) oder kommen andere Krankheiten/Disharmonien hinzu, werden ausgeprägte klimakterische Beschwerden begünstigt [8].

Im Folgenden sollen die physiologischen Zusammenhänge der einzelnen Organsysteme in Bezug auf die Ätiologie des klimakterischen Syndroms noch etwas genauer erläutert werden.

Cave: Die folgenden Ausführungen bedienen sich der Wortwahl aus der TCM. Etwaige Vergleiche mit der westlichen Medizin oder uns bekannten physiologischen Organfunktionen sind nicht intendiert. Es handelt sich rein um traditionelle Erklärungsmodelle und Denkweisen.

Zentrale Rolle in der Ätiologie des klimakterischen Syndroms in der TCM spielen die Nieren, welche die Essenz Jing speichern. Jing ist verantwortlich für Reifung und Fortpflanzung und unterliegt nach traditionellen Überlieferungen bei der Frau einem 7-Jahres-Zyklus. Jing wird im Laufe des Lebens physiologisch verbraucht und ist mitverantwortlich für natürlich ablaufende Alterungsprozesse. Nach dem siebenten Zyklus, also nach 49 Jahren, versiegt die Menses und die Frau ist nicht länger in der Lage, zu empfangen [9].

Durch die Abnahme von Jing wird die Niere als TCM-Organ geschwächt und kann ihren Funktionen (u. a. Thermoregulation, Sexualität, Regulation des Wasserhaushaltes) nicht mehr zur Genüge nachkommen. Hitzewallungen, abnehmende Libido, trockene Schleimhäute und häufige Harnwegsinfekte sind direkte Folgen dieser Schwächung.

Ein Qi-Mangel der Niere beeinflusst in der Vorstellung der TCM weitere Organe. Häufig ist die Funktion der Milz gestört, welche für eine geregelte Verdauung verantwortlich ist. Es kommt zu Verdauungsstörungen jeglicher Art. Auch eine schnelle Erschöpfbarkeit sowie Kopfschmerzen werden als Folge eines Milz-Qi-Mangels beschrieben.

Es ist nicht nur entscheidend, dass genügend Qi vorhanden ist – auch der harmonische Qi-Fluss ist für die Gesundheit entscheidend. Besonders anfällig für gestauten Qi ist in diesem Zusammenhang die Leber, welche unter anderem die Emotionen reguliert. Eine Disharmonie kann sich durch emotionale Labilität oder Wutausbrüche äußern. Analogien dazu finden wir in unserem Sprachgebrauch, bspw. „jemandem ist eine Laus über die Leber gelaufen“.

Das Klimakterium stellt einen Umstellungsprozess dar, welcher in vielerlei Hinsicht zu einem energetischen Ungleichgewicht führen kann. Der Mangel an oben beschriebenem Qi liegt aus der Sicht der TCM auf der so genannten Yin-Seite, es liegt ein Yin-Mangelzustand vor. Durch ausreichend Schlaf und einen gemäßigten Lebensrhythmus kann Yin regeneriert und ausgeglichen werden. Akupunktur, eine gesunde Ernährung und leichte körperliche Aktivität, z. B. QiGong, können den Qi-Fluss regulieren und so in der Vorstellung zu einer schnelleren Reharmonisierung und Herstellung eines neuen Gleichgewichts beitragen.

■ Evidenzbasierte Medizin

In den letzten Jahrzehnten konnte die Wirksamkeit von Akupunktur bei der Behandlung von klimakterischen Beschwerden in zahlreichen Studien nachgewiesen werden. Die methodologische Herausforderung in der Durchführung klinischer Studien zur Akupunktur ist die Wahl von geeigneten Kontrollverfahren. Es ist nach wie vor nicht möglich, Akupunktur vollständig zu verblinden [10]. Die Differenzierung von spezifischen und unspezifischen Wirkeffekten [11] hat in den letzten Jahren jedoch maßgeblich zur qualitativen Bewertung von Akupunktureffekten beigetragen.

■ Reduktion von Hitzewallungen

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Akupunkturbehandlung eine suffiziente Reduktion von Hitzewallungen möglich ist.

Kim et al. zeigten in einer großen Multicenter-Studie mit 175 Patientinnen eine Reduktion der Hitzewallungen über 24 Stunden um 62 % in der Akupunkturgruppe gegenüber 27 % in der Kontrollgruppe (keine Therapie) [12].

Im Vergleich mit Standardtherapien konnte eine chinesische Studie mit 57 Patientinnen zeigen, dass chinesische Phytotherapie in Kombination mit Akupunktur gleich effektiv ist wie eine Hormontherapie. Es wurden sowohl signifikante Reduktionen im Kupperman-Index als auch eine Senkung der FSH-Spiegel beobachtet [13].

In einer Schweizer Pilotstudie wurde gezeigt, dass Akupunktur sowohl Scheinakupunktur (oberflächliche Nadelung abseits bekannter Akupunkturpunkte) als auch chinesischer Phytotherapie in der Reduktion von Frequenz und Stärke von Hitzewallungen signifikant überlegen ist [14]. Unter einer wöchentlichen Akupunkturbehandlung über 12 Wochen kam es zu einer 50%igen Symptomlinderung.

■ Akupunktur und Schlafstörungen

30–50 % der peri- und postmenopausalen Frauen leiden unter Schlafstörungen. In einer aktuellen randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten (Scheinakupunktur-) Studie mit einem Kollektiv von 18 postmenopausalen Frauen konnte nach Akupunktur sowohl in den Fragebögen zur Schlafqualität eine Verbesserung als auch polysomnographisch ein höherer Prozentsatz an Tiefschlafstadien gemessen werden [15].

■ Übersichtsarbeiten

In einer Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahre 2013 wurden 16 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1155 Frauen analysiert [16]. Acht Studien verglichen Verum-Akupunktur mit Scheinakupunktur. Dabei war in Bezug auf die Reduktion der Stärke der Hitzewallungen die Verum-Akupunktur der Scheinakupunktur überlegen, während sich bei der Reduktion der Anzahl der Hitzewallungen keine signifikanten Unterschiede feststellen ließen. Akupunktur war ebenfalls wirksamer im Vergleich mit Patientinnen, die sich auf Wartelisten befanden. Drei Studien verglichen die Wirksamkeit von Akupunktur und Hormontherapie. Die Hormontherapie war in der Reduktion der Anzahl an Hitzewallungen überlegen, in Bezug auf die Schwere der Hitzewallungen konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden. Die Autoren nennen vor allem methodologische Schwächen, geringe Fallzahlen und die Heterogenität der Studien als Limitationen in der Interpretation der Ergebnisse [16]. Die Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen aus einer ähnlichen Arbeit aus dem Jahr 2011 [17].

■ Klimakterische Beschwerden bei Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie

Die Therapieoptionen bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden unter Tamoxifen-Therapie nach Brustkrebs sind stark limitiert. Alternative Therapiemöglichkeiten mit Venlafaxin oder Gabapentin sind mit möglichen Nebenwirkungen verbunden [18], zudem wird die Einnahme von Psychopharmaka von vielen Frauen abgelehnt. In einer amerikanischen Studie mit 50 Patientinnen unter Hormontherapie bei hormonpositivem Mammakarzinom wurde die Einnahme von Venlafaxin mit einer Akupunkturbehandlung jeweils über 12 Wochen verglichen. Beide Gruppen zeigten sowohl direkt nach Abschluss der Therapie als auch im Langzeit-Follow-up über 12 Monate vergleichbare Ergebnisse (Reduktion von Hitzewallungen und depressiver Symptomatik, Steigerung der Lebensqualität). Während in der Akupunkturgruppe keine Nebenwirkungen beschrieben wurden, kam es unter der reinen Venlafaxin-Einnahme zu 18 beobachteten Nebenwirkungen [19].

In diesem Zusammenhang wurde diskutiert, ob eine Akupunkturbehandlung zu einer etwaigen Erhöhung des Östradiolspiegels und damit zu einem erhöhten Rezidivrisiko führen kann. Gegenwärtige Nachweise schließen einen solchen Effekt aus [20].

■ Interessenkonflikt

Bei den Autoren besteht kein finanzieller Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Die traditionelle chinesische Medizin stellt ein eigenständiges Medizinsystem dar, die Wurzeln in Verständnis und Anwendung reichen tief in das chinesische Weltbild unter Bezug auf vorherrschende Philosophien und Gesellschaftsbilder. In der Begegnung mit der westlichen Schulmedizin ergeben sich trotzdem zahlreiche Synergien. Grundlagenforschung und klinische Studien zeigen einen komplexen Wirkmechanismus und reproduzierbare klinische Wirkeffekte. In Bezug auf das klimakterische Syndrom ist die Verwendung von Akupunktur eine sinnvolle Ergänzung des Therapiespektrums. Weitere Studien sind nötig, um diesen integrativen Ansatz weiter zu festigen.

Literatur:

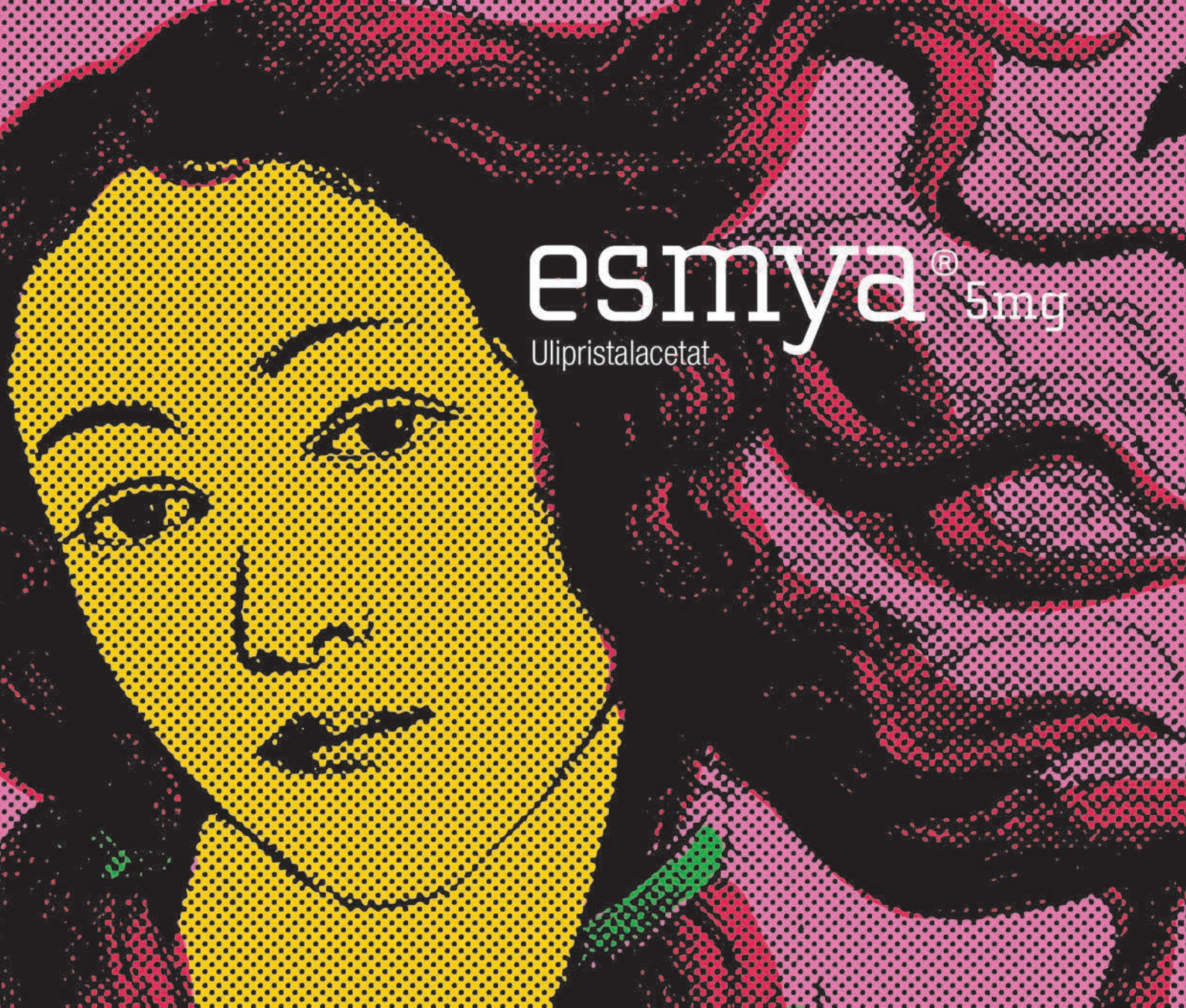
1. Unschuld PU. Antike Klassiker der Chinesischen Medizin. Cygnus Verlag, Berlin, 2013.
2. Fleckenstein J, Trinczek K. QuickStart Akupunktur. Haug Verlag, Stuttgart, 2011; 208.
3. Wang L, Zhang J, Hong Y, et al. Phytochemical and pharmacological review of Da Chuanxiong formula: a famous herb pair composed of and for headache. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013: 425369.
4. Zhou X, Tang L, Xu Y, et al. Towards a better understanding of medicinal uses of Carthamus tinctorius L. in traditional Chinese medicine: a phytochemical and pharmacological review. Journal of ethnopharmacology 2014; 151: 27–43.
5. Goldman N, Chen M, Fujita T, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. Natur Neurosci 2010; 13: 883–8.
6. Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ, et al. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism. J Cell Physiol 2006; 207: 767–74.
7. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. Prog Neurobiol 2008; 85: 355–75.
8. Maciocia G. Diagnose in der Chinesischen Medizin. Verlag Systemische Medizin, Bad Kötzing, 2010.
9. Ni M. Der Gelbe Kaiser. Droemer Knauer, München, 2011.
10. Dincer F, Linde K. Sham interventions in randomized clinical trials of acupuncture – a review. Complement Ther Med 2003; 11: 235–42.
11. Irnich D, Salih N, Offenbacher M, et al. Is sham laser a valid control for acupuncture trials? Evid Based Complement Alternat Med 2011; 2011: 485945.
12. Kim KH, Kang KW, Kim DI, et al. Effects of acupuncture on hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women – a multicenter randomized clinical trial. Menopause 2010; 17: 269–80.
13. Azizi H, Feng Liu Y, Du L, et al. Menopause-related symptoms: traditional Chinese medicine vs hormone therapy. Altern Ther Health Med 2011; 17: 48–53.
14. Nedeljkovic M, Tian L, Ji P, et al. Effects of acupuncture and Chinese herbal medicine (Zhi Mu 14) on hot flushes and quality of life in postmenopausal women: results of a four-arm randomized controlled pilot trial. Menopause 2014; 21: 15–24.
15. Hachul H, Garcia TK, Maciel AL, et al. Acupuncture improves sleep in postmenopausal women in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Climacteric 2013; 16: 36–40.
16. Dodin S, Blanchet C, Marc I, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes. Cochrane Database Syst Rev 2013; (7): CD007410.
17. Kang HS, Jeong D, Kim DI, et al. The use of acupuncture for managing gynaecologic conditions: An overview of systematic reviews. Maturitas 2011; 68: 346–54.
18. Nachtigall LE. Therapy: nonhormonal treatment of hot flashes – a viable alternative? Nat Rev Endocrinol 2010; 6: 66–7.
19. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010; 28: 634–40.
20. Bokmand S, Flyger H. Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study. Breast 2013; 22: 320–3.

Dr. Johannes Fleckenstein

ist Leiter der Abteilung für TCM/Akupunktur und Co-Direktor des Instituts für Komplementärmedizin. Darüber hinaus ist er Lehrbeauftragter für Akupunktur an zahlreichen deutschen Universitäten. Er studierte Medizin an der Universität Regensburg (D), wo er schon als Student mit dem Fachgebiet Akupunktur konfrontiert wurde. Seine klinische Ausbildung zum Facharzt für Anästhesiologie führte ihn an die Ludwig-Maximilians-Universität München.

Forschungsschwerpunkte: Akupunktur, Schmerztherapie, Neurophysiologie, Bewegungssysteme (Universität Frankfurt [D]).





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





Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Online registration: www.meeting-com.ch

women ^{health} s
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
Groupement 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

■ Vitamin D Deficiency and Pregnancy Rates in Women Undergoing Single Embryo, Blastocyst Stage, Transfer (SET) for IVF/ICSI

Polyzos NP, et al. Hum Reprod 2014; 29: 2032–40.

Abstract

Study Question: What is the influence of vitamin D deficiency on pregnancy rates among women undergoing IVF/ICSI and Day 5 (blastocyst stage) single embryo transfer (SET)? **Summary Answer:** Vitamin D deficiency results in significantly lower pregnancy rates in women undergoing single blastocyst transfer. **What Is Known Already:** Preliminary experiments have identified the presence of vitamin D receptors in the female reproductive system. However, results regarding the effect of vitamin D deficiency on clinical outcomes are conflicting. None of the previous studies adopted a SET strategy. **Study Design, Size, Duration:** Serum vitamin D concentration was measured retrospectively in patients who underwent SET on Day 5. Overall 368 consecutive infertile women treated within a period of 15 months were included in the study. **Participants/Materials, Setting, Methods:** All patients underwent ovarian stimulation for IVF/ICSI and Day 5 SET. Serum samples were obtained 7 days prior to embryo transfer and stored frozen at -20°C . Samples were collectively analyzed for their 25-OH vitamin D content. Vitamin D deficiency was defined as serum 25-OH vitamin D levels $< 20\text{ ng/ml}$ in accordance with the Institute of Medicine and the Endocrine Society clinical practice guidelines. **Main Results and the Role of Chance:** Clinical pregnancy rates were significantly lower in women with vitamin D deficiency compared with those with higher vitamin D values (41 versus 54 %, $P = 0.015$). Logistic regression analysis was performed to identify whether vitamin D deficiency is independently associated with clinical pregnancy rates after controlling for 16 potential confounding factors. According to our results vitamin D deficiency was independently associated with lower clinical pregnancy rates, odds ratios [ORs (95 % confidence interval (CI) 0.61 (0.39–0.95)] for vitamin D deficiency (deficient versus non-deficient women), $P = 0.030$. Finally, even when restricting our analysis to women undergoing elective SET (274 patients), vitamin D deficiency was again independently associated with pregnancy rates [OR (95 % CI) 0.56 (0.33–0.93), $P = 0.024$]. **Limitations, Reasons for Caution:** Our results refer only to patients undergoing Day 5 SET. Although vitamin D deficiency appears to compromise pregnancy rates in this population, no guidance can be provided regarding a potential relationship between vitamin D deficiency and ovarian reserve or response to ovarian stimulation. **Wider Implications of the Findings:** Vitamin D deficiency impairs pregnancy rates in women undergoing single blastocyst transfer. Future prospective confirmatory studies are needed to validate our results and examine the exact underlying mechanism by

which vitamin D levels may impair pregnancy rates in infertile women undergoing IVF/ICSI. **Study Funding/Competing Interests:** None declared.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Während der positive Effekt von Vitamin D (Vit. D) auf das menschliche Skelett- und Muskelsystem ja bereits seit Langem bekannt ist, konnte in neueren experimentellen Studien die Existenz von Vitamin-D-Rezeptoren auch in Ovar und Endometrium nachgewiesen werden, was eine wichtige Rolle im Bereich der weiblichen Reproduktion vermuten lässt. In diesem Zusammenhang wurde bereits eine Korrelation zwischen zirkulierenden Vitamin-D- und AMH-Spiegeln beschrieben; im Mausmodell konnte außerdem gezeigt werden, dass es unter Vitamin-D-Einfluss im Endometrium zu einer Up-Regulation von HOXA 10 kommt, einem für die Implantation essenziellen Protein.

Diese recht umfangreiche und vom Design her gut gemachte Kohortenstudie inkludierte 368 konsekutive IVF/ICSI-Patientinnen, welche allesamt eine gute Prognose aufwiesen (Alter zwischen 18 und 36 Jahren, gute Embryonenqualität mit Blastozysten transfer am Tag 5). Am Tag der HCG-Auslösung wurden die 25-OH-Vitamin-D-Spiegel bestimmt und die Frauen in 2 Gruppen eingeteilt: Vit. D $< 20\text{ ng/ml}$ (Vitamin-D-Mangel) und Vit. D $\geq 20\text{ ng/ml}$ (normaler Vitamin-D-Spiegel).

Es zeigte sich, dass – nach Korrektur der Ergebnisse für 16 potenzielle Confounder wie Alter, Stimulationstyp, Embryonenqualität, Jahreszeit etc. – die klinische Schwangerschaftsrate (Hauptzielparameter) in der Gruppe mit Vitamin-D-Mangel signifikant niedriger war (41 % vs. 54 %, OR: 0,39). Auch die biochemische Schwangerschaftsrate sowie die LBR waren in dieser Gruppe signifikant niedriger. 274 Patientinnen erhielten einen eSET und in einem logistischen Regressionsmodell zeigten sich in dieser Gruppe lediglich am Tag der HCG-Gabe die Endometriumhöhe, der Progesteronspiegel und ein Vitamin-D-Mangel als signifikant mit dem Outcome assoziierte Faktoren.

Ich halte diese Arbeit für äußerst interessant und klinisch relevant. Offensichtlich soll man bei allen Kinderwunschpatientinnen bereits im Vorfeld die Vitamin-D-Spiegel bestimmen und bei Werten $< 20\text{ ng/ml}$ (ein ohnehin relativ niedriger Grenzwert, da zuletzt auch 30 ng/ml als Untergrenze diskutiert wurden) großzügig supplementieren.

■ Lag Time from Ovulation Trigger to Oocyte Aspiration and Oocyte Maturity in Assisted Reproductive Technology Cycles: a Retrospective Study

Weiss A, et al. Fertil Steril 2014; 102: 419–23.

Abstract

Objective: To study the correlation between the lag time from ovulation trigger to oocyte aspiration and the propor-

tion of metaphase II (MII) mature oocytes aspirated. Design: Retrospective study. Setting: Fertility and IVF center in an academic regional hospital. Patient(s): A total of 511 women undergoing IVF-intracytoplasmic sperm injection at our center, with at least one oocyte available for maturity determination. Intervention(s): Data were retrieved from patient electronic databases and files. Demographic data, hormone treatments and ovarian response, and the time of ovulation trigger and oocyte aspiration were recorded. Main Outcome Measure(s): The primary outcome was the proportion of MII mature oocytes relative to the total number of oocytes aspirated and allocated to intracytoplasmic sperm injection. Pregnancy rates and clinical pregnancy rates were secondary outcomes. Result(s): There were fewer MII mature oocytes when the lag time between oocyte trigger and aspiration was between 33.45 hours and 34.45 hours. The proportion of MII oocytes seems to increase up to a 35-hour lag time and then stabilizes up to 38 hours. Pregnancy and clinical pregnancy rates did not differ among the different time groups studied. Conclusion(s): Oocyte aspiration should be scheduled at least 35 hours after ovulation trigger. Oocytes can be aspirated in a 3-hour window of time between 35 and 38 hours without compromising results. Further research should elucidate whether even longer lag times will improve the proportion of MII mature oocytes.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Diese israelische Arbeit beschäftigt sich einmal mehr mit der häufig diskutierten und bereits mehrfach untersuchten Frage nach dem optimalen Zeitintervall zwischen Ovulationsinduktion und transvaginaler Follikelpunktion. Dazu wurde die große Anzahl von 511 IVF/ICSI-Zyklen retrospektiv analysiert und der prozentuelle Anteil reifer Oozyten (in Metaphase II der ersten Reifeteilung) an der Gesamtanzahl der gewonnenen Oozyten erhoben. Es gab je nach zeitlichem Intervall zwischen Ovulationsinduktion und Follikelpunktion 4 Gruppen: 33,45–34,44 h; 34,45–35,44 h; 35,45–36,44 h; 36,45–38,25 h. Die COH erfolgte im Antagonisten-, Long- oder Short-Agonisten-Protokoll und zum Triggern der Ovulation wurde HCG

bzw. bei „high response“ im Antagonisten-Protokoll 0,2 mg Triptorelin-Acetat verwendet.

Der Anteil der reifen Oozyten lag in Gruppe 2–4 durchwegs konstant und unabhängig vom Stimulationsprotokoll und der Art der Auslösung bei ca. 70 %, im Vergleich zu lediglich 61,6 %, wenn die Follikelpunktion bereits in dem Zeitfenster von 33,45–34,44 h durchgeführt wurde. Dieser Unterschied war statistisch signifikant; ebenso der Prozentsatz der Zyklen mit > 70 % reifen Oozyten: zwischen 47 und 60 % in den beiden „späteren“ Gruppen, lediglich 39 % bei frühzeitiger Punktion. Interessanterweise gab es keinen Unterschied zwischen den 4 Gruppen in Bezug auf biochemische und klinische Schwangerschaftsrate – offenbar kommt es auch bei frühzeitiger Punktion noch zu einem Nachreifen der Oozyten in der Kultur.

Offensichtlich liegt das optimale Zeitfenster für die Follikelpunktion bei 35–38 h nach der HCG- (bzw. Agonisten-) Gabe, wobei der Anteil reifer Oozyten in diesem Intervall annähernd konstant ist. Dies erscheint mir sehr wichtig in der Aufklärung der Patientinnen (welche oftmals extrem besorgt sind, wenn sich die Punktion aus organisatorischen Gründen um z. B. 30 Minuten verzögert). Interessant fand ich noch, dass die Gesamtanzahl der gewonnenen Oozyten mit der Dauer des Intervalls zwischen Auslösung und Punktion leicht stieg und am höchsten war, wenn die Punktion erst 36,45–38,25 h nach der Ovulationsinduktion erfolgte (dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant). Demzufolge könnte in Folgestudien untersucht werden, ob es sinnvoll wäre, insbesondere bei Patientinnen mit „low response“ das Intervall eher zu verlängern – in Richtung 36–38 h.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Katharina Walch

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

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

News-Screen Menopause

Phytotherapie bei klimakterischen Beschwerden

P. Frigo

■ Serum Lipid-Improving Effect of Soyabean β -Conglycinin in Hyperlipidaemic Menopausal Women

Ma D, et al. *Br J Nutr* 2013; 110: 1680–4.

Abstract

To evaluate the effect of treatment with β -conglycinin, a major soyabean protein, on blood lipids in menopausal women, we recruited 100 hyperlipidaemic women aged 40–60 years old. Participants were randomly allocated to three groups: placebo group (n 34, four casein tablets/d); low dose group (n 33, four tablets containing 2.3 g β -conglycinin/d); high-dose group (n 33, eight tablets containing 4.6 g β -conglycinin/d). The mean serum TAG concentration was significantly reduced after 6 and 12 weeks of β -conglycinin intervention by 0.44 (sd 0.20) and 0.78 (sd 1.03) mmol/l in the low-dose group, and by 0.46 (sd 0.17) and 1.25 (sd 1.06) mmol/l in the high-dose group, respectively. One-way ANOVA revealed that serum TAG concentrations in the low-dose and high-dose groups were significantly lowered compared with the placebo group at weeks 6 and 12 ($P < 0.05$). The low dose and high dose consumptions of β -conglycinin significantly decreased the LDL-cholesterol concentration by 0.46 (sd 0.72) and 0.52 (sd 0.97) mmol/l at week 12, respectively ($P < 0.05$). Compared with the changes from baseline in the placebo group, apoB and NEFA were significantly lowered in both the low-dose and high-dose β -conglycinin groups ($P < 0.05$). In conclusion, the results suggest that β -conglycinin intake significantly decreases serum TAG and LDL-cholesterol levels.

Relevanz für die Praxis

Sojaweiß, und davon das extrahierte β -Conglycinin, hat einen besonderen Stellenwert in der Ernährung – es senkt offensichtlich die Serum-LDL-Cholesterinwerte. Dies wurde auch im Februar 2012 von der European Food Safety Agency (EFSA) bestätigt.

In dieser Studie wurden im Gegensatz zur Placebogruppe sowohl bei einer geringen als auch bei einer höheren Dosierung bereits über einen relativ kurzen Zeitraum von 12 Wochen diese positiven Effekte auf das Serumlipidprofil beobachtet.

■ Phytoestrogens and Other Botanicals: on the Problems of Evidence-Based Evaluation

Jargin SV. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2013; 8: 67–71.

Abstract

Soy is the principal plant that produces phytoestrogens, named so because they bind to the estrogen receptors, how-

ever weakly compared to the estrogens. Recent reviews concluded that there is no convincing evidence in favor of alleviation of menopausal symptoms by phytoestrogens. However, some studies suggest their efficacy. The question is discussed here, whether vegetable analogues should be used for replacement therapy instead of physiological hormones, also because phytoestrogen preparations often contain a mixture of different components. There is a controversy: phytoestrogens are used to compensate for estrogen deficiency in menopause; but their estrogenic potential does not prevent from the use of soy in infant formulas and other foodstuffs. Feminizing effect of phytoestrogens and soy products may be subtle, detectable only in large populations. This matter should be clarified by independent research, which can be of importance for the future of soy in agriculture. Furthermore a tendency to present placebos and substances with unproven effects in the guise of evidence-based medications is discussed. In conclusion, research quality and possible influence by the industry should be taken into account defining inclusion criteria for studies into meta-analyses and reviews. The article presented patents discussion relevant to the article.

Relevanz für die Praxis

Der Autor bringt wichtige Argumente für die Interpretation von Studien, aber auch für die Anwendung von Phytopharmaka: Nach wie vor fehlen wichtige Studien, wie etwa der Nachweis der hormonellen Wirkung, z. B. der östrogenen Wirkung von Soja. Weiters kritisiert der Autor auch, dass nur eine große Anzahl an Probanden über z. B. eine feminisierende Wirkung Aufschluss geben kann.

Interessant ist die Tatsache, dass nie an eine Kombinationstherapie gedacht wird: Hormontherapie und Phytotherapie, um z. B. eine geringere Hormondosis einzunehmen und vielleicht auch eine Potenzierung zu erreichen.

■ Self-Reported Menopausal Symptoms in a Racially Diverse Population and Soy Food Consumption

Reed SD, et al. *Maturitas* 2013; 75: 152–8.

Abstract

Objectives: Evaluate the association of self-reported vasomotor symptom (VMS) frequency with race/ethnicity among a diverse midlife US population and explore menopause symptom differences by dietary soy isoflavone (genistein + daidzein) consumption. **Study Design:** Cross-sectional population-based study of peri- and postmenopausal women, ages 45–58. **Outcomes:** Recent VMS frequency, VMS ever;

recent symptom bother (hot flashes, night sweats, headache and joint-ache). **Results:** Of 18,500 potentially eligible women, 9325 returned questionnaires (50.4 % response); 3691 were excluded (premenopausal, missing data, taking hormones). Of 5634 remaining women, 82.1 % reported hot flashes ever, 73.1 % reported night sweats ever; 48.8 % and 38.6 % reported recent hot flashes or night sweats, respectively. Compared with White women, Chinese, Japanese, Vietnamese, other Asian (each $p < 0.001$) and Filipino ($p < 0.01$) women less commonly reported ever having hot flashes; Asian women less commonly reported recent VMS bother ($p < 0.001$). Black women more commonly reported hot flashes ever ($p < 0.05$) and recent VMS bother ($p < 0.05$). Compared with non-Hispanic White women, Hispanic women were less likely to report hot flashes ($p < 0.05$) or night sweats ($p < 0.001$) ever. Women were classified by isoflavone consumption: (1) none ($n = 1819$), (2) 0.01–4.30 mg/day ($n = 1931$), (3) 4.31–24.99 mg/day ($n = 1347$) and (4) ≥ 25 mg/day ($n = 537$). There were no group differences in recent VMS number/day: (1) 7.0 (95 % CI 6.5, 7.5); (2) 6.4 (95 % CI 6.0, 7.1); (3) 7.0 (95 % CI 6.3, 8.2); and (4) 6.8 (95 % CI 6.1, 7.7). **Conclusions:** Menopausal symptoms, independent of isoflavone intake, varied considerably by race/ethnicity and were least common among Asian races.

Relevanz für die Praxis

In dieser Studie wurden 9325 Fragebögen (von 18.500) retourniert – eine relativ hohe Quote. Die Auswertung ergab, dass zwar Asiaten gegenüber z. B. Weißen weniger vasomotorische Symptome im Klimakterium haben, allerdings dies nicht mit dem Sojakonsum im Zusammenhang stehen dürfte.

Inwieweit hier allerdings bereits Gensoja, das wesentlich weniger Genistein enthält, bzw. industriell hoch verändertes Soja eine Rolle spielt, ist ebenfalls zu hinterfragen.

■ Evaluation of Contextual and Demographic Factors on Licorice Effects on Reducing Hot Flashes in Postmenopause Women

Menati L, et al. *Health Care Women Int* 2014; 35: 87–99.

Abstract

Menopause is an important stage in the life of every woman. Hot flashes are the most common climacteric symptom and

a major cause of suffering in postmenopausal women. Licorice is one of the plants that is used to relieve menopausal symptoms. The present study was undertaken to evaluate the effects of licorice on hot flash symptoms in menopausal women. The participants of this randomized, double blind, clinical trial study were 60 menopausal women randomly allocated to licorice or hormone replacement therapy (HRT) groups. The participants in this trial received licorice (1140 mg/day) or HRT (a conjugated estrogen 0.312 mg/day and Medroxyprogesterone 2.5 mg/day) for 90 days. In this study we observed that licorice is not very different from hormones in terms of reducing the number and duration of hot flashes, but that HRT can reduce the severity of hot flashes significantly better than licorice can. In addition, there was no significant difference between age, education level, marital status, occupation, income, number of pregnancies, time from cessation of menstruation, and severity of hot flashes in the two groups. We observed that licorice seems more effective than HRT in improving hot flash duration, but that HRT can reduce the duration and severity of hot flashes more than licorice.

Relevanz für die Praxis

In dieser Doppelblindstudie wurde die Wirkung von Lakritze auf klimakterische Beschwerden untersucht; es scheint, dass ein positiver Einfluss auf Hitzewallungen gefunden werden konnte. Unklar ist, wie hoch der Gehalt an Glycyrrhetinsäure bei der verabreichten Dosis an Lakritze war, bzw. enthält Süßholz (Muttersubstanz) – übrigens die Arzneimittelpflanze des Jahres 2012 – mehr als 400 Pflanzenstoffe. Insgesamt war eine Hormontherapie bei offensichtlich starken Beschwerden effektiver.

Nota bene: Hohe Dosen an Glycyrrhetinsäure können den Blutdruck erhöhen, daher ist diese Therapie für Hypertoniker ungeeignet.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Frigo

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätstherapie

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: peter.frigo@meduniwien.ac.at



■ Der Verzicht auf Östrogene erhöht das Sterberisiko

Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, et al. *The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. Am J Public Health* 2013; 103: 1583–8.

Hintergrund

In den USA sorgt soeben eine weitere Auswertung der Women's Health Initiative (WHI), diesmal des Placeboarms der WHI-Teilstudie konjugierte equine Östrogene (CEE) vs. Placebo bei hysterektomierten Frauen, für Aufregung.

Zusammenfassung

Die Autoren gehen der Frage nach, inwiefern der Verzicht auf Östrogene in der Altersgruppe 50–59 Jahre die Sterbewahrscheinlichkeit über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren beeinflusst. Hierzu wurden hysterektomierte Frauen, die in einer Teilstudie der WHI mit Placebo behandelt wurden, mit der entsprechenden Gesamtpopulation US-amerikanischer Frauen verglichen und die zusätzlichen Sterbefälle errechnet, wobei die abnehmende Prävalenz der Östrogenanwendung mitberücksichtigt wurde. Es wurde gezeigt, dass seit 2002 zwischen 18.601 und 91.610 postmenopausale Frauen vorzeitig aufgrund des Verzichts auf Östrogene verstorben sind. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Gabe von Östrogenen bei jüngeren, hysterektomierten, postmenopausalen Frauen mit einer reduzierten Gesamtmortalität verbunden ist. Die entsprechende Aufklärungsarbeit der behandelnden Ärzte sollte intensiviert werden.

Kommentar

Die Assoziation einer Östrogentherapie bei jüngeren postmenopausalen Frauen (bei Therapiestart Alter < 60 Jahre bzw. innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause) mit einer reduzierten Gesamtmortalität ist nicht neu. Bisherige Annahmen reichen von einer Mortalitätssenkung durch eine Hormontherapie von 28 % [1], über 30 % [2] und 39 % [3] bis 43 % [4]. Dieser Effekt scheint, zumindest für CEE bei hysterektomierten Frauen, sogar nachhaltig zu sein [5]. Allerdings beruhen die genannten Zahlen auf komplexen mathematischen Modellierungen und u. a. der Annahme, dass das koronare günstige Zeitfenster für Hormone [6] tatsächlich existiert, was z. B. durch die KEEPS-Studie (präsentiert bei der NAMS-Jahrestagung 2012) bisher nicht belegt werden konnte. Somit gilt trotz dieser vielversprechenden Daten weiterhin die Empfehlung einer individualisierten Beratung und nicht die Verteilung von Östrogenen nach dem „Gießkannenprinzip“.

Literatur:

1. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a metaanalysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
2. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
3. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122: 1016–1022.e1.
4. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CK, et al. Effect of hormone replacement treatment on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trials. *BMJ* 2012; 345: e6409.
5. La Croix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al.; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305–14.
6. Clarkson TB, Meléndez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013; 20: 342–53.

■ Einfluss von Östrogendosis und -applikationsform auf das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko?

Schufelt CL, Merz CN, Prentice RL, et al. *Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. Menopause* 2014; 21: 260–6.

Hintergrund

Eine „low-dose“ und/oder transdermale Östrogentherapie wird mit einem geringeren kardiovaskulären Erkrankungsrisiko assoziiert. Die Evidenz für diese Aussage ist jedoch begrenzt.

Zusammenfassung

Die Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) ist eine prospektive Kohortenstudie an – bei Studienstart 50–79-jährigen – postmenopausalen Frauen, die u. a. jährlich per Fragebogen zur Hormontherapie (HT) interviewt wurden. Die HT-Subkategorien waren: (1) orale „low-dose“ konjugierte equine Östrogene (CEE; < 0,625 mg/Tag), (2) orale „standard-dose“ CEE (0,625 mg/Tag), (3) orale „high-dose“ CEE (> 0,625 mg/Tag), (4) orale Östrogene (CEE + Östradiol [E₂]), (5) orale Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) mit oralen CEE bzw. E₂ plus synthetischem Gestagen bzw. Progesteron und (6) Dosis-unabhängige transdermale Östrogentherapie (ET) plus ggf. synthetischem Gestagen bzw. Progesteron bei intaktem Uterus. Endpunkte dieser Studie waren: (1) relevante koronare Herzkrankheit (KHK; nichttödlicher Herzinfarkt, Koronartod), (2) Apoplex, (3) kardiovaskuläre Mortalität, (4) alle kardiovaskulären Ereignisse (1 + 2 + 3) und (5) Gesamtmortalität. Die Datenbasis waren rund 42.000 Frauen, die zum Studienstart eine HT einsetzten (45 % der Gesamtpopulation). Das Follow-up betrug 10,4 Jahre. Der Zeitraum seit der Menopause (< oder ≥ 10 Jahre) und die HT-Dauer (< oder ≥ 5 Jahre) wurden als mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt. Die meisten Frauen wendeten orale „standard-dose“ CEE an. Eine transdermale ET/EPT war – unabhängig vom Zeitpunkt seit der Menopause und der HT-Anwendungsdauer – im Vergleich zu oralen „standard-dose“ CEE mit einem nichtsignifikant niedrigeren Risiko für eine relevante KHK und Apoplex ver-

bunden. Orale „low-dose“ CEE waren mit einem nichtsignifikant erniedrigten Risiko für alle kardialen Ereignisse, nicht aber für Apoplex, assoziiert. Beim Vergleich der Östrogentypen zeigte sich ein nichtsignifikant erniedrigtes Apoplexrisiko unter oralem E_2 im Vergleich zu oralen „standard-dose“ CEE. Der Vergleich orale EPT versus orale „standard-dose“ CEE zeigte keine Unterschiede bzgl. kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse bzw. Mortalität.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass (1) Östrogendosis und -applikationsform kaum eine Rolle für die kardiovaskuläre Gesundheit spielen, aber (2) orales E_2 evtl. günstiger bzgl. Apoplexrisiko und (3) eine transdermale HT sowie (4) „low-dose“ CEE evtl. günstiger bzgl. koronarer Ereignisse seien.

Kommentar

Trotz der Kohortengröße und des langen Beobachtungszeitraums ist eine finale Aussage über das vermutete günstigere kardiovaskuläre Profil einer transdermalen bzw. „low-dose“

HT nicht möglich. Das liegt zum einen an den typischen Schwächen einer Observationsstudie, der geringen Fallzahl in den Gruppen der transdermalen HT- (n = 2187) und „low-dose“ CEE- (n = 2149) Anwenderinnen sowie am alleinigen Einschluss von derzeitigen HT-Anwenderinnen bei Studienstart. Hierdurch wird die im 1. Anwendungsjahr einer oralen HT erhöhte Inzidenz koronarer Ereignisse nicht miterfasst und möglicherweise die Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse im Beobachtungszeitraum unterschätzt. Und somit erklingt wieder der Ruf nach weiteren Studien ...

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

Gekürzte Fachinformation Zoely® Wirkstoffe: Nomegestrolacetat, Esthadiol. Jede weisse Wirkstoff-Filmtablette enthält 2,5 mg Nomegestrolacetat und 1,5 mg Esthadiol (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 ungewohnt 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 Lebersenzyme 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, Lungenembolie, 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 Nichtraucherinnen, 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 niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva wurde ein ca. 2-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien unter niedrig dosierten KOK mit 3. Generation-Gestagenen (Kombinationspräparate mit Desogestrel oder Gestoden) im Vergleich zu niedrig dosierten 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, Spannungsgedühl 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; unklare Sprache 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, Metrorrhagie, Menorrhagie, Brustschmerzen, Unterbauschmerzen. Alle nachfolgend angegebenen Informationen basieren auf epidemiologischen Daten von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK), die Ethinylestradiol enthalten. Zoely enthält 17β Estradiol. Für Estradiol-haltige 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, Arzneimittelkompendium 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 combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-estradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011;16(6):430–443. 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-101293-0000

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

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage:
www.kup.at/gynaekologie

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

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

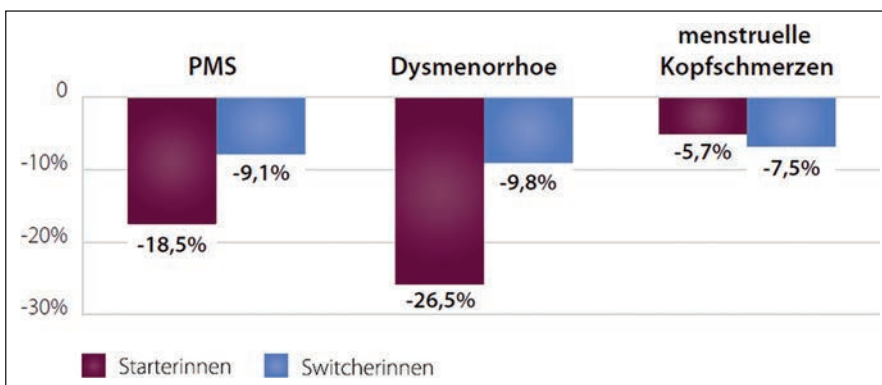


Abbildung 1: Prämenstruelle Symptome, Dysmenorrhö und menstruationsassoziierte Kopfschmerzen gingen bei Erstanwenderinnen und Switcherinnen deutlich zurück. Adaptiert nach Merki-Feld et al. [5].

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

Verhüten mit Levonorgestrel: Jaydess® die neue Verhütung auch für junge* Frauen

*Mit Neogynon®** kam 1970 die erste Verhütungspille mit Levonorgestrel als Gestagenkomponente auf den Markt [1]. Heute bietet der Markt eine weitaus breitere Palette an Verhütungsmitteln, die auf den bewährten Wirkstoff Levonorgestrel, das Gestagen der 2. Generation, setzen [2]. Jaydess® ist die neueste Verhütung auf Basis von Levonorgestrel und bereichert die Palette an Verhütungsmitteln für junge/nullipare Frauen [3].*

Das Gestagen Levonorgestrel ist vom 19-Nortestosteron abgeleitet und weist eine androgene Partialwirkung auf [4, 5]. Neben kombinierten Pillen findet Levonorgestrel auch den Einsatz in Methoden, die östrogenfrei sind, losgelöst von einer täglichen, wöchentlichen oder monatlichen Routine angewendet werden können und über Jahre wirksam sind: Intrauterinsysteme (IUS) [3, 6, 7].

Neues IUS: klein und mit minimaler Levonorgestrel-Dosis

Mit Jaydess® ist seit Kurzem ein neues Gestagen-abgebendes Intrauterinsystem mit lediglich 13,5 mg Levonorgestrel verfügbar [3]. Dank des geringen Levonorgestrel-Gehalts liess sich das Hormonreservoir klein konzipieren und damit das System insgesamt fein und schmal gestalten [3, 8, 9]. Die durchschnittliche Abgaberate von 6 µg pro Tag macht Jaydess® zur am tiefsten dosierten hormonellen Verhütungsmethode der Schweiz bei einer gleichzeitig sehr hohen kontrazeptiven Zuverlässigkeit (Pearl-Index: 0,33) [3].

Im Gegensatz zur Pille oder dem Vaginalring wirkt Jaydess® überwiegend lokal [3, 6, 10]. Die maximale Serumkonzentration ist bei Jaydess®-Anwenderinnen innerhalb von 14 Tagen erreicht, beträgt durchschnittlich 162 pg/ml Levonorgestrel (Messwert nach 7 Tagen) und geht

danach stetig zurück [3]. Bei Pillen- oder Vaginalring-Anwenderinnen konnten Gestagen-Serumkonzentrationen von 3000 pg/ml (Levonorgestrel) resp. 1700 pg/ml (Etonogestrel) gemessen werden [6, 10].

Ein weiterer Vorteil ist, dass der natürliche Zyklus der Frau weitgehend erhalten bleibt [3]. So findet weiterhin bei den meisten Frauen ein Eisprung statt und die körpereigene Östrogenproduktion wird nicht unterdrückt [3]. Zusätzlich bewirkt Jaydess®, dass die Blutungen im Anwendungsverlauf leichter, kürzer und weniger schmerzhaft werden [3, 8, 9].

In der neuen Verhütungsära zählt man Jahre, nicht Tage

Jaydess® ist vor allem für Frauen geeignet, die nicht ständig an ihre Verhütung denken möchten: Einmal eingesetzt ist Jaydess® 3 Jahre kontrazeptiv wirksam unabhängig von Einnahme-/Anwendungsfehlern, Magen-Darm-Erkrankungen oder der gleichzeitigen Einnahme von anderen Arzneimitteln [3]. Gerade für junge Frauen, die vorerst noch nicht an die Gründung einer Familie denken möchten, ist Jaydess® eine wertvolle Alternative zur Pille oder zum Vaginalring.

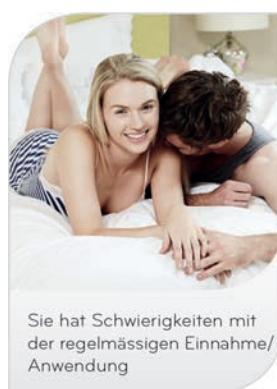
Was ist bei der Einlage und Anwendung von Jaydess® zu beachten?

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 Endometri-

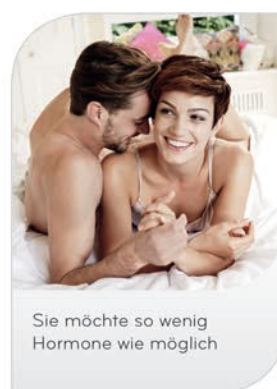
ums auszuschliessen. Gemäss neuester Daten ist das Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen (wie z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt oder Apoplexie) bei der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten (wie Jaydess®) vermutlich nicht erhöht [3]. Jaydess® wird im Allgemeinen gut vertragen [3, 9]. Es wurden dennoch, vor allem in den ersten 3–6 Monaten nach dem Einlegen, Begleitscheinungen wie Abdominal-/Beckenschmerzen, Menstruationsbeschwerden, Kopfschmerzen/Migräne, Brustspannen, Ausfluss, Übelkeit, Akne oder andere Hautprobleme, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Ovarialzysten, Vulvovaginitis/Infektionen des oberen Genitaltrakts und Alopezie beobachtet [3]. 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 [3]. Weitere Informationen finden Sie in der Arzneimittelinformation auf www.swissmedicinfo.ch.

Literatur:

1. <http://www.med-reporter.at/index.asp?men=VETERIN%C3%83%C6%92%C3%A2%E2%82%AC%C5%BER&submen=Tierhaltung&artid=553&kategorie=&blockzl=6> [gesehen 28.03.2014].



Jaydess® – zuverlässig bis zu 3 Jahre verhüten, ohne regelmässig daran zu denken³



Jaydess® – minimal dosiert, lokal wirksam³



Jaydess® – gut verträglich;^{3,9} östrogenfrei, mit Levonorgestrel (2. Generation)³

* Phase-III-Studie: 1432 18–35-jährige Jaydess®-Anwenderinnen; 39 % Nulliparae [9]. 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 [3].

** Nicht mehr zugelassen.

2. Swissmedic, Abteilung Arzneimittelsicherheit, 19.06.2013. „In der Schweiz zugelassene hormonale Verhütungsmittel – eine Übersicht“ (Stand 31.05.2013). www.swissmedicinfo.ch.
3. Fachinformation Jaydess®, Stand Juni 2013, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.
4. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004; 47: 277–83.
5. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29–38.
6. Arzneimittelinformation Elyfem® 30, Stand August 2011, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.

7. Arzneimittelinformation Mirena®, Stand Juli 2013, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.
8. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012; 3: 616–22.e1–3.
9. 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.
10. Arzneimittelinformation NuvaRing®, Stand September 2010, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.

Weitere Informationen:

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

*Kurzfachinformation und wichtige
 Sicherheitsinformationen zu Jaydess®
 siehe 3. Umschlagseite.*

L.CH.WHC.04.2014.0625-DE/FR

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), Einzel-
 heft 10,-

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

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

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

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

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

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

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



«Bei der Verhütung zählen wir jetzt Jahre, nicht Tage!»

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 1432 Frauen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren untersucht (Phase III); 39% waren Nulliparae³.

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. Untersuchung von anderen IUS anhand des durch Ultraschall sichtbaren Silberrings. **KI:** Anomalien d. Uterus od. d. Zervix; PID; Post-partum-Endometritis; Zervizitis od. Vaginitis; sept. Abort <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, Topiramal, Felbamal, 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, Scheidenaussfluss. 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. Mammæ + 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 Symp., einer zerebralen Ischämie; Gelbsucht; geschlechtshormon-abh. Neoplasien; stärkerer 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. L.CH.WHC.01.2014.0557-DE/FR/IT.

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 farblos 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 Einheben 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 einen 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 Gefässveränderungen, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, abnorme Leberfunktionsparameter, bestehende oder vorausgegangene Lebertumore, bestehende oder vermutete sexualhormonabhängige Erkrankungen des Genitales oder der Mammae, nicht abgeklärte Genitalblutungen. **Interaktionen:** Es können Interaktionen mit Induktoren von microsomal Enzymen wie u.a. CYP 3A4 stattfinden, die die Clearance der Sexualhormone beschleunigen (z.B. Phenytoin, 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 Monilia, vulvovaginale Pilzinfektionen, Gewichtszunahme, Depression, verringerte Libido, Kopfschmerzen, Migräne, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Akne, Unterbauchschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Dysmenorrhö, Genitaler Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Ausstossung des Rings. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werfstrasse 4, 6005 Luzern. Die vollständige Fachinformation ist auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Stand September 2010. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-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, Werfstrasse 4, 6005 Luzern. Die vollständige Fachinformation ist auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-1074773-0001

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



MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werfstrasse 4, 6005 Luzern

