

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Update Cimicifuga racemosa – neue Erkenntnisse aus Wissenschaft und Forschung: Differenzierte Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit von Traubensilberkerzen-Arzneimitteln zur Behandlung klimakterischer Beschwerden

A.-M. Beer

Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte

E. Lerchbaum, S. Pilz, A. Tomaschitz, K. Kienreich, W. März

RUBRIKEN

News-Screen

First to know

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Fallbericht

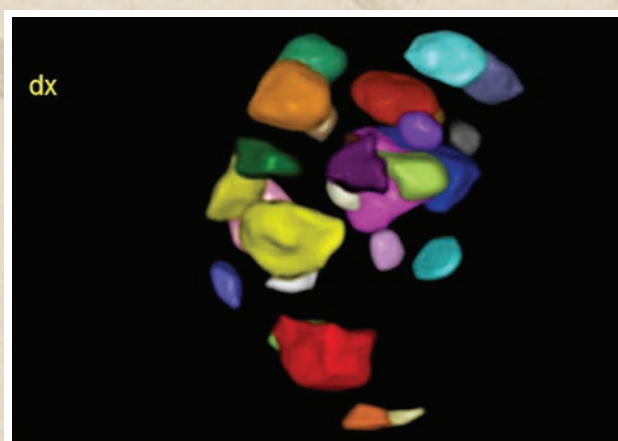
Aktuelles

Buchbesprechung

Pharma-News

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopausegesellschaft



www.kup.at/gynaekologie

Indexed in EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the





Fluomizin®

10 mg Dequaliniumchlorid – Vaginaltabletten

bei bakterieller Vaginose

- in allen Phasen der Schwangerschaft und Stillzeit einsetzbar ^{1, 2, 3, 4, 5}
- antimikrobielle Aktivität gegen alle relevanten Pathogene vaginaler Infektionen ^{1, 6}
- erfasst auch Atopobium Vaginae ⁷
- keine Resistenzen ¹



Inhalt

Editorial	5
F. Fischl	
Update Cimicifuga racemosa – neue Erkenntnisse aus Wissenschaft und Forschung: Differenzierte Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit von Traubensilberkerzen-Arzneimitteln zur Behandlung klimakterischer Beschwerden	6
A.-M. Beer	
Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte	11
E. Lerchbaum, S. Pilz, A. Tomaschitz, K. Kienreich, W. März	

RUBRIKEN

News-Screen	
Menopause – P. Frigo	20
First to know	22
P. Stute	
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall	24
C. Brezinka	
Fallbericht: Präoperativer Einsatz von Ulipristalacetat vor Hysterektomie – Fallbeschreibung einer interessanten Kasuistik	29
O. Kandolf, K. Unterrieder, W. Schweiger	
Aktuelles: Verhütung ohne Hormone – Vom Gräfenberg-Ring zum Intrauterinball	31
C. Macho	
Buchbesprechung	33
Pharma-News	34
Kongresskalender	19
Impressum	38
Titelbild: Aus: C. Brezinka, Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall: Follikelmessung im Ultraschall mit 2D- und 3D-Ultraschall, S. 25, Abb. 2c.	

Wir bedanken uns bei unseren Reviewern 2014!

Martin Birkhäuser, Basel
Johannes Bitzer, Basel

Alfred O. Mueck, Tübingen
Winfried G. Rossmanith, Ettlingen

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. Fuiht, 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

Für die wichtigsten Momente im Leben...



 **Tractocile**
atosiban

 **Misodel**
misoprostol vaginal insert

 **propess**
Laparoskope

 **Pabal**
carbocin

 **Menopur**
menotropin

 **Bravelle**

 **Norprolac**
Norgestrel

 **Decapeptyl**
trypsin

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Schon wieder neigt sich ein Jahr dem Ende zu und Sie erhalten mit dieser 4. Ausgabe unseres Journals die letzte in dieser Form. Denn wir beschäftigen uns bereits sehr intensiv mit dem kommenden Jahr und möchten mit Beginn 2015 unser Journal deutlich umgestalten und den modernen Gegebenheiten und Anforderungen anpassen. Die Ultraschallserie, gestaltet von **Christoph Brezinka**, erfreut sich außerordentlicher Beliebtheit und wird daher auch im kommenden Jahr fortgesetzt. Es ist sehr erfreulich, dass regelmäßig Leser nach der Lektüre in direkten Kontakt mit Kollegen Brezinka treten, wodurch ein reger Gedankenaustausch entsteht. Wir überlegen noch, die interessantesten Fragen mit ihren Antworten eventuell in einer Kolumne für alle Leser zu veröffentlichen. Da Kollege Brezinka auch sehr intensiv als Gutachter tätig ist, wird er in Zukunft eine eigene Kolumne betreuen, die sich mit Forensik beschäftigt. Hier werden z. B. Gutachter über Gerichtsurteile berichten und Hilfestellung geben, worauf man von juristischer Seite bei der Behandlung von Patientinnen achten soll und muss.

Ab sofort wird eine junge Kollegin die redaktionelle Leitung des Journals übernehmen. Frau Dr. **Alessandra Tramontana** wird dabei auch neue Themenkreise in verschiedensten journalistischen Formen ansprechen und betreuen. Die Themenkreise werden von der Mädchensprechstunde bis hin zur Menopause eine interessante Vielfalt in völlig verschiedener Aufbereitung umfassen. Als weiteres Topthema sind die minimalinvasiven Operationstechniken, dargelegt von den entsprechenden Spezialisten, angedacht.

Frau Dr. Tramontana wird Ihnen diese neuen Herausforderungen ausführlich im ersten Heft des kommenden Jahres vorstellen. Wir freuen uns schon auf eine gute Zusammenarbeit und erwarten selbst mit Spannung die ersten neuen Ausgaben des Journals.

Auch in diesem Heft möchten wir Ihnen sehr interessante Artikel vorstellen. **André-Michael Beer** gibt in seiner Arbeit „Update Cimicifuga racemosa – neue Erkenntnisse aus Wissenschaft und Forschung: Differenzierte Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit von Traubensilberkerze-Arzneimitteln zur Behandlung klimakterischer Beschwerden“ einen guten Überblick über die aktuelle Datenlage dieses Phytotherapeutikums. Er zeigt dies anhand einer aktualisierten Metaanalyse und eines aktuellen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cimicifuga racemosa.

Elisabeth Lerchbaum und Mitarbeiter geben in ihrer Arbeit „Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte“ einen ausführlichen Überblick über die klinische Bedeutung des Vitamin-D-Status für bestimmte gynäkologische Erkrankungen, angefangen von Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft über die eingeschränkte Fertilität und dem polyzystischen Ovarsyndrom bis hin zu Vitamin-D-Supplementierung bei Krebserkrankungen.

Abschließend stellt **Christian Macho** in einem Erfahrungsbericht den IntraUterinBall, eine neue Art von Spirale, vor. Der IntraUterinBall (IUB) wurde von dem israelischen Gynäkologen Illan Baram entwickelt. Er besteht aus der speziellen Nickel-Titan-Legierung Nitinol, die aus der Gefäßchirurgie von den Stents bekannt ist. Dieser neue IUB zeichnet sich durch besondere Sicherheit, leichtes Einlegen und gute Verträglichkeit auch bei nulliparen Frauen aus und scheint eine sinnvolle Erweiterung der nichthormonellen IUDs zu sein.

Literaturbesprechungen, ein Fallbericht, Pharma-News und der Kongresskalender runden das Bild dieser Ausgabe in gewohnter Weise ab. Der Verlag und ich wünschen Ihnen im ausklingenden Jahr eine interessante und spannende Lektüre mit vielen Anregungen für die Praxis und neben erholsamen Feiertagen auch alles Gute zum bevorstehenden Jahreswechsel!

Ihr

Franz Fischl
Herausgeber



Update *Cimicifuga racemosa* – neue Erkenntnisse aus Wissenschaft und Forschung: Differenzierte Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit von Traubensilberkerze-Arzneimitteln zur Behandlung klimakterischer Beschwerden

A.-M. Beer

Kurzfassung: Unter den bei Wechseljahresbeschwerden eingesetzten Phytotherapeutika ist die Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*) am besten dokumentiert. Die Monographie des Herbal Medicinal Product Committee der Europäischen Arzneimittelbehörde bestätigt das positive Nutzen-Risiko-Profil von *Cimicifuga racemosa*- (CR-) Arzneimitteln. Voraussetzung ist deren Herstellung unter GMP-Bedingungen mit nachweislicher pharmazeutischer Qualität. In einer aktualisierten Metaanalyse unter Berücksichtigung aller geeigneten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zeigt CR eine signifikant bessere Wirksamkeit bei der Besserung klimakterischer Beschwerden im Vergleich zu Placebo. Ein aktueller Review zur Wirksamkeit und Sicherheit von CR bei Wechseljahresbeschwerden differenziert erstmalig zwischen Extrakten, deren Qualität (nachgewiesen durch den Arzneimittelstatus) und Indikation – und wird somit den Besonderheiten der Phytotherapie gerecht. Hierbei erwiesen sich alle in klinischen Studien untersuchten CR-Extrakte als sicher und gut verträglich. Jedoch konnten nur qualitativ hochwertige, offiziell geprüfte, zuge-

lassene CR-Arzneimittel ihre Wirksamkeit und somit ein positives Nutzen-Risiko-Profil nachweisen. Konsistent konfirmatorische Evidenz mit Oxford-Evidenzlevel 1 und höchstem Empfehlungsgrad A erbringt hierbei nur der isopropanolische *Cimicifuga racemosa*-Spezialextrakt (iCR), der in vielen Studien an > 11.000 Patientinnen untersucht wurde.

Schlüsselwörter: Traubensilberkerze, *Cimicifuga racemosa*, Evidenz, Wechseljahresbeschwerden

Abstract: Update on *Cimicifuga Racemosa* – New Findings from Science and Research: Differentiated Evidence for Efficacy and Safety of *Cimicifuga Racemosa* Herbal Medicinal Products for Treatment of Climacteric Complaints. Among the phytotherapeutics used for treating climacteric complaints, black cohosh (*Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*) is best documented. The monograph of the Herbal Medicinal Product Committee of the European Medicines Agency confirms a positive benefit-risk ratio of herbal medicinal products from *Cimicifuga racemosa* (CR). The prerequisite is their production according to GMP criteria with

approved pharmaceutical quality. An updated meta-analysis, considering all appropriate randomized controlled trials (RCTs), shows CR to be significantly more effective in ameliorating menopausal symptoms than placebo. Another up-to-date review on the efficacy and safety of CR for climacteric complaints differentiates for the first time between extracts, their quality (reflected in a regulatory status as medicinal product), and indication – thus meeting the requirements of the system's logic of phytotherapy. All CR extracts examined in clinical studies demonstrated to be safe and well tolerable. However, only high-quality, registered CR medicinal products were able to demonstrate their efficacy and a positive benefit-risk profile. Consistent confirmatory evidence of Oxford Level of Evidence 1 and Grade of Recommendation A was provided only by the special isopropanolic CR extract (iCR), which has been examined in numerous studies and > 11,000 patients. **J Gynäkol Endokrinol 2014; 24 (4): 6–10.**

Key words: black cohosh, *Cimicifuga racemosa*, evidence, climacteric complaints

■ Einleitung

Die „Women's Health Initiative Study“ und die „Million Women Study“ ergaben für die Anwenderinnen einer Hormontherapie (HT) erhöhte Risiken für Brustkrebs und kardiovaskuläre Ereignisse. Daher steigt die Nachfrage nach nicht-hormonellen Behandlungsalternativen bei klimakterischen Beschwerden. Pflanzliche Wirkstoffe nehmen hier einen hohen Stellenwert ein. Die aktuelle Evidenz dazu wird im Folgenden beschrieben, fokussiert auf die mit Wirksamkeitsbeleg versehenen („rationalen“) *Cimicifuga racemosa*- (CR-) Arzneimittel. Die Besonderheiten der Phytotherapie, die eine Differenzierung nach Extrakt, Arzneimittelqualität und Indikation erfordern, werden berücksichtigt. Pflanzliche Extrakte sind Vielstoffgemische, deren Zusammensetzung je nach Anbau, Ernte und Herstellungsverfahren (z. B. bedingt durch das Extraktionsmittel) variiert, was zu Wirksamkeitsunterschieden führen kann.

Eingelangt am 27. Juni 2014; angenommen am 3. Juli 2014

Aus der Klinik für Naturheilkunde, Klinik Blankenstein Hattingen, Hattingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. André-Michael Beer, Klinik für Naturheilkunde, Klinik Blankenstein Hattingen, D-45527 Hattingen, Im Vogelsang 5–11; E-Mail: andre.beer@klinik-blankenstein.de

■ Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*, Black Cohosh)

Der Wurzelstock der Traubensilberkerze wurde schon von nord-amerikanischen Indianern zur Behandlung diverser Frauenleiden eingesetzt. 1830 wurde die Arzneipflanze erstmals in der US-amerikanischen Pharmakopoeia gelistet. 1956 wurde das erste CR-Präparat (Remifemin®) in Deutschland eingeführt und in den folgenden Jahrzehnten intensiv an größeren Patientenkollektiven in klinischen Studien untersucht. Durch die Monographie des Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wird für *Cimicifuga racemosa* ein positives Nutzen-Risiko-Profil bestätigt [1]. Voraussetzung ist die Produktion und Verarbeitung eines Extraktes bis hin zum Fertigprodukt in zugelassener GMP-Qualität.

Dennoch wurde in Reviews die Heterogenität der Datenlage bemängelt, z. B. in einer Publikation der Cochrane-Gesellschaft [2]. Die Problematik dieses und anderer Reviews ist, dass sämtliche CR-Zubereitungen unterschiedlichster Qualität (geprüfte Arzneimittel, doch auch Nahrungsergänzung) und deren Anwendung bei verschiedenen Indikationen eingeschlossen und miteinander vermengt werden. Die Systemlogik der Phytotherapie wurde also nicht berücksichtigt. Weniger als die Hälfte der Studien im Cochrane-Review wurde mit

Tabelle 1: Revidierter Forest-Plot zur therapeutischen Wirksamkeit von Cimicifuga racemosa (CR) in der Besserung menopausaler Symptomscores im Vergleich zu Placebo. Das gleiche statistische Modell wurde von Leach und Moore [2] genutzt. Mod. nach [3].

Handhabung in [2]	Studie	Statistik für jede Studie		Standardisierte Mittelwertsdifferenz und 95%-Konfidenzintervall	
		Standard. Mittelwertsdifferenz	95%-Konfidenzintervall		
			Untere Schwelle	Obere Schwelle	N gesamt
Berücksichtigt	Frei Kleiner 2005	-0,090	-0,461	0,281	122
Berücksichtigt	Geller 2009	0,170	-0,408	0,748	43
Berücksichtigt	Amsterdam 2009	0,430	-0,286	1,146	28
Berücksichtigt	Newton 2006	-0,270	-0,578	0,038	164
Berücksichtigt		-0,095	-0,304	0,115	357
Nicht berücksichtigt	Osmers 2005	-0,394	-0,626	-0,162	286
Nicht berücksichtigt	Stoll 1987	-1,020	-1,586	-0,454	50
Nicht berücksichtigt	Wuttke 2003	-0,639	-1,260	-0,018	40
Nicht berücksichtigt		-0,501	-0,704	-0,298	376
Nicht identifiziert	Kaiser 2008	-0,617	-0,975	-0,259	120
Nicht identifiziert	Li Yilin 2001	-0,792	-1,246	-0,338	77
Nicht identifiziert		-0,684	-0,965	-0,403	197
Insgesamt		-0,385	-0,514	-0,255	930
		Standard. Mittelwertsdifferenz: 0,385 (p < 0,0001)			

-2,00 -1,00 0,00 1,00 2,00
 Zugunsten von CR Zugunsten von Placebo

zugelassenen Arzneimitteln innerhalb der empfohlenen Indikation durchgeführt. Einige Studien wurden gar nicht identifiziert und Veröffentlichungen mit positiven Ergebnissen inkorrekt und tendenziös von der Auswertung ausgeschlossen. Auf diese Schwachstellen wurde jüngst hingewiesen und fehlerhafte Ergebnisse wurden korrigiert: In der vollständigen Metaanalyse aller geeigneten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) waren CR-Präparate bei der Besserung menopausaler Symptome einer Placebobehandlung signifikant überlegen [3] (Tab. 1).

Ein aktueller Review, der erstmals nach Extraktart, qualitativem Status und Indikation differenziert, beantwortet die Frage nach der Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit von CR bei Wechseljahresbeschwerden sehr genau [4]. Hierbei wurden sämtliche Vollpublikationen klinischer Studien von 2000–2012, die in englischer oder deutscher Sprache veröffentlicht wurden, ausgewertet.

■ Datenlage zur Wirksamkeit von Cimicifuga-racemosa- (CR-) Arzneimitteln

15 klinische Studien mit 10.121 Patientinnen, die mindestens 3 Monate mit CR-Arzneimitteln behandelt wurden, erbrachten einheitlich zumindest explorative Evidenz zur Wirksamkeit (Abb. 1).

Konsistent confirmatorische Evidenz zur Wirksamkeit erbrachte allein der isopropanolische CR- (iCR-) Spezialextrakt: Die Studien für iCR qualifizieren ihn für einen Oxford Level of Evidence (LOE) 1b und Empfehlungsgrad (GR) A. In 9 klinischen Studien wurden 9391 peri- und postmenopausale Patientinnen mit iCR in Monotherapie oder in Kombination mit Johanniskraut behandelt: Die Wirksamkeit wird einheitlich durch 4 qualitativ hochwertige, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegt [5–8] und durch 5 weitere (davon 2 kontrollierte) Studien, bei denen die Wirksamkeit primärer Zielparameter war, unterstützt [9–13]. Im Vergleich zu Placebo wurden klimakterische Beschwerden bei 304 Patientinnen durch iCR signifikant stärker reduziert [5]. Die Effekte waren

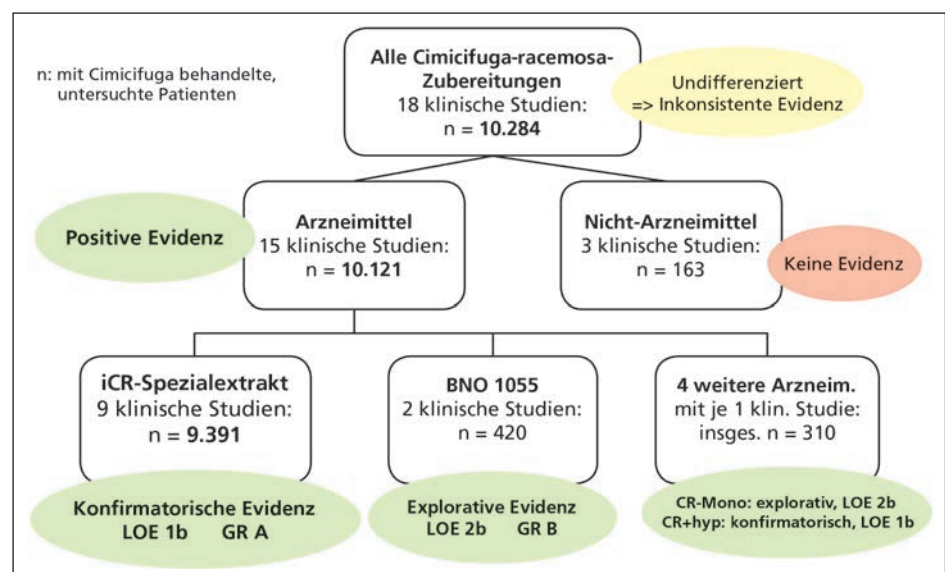
**Abbildung 1:** Datenlage zur Wirksamkeit von Cimicifuga racemosa, 2000–2012. Mod. nach [4].

Tabelle 2: Evidenz für Wirksamkeit hängt vom regulatorischen Status ab. Mod. nach [4].

a) Alle Studien		Zugelassenes pflanzliches Arzneimittel	
		Ja	Nein
Evidenz für Wirksamkeit	Ja	15	1
	Nein	0	2
n = Anzahl der Studien; p = 0,0008 (Chi ² -Test)			
b) Anteil konfirmatorischer Studien		Zugelassenes pflanzliches Arzneimittel	
		Ja	Nein
Evidenz für Wirksamkeit	Ja	5	1
	Nein	0	2
n = Anzahl der Studien; p = 0,0008 (Chi ² -Test)			

am besten bei vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen, Schweißausbrüche und damit verbundene Schlafstörungen) und bei Frauen in den ersten Jahren der Beschwerden. Im direkten Vergleich mit niedrig dosierter transdermaler HT ergab sich an 64 Patientinnen unter der Behandlung mit iCR eine vergleichbar starke Besserung von vasomotorischen Beschwerden, Angst und Depression [7]. An 244 Asiatinnen wurde eine dem Tibolon vergleichbare Wirksamkeit gegen klimakterische Symptome festgestellt – und iCR wies dabei die bessere Sicherheit auf und war im Nutzen-Risiko-Profil dem Tibolon deutlich überlegen [6]. Die Responderraten nach 3-monatiger Behandlungsdauer lagen bei Kaukasierinnen und Asiatinnen bei ca. 70–80 % [6, 9]. Zwei Praxisstudien an 502 bzw. 2016 Patientinnen dokumentierten signifikante Verbesserungen klimakterischer Beschwerden, am stärksten für vasomotorische Symptome [11, 12]. Eine Untersuchung an 122 Frauen mit Wechseljahresbeschwerden ergab eine signifikante Erhöhung der Lebensqualität [13]. Die Kombination aus iCR und Johanniskraut war bei 301 Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden mit depressiven Symptomen signifikant stärker wirksam als Placebo [8]. Eine kontrollierte Studie mit 6141 Patientinnen stellte fest, dass im Vergleich zur iCR-Monotherapie die Kombination in Bezug auf die psychische Wechseljahressymptomatik stärker wirksam war [10].

Zwei Studien an 420 mit dem Extrakt BNO 1055 behandelten Patientinnen zeigten konsistent explorative Evidenz mit einem LOE 2b und GR B. Die einzige RCT an 62 Patientinnen verfehlte zwar im Vergleich zu Placebo knapp das Signifikanzniveau [14], doch eine explorative Reanalyse ergab für einzelne Subscores der Menopause Rating Scale signifikante Unterschiede zu Placebo [15]. Signifikante Änderungen menopausaler Beschwerden offenbarten sich auch in einer offenen Studie an 400 Patientinnen [16].

Mit dem Generika-Extrakt Cr 99 wurden 83 Patientinnen in einer klinischen Studie behandelt, welche explorative Evidenz mit einem LOE 2b ergab. Hier zeigte sich eine Besserung im Kupperman-Menopausen-Index (KMI) im Vergleich zu Placebo, die in einer Subgruppe von Patientinnen mit stärkeren Beschwerden signifikant war [17].

Mit 3 verschiedenen ausländischen CR-Arzneimitteln (2 Monopräparate und 1 Kombination mit Johanniskraut) wurde jeweils eine klinische Studie durchgeführt, in der 60, 120 bzw. 47 Patientinnen mit dem jeweiligen Extrakt behandelt wurden. Die Monopräparate demonstrierten signifikante Verbesserungen im KMI versus Fluoxetin bzw. Placebo (LOE 2b) [18, 19]. Die Kombination war Placebo in der Besserung des KMI ebenfalls signifikant überlegen (LOE 1b) [20].

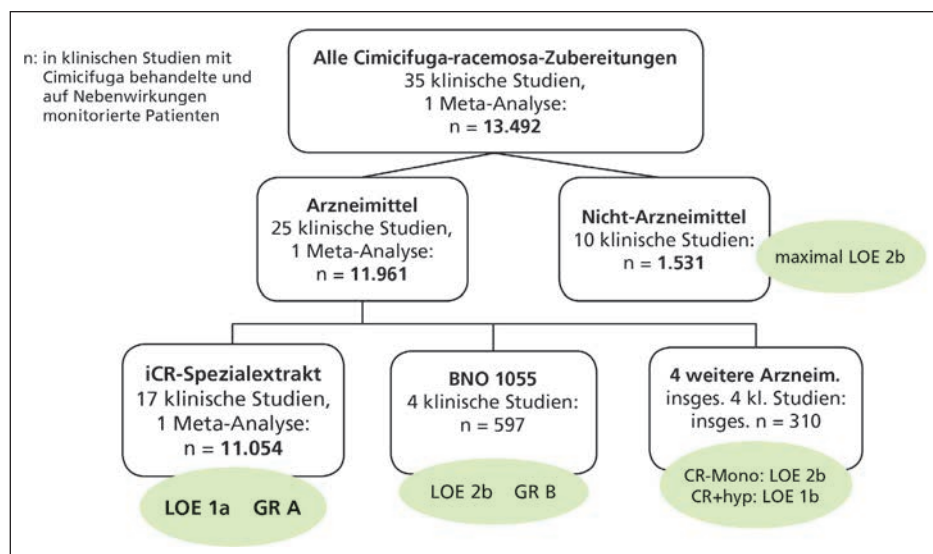
■ Datenlage zur Wirksamkeit von anderen CR-Produkten

Drei klinische Studien an insgesamt 163 Patientinnen mit 3 US-amerikanischen CR-Produkten, welche keiner Kontrolle durch ein Arzneimittelzulassungsverfahren unterlagen, ergaben keine Evidenz für deren Wirksamkeit versus Placebo bzw. HT [21, 22] und lediglich in einer offenen Studie eine signifikante Besserung im KMI im Vergleich zum Ausgangswert [23] (Abb. 1).

Die Wirksamkeit von CR-Produkten korreliert eindeutig und signifikant mit dem regulatorischen Status als Arzneimittel, sowohl bei Betrachtung der Gesamtzahl aller Studien als auch bei alleiniger Betrachtung der auf konfirmatorische Evidenz angelegten Studien (Tab. 2).

■ Datenlage zur Sicherheit von *Cimicifuga racemosa*

In der Literaturrecherche wurden 35 klinische Studien mit 13.492 mit CR behandelten Patientinnen und eine Metaanalyse identifiziert (Abb. 2). Diese bestätigen die Sicherheit von CR allgemein, an östrogensensiblen Geweben und der Leber. Der Großteil der Patientinnen (11.961) wurde mit zugelassenen Arzneimitteln behandelt. Die mit Abstand meisten davon (11.054) erhielten den iCR-Spezialextrakt. Hiervon wurden 736 über

**Abbildung 2:** Datenlage zur Sicherheit von *Cimicifuga racemosa*, 2000–2012. Mod. nach [4].

12 Monate behandelt und auf Nebenwirkungen monitoriert. Die konsistenten Daten für iCR stammen aus 17 klinischen Studien, darunter qualitativ hochwertige RCTs, und einer homogenen Metaanalyse aus 5 RCTs [5–12, 24–34]. Die Evidenz für die Sicherheit des iCR-Extrakts entspricht somit LOE 1a und qualifiziert für den Empfehlungsgrad A.

Den BNO-Extrakt erhielten 597 Patientinnen in 4 klinischen Studien, davon 1 RCT mit niedriger Fallzahl, 1 kontrollierte und 2 nichtkontrollierte Studien [14, 16, 35, 36]. Die Datenlage gestattet einen LOE 2b und Empfehlungsgrad B.

Für andere CR-Arzneimittel findet sich jeweils nur eine einzelne Studie, die im Fall des Generika-Extrakts einen LOE 2b gestattet [17]. Die CR-Behandlung wurde vergleichbar gut vertragen wie Placebo [5, 8, 14, 17, 21, 22].

Unter der CR-Einnahme zeigten sich keinerlei klinisch relevante Veränderungen von Hormonwerten (z. B. FSH, LH, E₂; z. B. [7, 9, 20, 26, 37]). Das Endometrium [6, 7, 14, 16, 22, 28] sowie die mammographisch bestimmte Brustgewebisdichte, Brustzellproliferation oder -morphologie blieben unter CR unverändert [16, 22, 23, 28, 31]. Bei Brustkrebspatientinnen erwies sich die CR-Behandlung als gut verträglich [25, 27, 30, 35]. Eine Fall-Kontroll-Studie ergab keinen Einfluss von CR auf das Brustkrebsrisiko, eine weitere ein reduziertes Risiko für CR-Anwenderinnen [38, 32]. Eine große, von der Deutschen Krebshilfe e. V. geförderte Studie mit > 9900 Frauen zeigte keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos für ethanolische CR-Extrakte, während für den iCR-Extrakt sogar eine Reduktion des Brustkrebsrisikos festgestellt wurde [33]. Eine pharmakoepidemiologische Studie belegte für 1102 iCR-Anwenderinnen nach Brustkrebs eine leichte Reduktion des Rezidivrisikos im Vergleich zu 17.759 nicht mit iCR nach Brustkrebs behandelten Frauen [34]. All diese Daten sprechen gegen vor Jahrzehnten noch postulierte östrogenartige Effekte von CR; es sind keine Beeinträchtigungen kritischer östrogen-sensibler Organe wie Brust oder Gebärmutter zu erwarten. Aufgrund der Studienergebnisse können also auch Wechseljahresbeschwerden bei Brustkrebspatientinnen mit iCR behandelt werden. Hierüber sollte der behandelnde Arzt allerdings informiert sein.

Keine klinische Studie stellte Lebernebenwirkungen der Behandlung fest. In 11 Publikationen wurden vor und nach der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt. Keine stellte klinisch relevante Veränderungen fest (z. B. [5–7, 15, 17, 36, 39]). Die Metaanalyse aus 5 RCTs mit iCR-Extrakt ergab keine Beeinträchtigung der Leberfunktion – auch nicht bei höherer Dosierung oder längerer Anwendungsdauer [24].

■ Nutzen-Risiko-Profil von *Cimicifuga racemosa*

CR-Extrakte weisen ein gutes Sicherheitsprofil auf, doch nur zugelassene Arzneimittel zeigen klare Evidenz für ihre Wirksamkeit. Daher können Nicht-Arzneimittel für die Behandlung von Wechseljahresbeschwerden nicht empfohlen werden. CR-Arzneimittel erbrachten zumindest explorative Evidenz zur Wirksamkeit bei klimakterischen Beschwerden. Konsis-

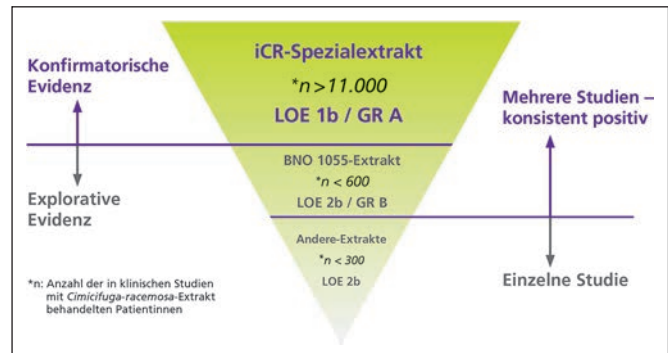


Abbildung 3: Extrakt-spezifische Oxford-Evidenzlevel (LOE) und Empfehlungsgrade (GR) für *Cimicifuga-racemosa*-Arzneimittel in Europa.

tente, konfirmatorische Evidenz zur Wirksamkeit erbrachte nur der iCR-Extrakt. Für den iCR-Extrakt und den Extrakt BNO 1055 liegen mehrere konsistente Untersuchungen vor, sodass Empfehlungsgrade ausgesprochen werden können:

- LOE 1b und GR A mit > 11.000 untersuchten Patientinnen für iCR und
- LOE 2b und GR B mit > 500 untersuchten Patientinnen für BNO (Abb. 3).

Hinter diesen Extrakten stehen zugelassene Arzneimittel hoher Qualität. Bei nicht als Arzneimitteln zugelassenen Produkten, die folglich nicht behördlich auf ihre Qualität kontrolliert und genehmigt sind, könnten Qualitätsmängel deren uneinheitliche Ergebnisse zur Wirksamkeit erklären. Daher sollten Beurteilungen klinischer Studien zwischen Extrakten und deren qualitativem Status differenzieren.

■ Relevanz für die Praxis

Für Wechseljahresbeschwerden zugelassene CR-Arzneimittel haben ein positives Nutzen-Risiko-Profil – beste Evidenz erbringt der iCR-Spezialextrakt mit LOE 1 und GR A mit > 11.000 untersuchten Patientinnen.

CR-Arzneimittel stellen eine wirksame und sichere Behandlungsoption für alle Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden dar.

Besonders gutes Ansprechen ist bei neurovegetativen Symptomen und in den ersten Jahren der Beschwerden zu erwarten, daher empfiehlt sich eine Behandlung von Anfang an. Im Beratungsgespräch sollte darauf hingewiesen werden, dass sich erste Effekte nach 2–4 Wochen zeigen. Man sollte dem Medikament mindestens 3 Monate Zeit geben, bis es seine volle Wirkung entfaltet.

Bei stärkeren und/oder betont psychischen Wechseljahresbeschwerden ist es ratsam, die Synergien der Kombination aus hoch dosierter CR und Johanniskraut zu nutzen.

■ Interessenkonflikt

Prof. Dr. A.-M. Beer war zweimal als Referent für die Firma Schaper & Brümmer tätig.

Literatur:

1. EMA European Medicine Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizome. EMA/HMPC/600717/2007 Corr., first published 20/01/2011, last updated 26/04/2011.
2. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9: CD007244.
3. Beer AM, Osmers R, Schnitker J, et al. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*)

- medicines for treatment of menopausal symptoms – comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 “black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms (review)”. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 1022–5.
4. Beer AM, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on Cimicifuga racemosa's efficacy and safety for climacteric complaints. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 860602.
5. Osmer R, Friede M, Liske E, et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1074–83.
6. Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas* 2007; 58: 31–41.
7. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, et al. Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 30–5.
8. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaus HJ, et al. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 247–55.
9. Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin HH, et al. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (Cimicifuga racemosa rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 163–74.
10. Briese V, Stammwitz U, Friede M, et al. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment – results of a large-scale, controlled, observational study. *Maturitas* 2007; 57: 405–14.
11. Schmidt M, Polasek W, Käufeler R. Wirksamkeit und Sicherheit von Traubensilberkerze (Cimicifuga racemosa, Cimifemin®) bei Menopausbeschwerden: Therapiebeobachtung unter Praxisbedingungen. *J Menopause* 2005; 12: 30–4.
12. Vermes G, Bánhidí F, Acs N. The effects of remifemin on subjective symptoms of menopause. *Adv Ther* 2005; 22: 148–54.
13. Juliá Mollá MD, García-Sánchez Y, Romeu Sarrio A, et al. Cimicifuga racemosa treatment and health related quality of life in post-menopausal Spanish women. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 21–6.
14. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44 (Suppl 1): S67–S77.
15. Wuttke W, Raus K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (Actaea racemosa) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas* 2006; 55: 83–91.
16. Raus K, Brucker C, Gorkow C, et al. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (Actaea or Cimicifuga racemosa extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006; 13: 678–91.
17. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, et al. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51: 397–404.
18. Oktem M, Eroglu D, Karahan HB, et al. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized trial. *Adv Ther* 2007; 24: 448–61.
19. Kaiser WD, Martin R, Schellenberg R, et al. Cimicifuga-racemosa-Extrakt Ze 450 bei Wechseljahrsbeschwerden. *Ars Medici* 2008; 17: 771–4.
20. Chung DJ, Kim HY, Park KH, et al. Black cohosh and St. John's Wort (GYNO-Plus) for climacteric symptoms. *Yonsei Med J* 2007; 48: 289–94.
21. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 869–79.
22. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 1156–66.
23. Ruhlen RL, Haubner J, Tracy JK, et al. Black cohosh does not exert an estrogenic effect on the breast. *Nutr Cancer* 2007; 59: 269–77.
24. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, et al. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomised controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause* 2011; 18: 366–75.
25. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2739–45.
26. García-Pérez MA, Pineda B, Hermenegildo C, et al. Isopropanolic Cimicifuga racemosa is favorable on bone markers but neutral on an osteoblastic cell line. *Fertil Steril* 2009; 91 (4 Suppl): 1347–50.
27. Pockaj BA, Loprinzi CL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. *Cancer Invest* 2004; 22: 515–21.
28. Lindén-Hirschberg A, Edlund M, Svane G, et al. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14: 89–96.
29. Reame NE, Lukacs JL, Padmanabhan V, et al. Black cohosh has central opioid activity in postmenopausal women: evidence from naloxone blockade and positron emission tomography neuroimaging. *Menopause* 2008; 15: 832–40.
30. Rostock M, Fischer J, Mumm A, et al. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints – a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 844–8.
31. Lundström E, Hirschberg AL, Söderqvist G. Digitized assessment of mammographic breast density. Effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas* 2011; 70: 361–4.
32. Rebbeck TR, Troxel AB, Norman S, et al. A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1523–8.
33. Obi N, Chang-Claude J, Berger J, et al. The use of herbal preparations to alleviate climacteric disorders and risk of postmenopausal breast cancer in a German case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2207–13.
34. Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, et al. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Intern J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 143–54.
35. Hernández-Muñoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003; 44 (Suppl 1): S59–S65.
36. Nasr A, Nafeh H. Influence of black cohosh (Cimicifuga racemosa) use by postmenopausal women on total hepatic perfusion and liver functions. *Fertil Steril* 2009; 92: 1780–2.
37. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, et al. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008; 15: 51–8.
38. Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, et al. Speciality Supplements and Breast Cancer Risk in the Vitamins And Lifestyle (VITAL) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1696–708.
39. Firenzuoli F, Gori L, Roberti di Sarsina P. Black cohosh hepatic safety: follow-up of 107 patients consuming a special cimicifuga racemosa rhizome herbal extract and review of literature. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 821392.

Prof. Dr. med. André-Michael Beer

Prof. Dr. med. André-Michael Beer, M.Sc., studierte an der RWTH Aachen Humanmedizin, promovierte dort in der Abteilung Physiologie und absolvierte am Luisenhospital Aachen seine Facharztausbildung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Anschließend leitete er 2 Jahre eine balneo-gynäkologische Rehabilitationsklinik in Bad Kissingen. Seit 16 Jahren ist er Klinikdirektor der Klinik für Naturheilkunde an der Klinik Blankenstein in Hattingen. Zusatzbezeichnungen erlangte er für Naturheilverfahren, Physikalische Medizin, Rehabilitationswesen, Balneologie und medizinische Klimatologie und Zusatzqualifikationen für Akupunktur, Notfallmedizin und psychosomatische Medizin. Seine Arbeitsschwerpunkte sind die ambulante und stationäre Versorgung vor allem chronisch Erkrankter mit klassischen Naturheilverfahren. 2004 habilitierte er sich an der Ruhr-Universität Bochum auf dem Gebiet der Naturheilkunde und leitet dort den Lehrbereich für Naturheilkunde. Seine Publikationen sind in namhaften Zeitschriften erschienen.



Fachkurzinformation zum Inset auf der 2. Umschlagseite:

FLUOMIZIN 10 mg Vaginaltabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Vaginaltablette enthält 10 mg Dequaliniumchlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460a), Magnesiumstearat (E470b). **Anwendungsgebiete:** Fluomizin 10 mg Vaginaltabletten sind zur Behandlung von bakterieller Vaginose indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Ulzeration des Vaginalepithels und der Portio vaginalis uteri. Junge Mädchen, die noch nicht ihre erste Menstruation hatten und somit noch nicht geschlechtsreif sind, dürfen Fluomizin nicht verwenden. **Inhaber der Zulassung:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 9–21, 1103 Budapest, Ungarn. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gynäkologische Antinfektiva und Antiseptika, Chinolin-Derivate. **ATC-Code:** G01A C05. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: März 2013

1. Fluomizin® Summary of Product Characteristics (SmPC); Stand 03/2013. 2. Demina TN et al. The role of anti-microbial therapy in complex treatment of women with miscarriage. „Women Reproductive Health“ (WHR) 2005; #4. 3. Fauner A et al. Chemotherapie der Candida-Infektion in der Schwangerschaft. *Ärztliche Praxis* 1974; 26: 3060. 4. Grishchenko OV et al. Clinical and prognostic aspects of bacterial vaginosis treatment in pregnant women. „Women Health“ (WH) 2006; #3. 5. Schmidt J et al. Efficacy and safety of Fluomizin in the treatment of acute colpitis (fluor vaginalis, vaginal burning, pruritus vaginalis). FLU399. 2000. unpublished study report. 6. Della Casa V et al. Antimicrobial Activity of Dequalinium Chloride against Leading Gens of Vaginal Infections. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 2002, 52 (9): 699–705. 7. Santos Santiago GL et al. Susceptibility testing of Atopobium vaginae for dequalinium chloride. *BMC Research Notes* 2012, 5: 151.

Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte*

E. Lerchbaum¹, S. Pilz^{1,2}, A. Tomaschitz¹, K. Kienreich¹, W. März³⁻⁵

Kurzfassung: Vitamin D ist klassischerweise bekannt für seine Wirkungen in der Rachitisprophylaxe und eine Standardtherapie in der Osteoporosebehandlung. Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) wurden jedoch in praktisch allen Zellen des menschlichen Körpers nachgewiesen und rezente Studien deuten darauf hin, dass das endokrine Vitamin-D-System auch eine wichtige Rolle bei vielen extraskelettalen Erkrankungen spielt. Es ist daher sehr besorgniserregend, dass die Mehrheit der Allgemeinbevölkerung erniedrigte 25-Hydroxyvitamin-D- (25[OH]D) Werte aufweist. Dies ist hauptsächlich die Konsequenz einer Lifestyle-assoziierten Einschränkung der Sonnenlichtexposition mit folglich reduzierter Vitamin-D-Synthese in der Haut.

In diesem Übersichtsartikel fassen wir die klinische Bedeutung des Vitamin-D-Status für bestimmte gynäkologische Erkrankungen kurz zusammen. Im Speziellen berichten wir, dass Vitamin-D-Mangel mit (1) Schwangerschaftskomplikationen, (2) eingeschränkter Fertilität und Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) sowie (3) Krebserkrankungen assoziiert ist. Einige Interventionsstudien deuten bereits darauf hin, dass Vitamin-D-Supplementierung positive Auswirkungen auf diese Erkrankungen haben könnte. Die derzeitige Evidenzlage ist aber noch unzureichend, um spezielle Empfehlungen für die Vitamin-D-Therapie bei gynäkologischen Erkrankungen auszusprechen.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass etwa die Hälfte der Allgemeinbevölkerung 25(OH)D-Werte < 20 ng/ml (50 nmol/l) hat, der minimal empfohlene Wert, um sich vor negativen muskuloskelettalen Folgen eines Vitamin-D-Mangels zu schützen. Daher sollte eine Verbesserung des Vitamin-D-Status ein wichtiges Ziel für unser Gesundheitssystem, aber auch für den einzelnen Gynäkologen sein. Dies könnte neben Effekten auf muskuloskelettale Erkrankungen auch positive Auswirkungen auf gynäkologische Krankheitsbilder haben.

Schlüsselwörter: Vitamin D, Gynäkologie, Schwangerschaft, Krebs, Fertilität

Abstract: Vitamin D: What Gynaecologists Need to Know. Vitamin D is classically known to protect against rickets and is a standard treatment for osteoporosis patients. Vitamin D receptors (VDR) have, however, been discovered in almost all human cells and recent studies suggest an important role of the vitamin D endocrine system for several extraskeletal diseases. It is therefore of particular concern that the majority of the general population has insufficient 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels. This is mainly a consequence of lifestyle-related reductions in sunlight

exposure and subsequently reduced vitamin D synthesis in the skin.

In this review, we briefly summarize the clinical significance of vitamin D status for certain gynaecologic diseases. In detail, we discuss that vitamin D deficiency is associated with increased risk of adverse pregnancy outcomes, reduced fertility and polycystic ovary syndrome (PCOS), as well as cancer. Results of clinical and interventional studies have already suggested that vitamin D supplementation may have beneficial effects on these latter diseases but current evidence is still insufficient to raise general recommendations for vitamin D supplementation in the treatment of gynaecologic diseases. It should, however, be considered that approximately half of the general population has 25(OH)D levels < 20 ng/mL (50 nmol/L), which is the minimum recommended level for protection against adverse musculoskeletal consequences of vitamin D deficiency. Therefore, improvement of vitamin D status should be a goal for the general healthcare system as well as for gynaecologists. This may, beyond musculoskeletal diseases, also be beneficial for the course of gynaecologic diseases. **J Gynäkol Endokrinol 2014; 24 (4): 11–8.**

Key words: vitamin D, gynaecology, cancer, pregnancy, fertility

■ Einleitung

Vitamin-D-Mangel ist ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem [1, 2]. Dies hat kaum etwas mit Ernährungsgewohnheiten zu tun, sondern ist vielmehr ein „Lifestyle“-Problem unserer heutigen Gesellschaft, in der es durch eine meistens zu geringe Sonnenexposition zu einer eingeschränkten Bildung von Vitamin D in der Haut kommt. Durch diese vom „Sonnenlicht“ bzw. ultravioletten Licht (UV-B) induzierte Vitamin-D-Synthese in der Haut sollten physiologischerweise ca. 80–90 % des Bedarfs an Vitamin D gedeckt werden, wohingegen die Vitamin-D-Aufnahme mit der Ernährung (Vitamin-D-reiche Nahrungsmittel sind z. B. Fische, Pilze oder Eier) nur eine untergeordnete Rolle spielt. Obwohl vermutlich eine Sonnenexposition von ca. 15–30 Minuten pro Tag (zumindest Kopf und obere Extremitäten am späten Vormittag oder frühen Nachmittag) für eine suffiziente Vitamin-D-Bildung ausreichend wäre, wird dies von einem Großteil der Bevölkerung nicht er-

reicht. Die Folge ist eine extreme Häufigkeit des Vitamin-D-Mangels, der durch 25-Hydroxyvitamin-D- (25[OH]D) Werte < 20 ng/ml (50 nmol/l) definiert ist.

Solch ein Mangel an Vitamin D findet sich bei ca. der Hälfte der deutschen und österreichischen Allgemeinbevölkerung, wobei dies zu ausgeprägten gesundheitlichen Folgen führen kann, da der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) in fast allen Zellen des menschlichen Körpers exprimiert wird und das Vitamin D und seine Metaboliten ca. 3 % des menschlichen Genoms regulieren [3, 4]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Vitamin D bei sehr vielen Erkrankungen eine Rolle spielt, wobei Vitamin D schon seit Jahren eine Standardtherapie bei Osteoporose-Patienten ist, da Vitamin-D-Supplementierung die Häufigkeit von Stürzen und Knochenbrüchen signifikant reduziert [1, 2].

Zahlreiche Studien weisen auch daraufhin, dass Vitamin D bei diversen anderen Erkrankungen wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektions- oder Autoimmunerkrankungen sowie Krebs eine positive Rolle spielen könnte [1–8]. Dies wird auch dadurch unterstrichen, dass eine Metaanalyse von randomisierten placebokontrollierten Studien zeigen konnte, dass Personen, welche Vitamin D einnehmen, statistisch signifikant länger leben [9]. In diesem Übersichtsartikel möchten wir neben einer kurzen Zusammenfassung des Vitamin-D-Stoffwechsels die derzeitige Datenlage von Vitamin D in Bezug auf Schwangerschaft, Fertilität und Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) sowie Krebserkrankungen zusammenfassen und wichtige Eckdaten für eine klinisch-praktische Vitamin-D-Therapie (Vitamin-D-Supplementierung) anführen.

* Aktualisierter Nachdruck aus: J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (6): 384–9.

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich; dem ²Department of Epidemiology and Biostatistics and EMGO Institute for Health and Care Research, University Medical Center, Amsterdam, Niederlande; dem ³Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Österreich; dem ⁴Mannheim Institut für Public Health, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim; der ⁵Synlab Academy, Mannheim, Deutschland

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

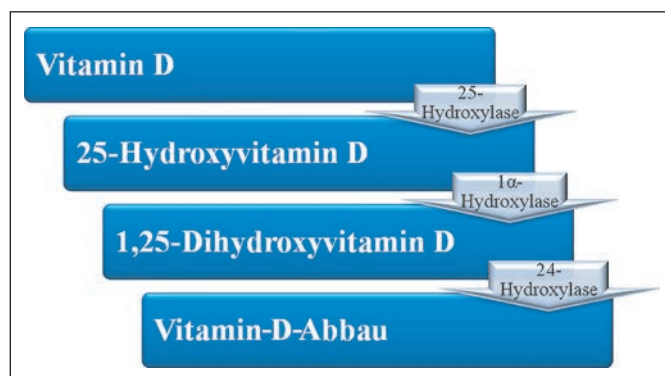


Abbildung 1: Vitamin-D-Stoffwechsel.

Vitamin-D-Stoffwechsel

Vitamin D existiert vor allem in 2 Formen: Vitamin D₃ (Cholecalciferol) ist die hauptsächlich vorkommende Form, die endogen in der Haut produziert wird oder in nichtpflanzlichen Nahrungsmitteln (z. B. Fisch) enthalten ist, während Vitamin D₂ eine pflanzliche Vitamin-D-Form ist, die vor allem in Pilzen enthalten ist [1, 10]. Aufgrund der Tatsache, dass sich diese beiden Formen in ihrer biologischen Aktivität nur marginal voneinander unterscheiden, wird in diesem Artikel bis auf wenige Ausnahmen nicht zwischen Vitamin D₂ und Vitamin D₃ differenziert. Vitamin D ist biologisch nicht aktiv und muss erst in aktive Formen übergeführt werden. Dazu wird es zuerst in der Leber in 25(OH)D umgewandelt. Dann wird 25(OH)D weiter hydroxyliert und es entsteht das 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D), welches häufig als so genanntes „aktives Vitamin D“ (= Calcitriol) bezeichnet wird, da es unter den Vitamin-D-Metaboliten die größte Affinität zum VDR aufweist. Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass nur die Niere 25(OH)D in 1,25(OH)₂D umwandeln kann. Neuere Arbeiten haben jedoch gezeigt, dass viele extrarenale Gewebe ebenfalls das Enzym 1- α -Hydroxylase exprimieren und somit 1,25(OH)₂D produzieren können. Das im Serum zirkulierende 25(OH)D scheint die entscheidende Determinante für die lokale 1,25(OH)₂D-Bildung in den extrarenalen Geweben zu sein, während die 1,25(OH)₂D-Bildung in der Niere vor allem durch den Kalzium-Phosphathaushalt beeinflusst wird. So induziert zum Beispiel auch Parathormon die renale 1- α -Hydroxylase. Verglichen mit dem 1,25(OH)₂D hat das 25(OH)D eine ca. 1000-fach höhere Konzentration im Serum und eine deutlich längere Halbwertszeit (3–4 Wochen vs. 6–8 Stunden). Daher wird auch das 25(OH)D und nicht das 1,25(OH)₂D bestimmt, um den Vitamin-D-Status zu klassifizieren. Der Abbau der Vitamin-D-Metaboliten wird mit einer 24-Hydroxylierung von z. B. 25(OH)D oder 1,25(OH)₂D eingeleitet, wodurch inaktive Vitamin-D-Metaboliten entstehen, die dann z. B. über die Niere ausgeschieden werden (für die enzymatischen Schritte des Vitamin-D-Stoffwechsels siehe Abb. 1).

Vitamin D in der Schwangerschaft

Gerade in der Schwangerschaft scheint ein suffizienter Vitamin-D-Status von besonderer Bedeutung für Mutter und Kind zu sein, wobei hier das 25(OH)D von der Mutter in den kindlichen Kreislauf gelangt. Hier spielen vermutlich Vitamin-D-Ef-

ekte auf den Kalziumstoffwechsel eine besondere Rolle und es konnte gezeigt werden, dass in der Schwangerschaft der Bedarf an Vitamin D bzw. seiner Metaboliten deutlich erhöht ist. Dies scheint zum Teil dadurch begründet zu sein, dass für das fetale Skelettwachstum beträchtliche Mengen an „mütterlichem“ Kalzium nötig sind, für dessen Bereitstellung (z. B. Aufnahme über den Darm) das Vitamin D sehr wichtig ist. Darüber hinaus weisen diverse Studien darauf hin, dass ein Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft ein Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen (z. B. erhöhten Blutdruck bzw. Präeklampsie oder Schwangerschaftsdiabetes), vaginale Infektionen oder Frühgeburten und Kaiserschnittbindungen ist [11–13]. Trotz dieser zahlreichen Daten, die auf die Wichtigkeit des Vitamin D gerade in der Schwangerschaft hinweisen, ist der Vitamin-D-Mangel bei schwangeren Frauen ähnlich häufig wie in der Allgemeinbevölkerung (nämlich bei ca. 50 %) zu beobachten. Manche Autoren empfehlen daher bereits am Beginn und in der Mitte der Schwangerschaft, das 25(OH)D zu messen und bei Vorliegen eines Vitamin-D-Mangels dieses zu supplementieren [14]. Die im Juni 2011 erstmals veröffentlichte „Endocrine Society Practice Guideline“ zum Vitamin D empfiehlt ebenfalls eine 25(OH)D-Bestimmung bei Schwangeren sowie bei stillenden Frauen [15]. Hierzu ist auch anzumerken, dass die häufig von schwangeren Frauen eingenommenen Multivitaminpräparate zwar in der Regel Vitamin D enthalten, dies aber in so geringen Mengen (meistens ca. 200–400 Internationale Einheiten [IE]), dass dadurch der Vitamin-D-Status, d. h. der 25(OH)D-Wert, kaum beeinflusst werden kann. Als Faustregel gilt, dass 1000 IE Vitamin D den 25(OH)D-Wert um ca. 10 ng/ml (6–10 ng/ml bzw. 15–25 nmol/l) anheben, wobei optimale 25(OH)D-Spiegel bei ca. 30–40 ng/ml bzw. 75–100 nmol/l liegen dürften. Die offiziellen Empfehlungen für die Vitamin-D-Einnahme bei Schwangeren schwanken zwischen Minimalmengen von 200–400 IE pro Tag bis hin zu etwa 2000 IE tgl. (z. B. in Kanada) [11, 14, 16]. Die aktuelle „Endocrine Society Practice Guideline“ empfiehlt eine Vitamin-D-Supplementierung von tgl. 1500–2000 IE in der Schwangerschaft und während der Stillzeit [15]. Eine viel beachtete Studie von Bruce Hollis (USA) konnte zeigen, dass die Einnahme von 4000 IE während der Schwangerschaft absolut nebenwirkungsfrei ist und den 25(OH)D-Spiegel von Mutter und Neugeborenem deutlich verbessert [17, 18]. Weiter führt die Vitamin-D-Supplementierung mit 4000 IE/Tag zu einer tendenziellen Risikoreduktion für Infektionen, vorzeitige Wehen und Frühgeburtslichkeit [17] sowie Schwangerschaftskomplikationen wie Gestationsdiabetes, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, bakterielle Vaginose, Infektionen und Frühgeburtslichkeit (ohne Präeklampsie) [18]. Weiters wurde eine starke Assoziation der mütterlichen 25(OH)D-Spiegel nach Supplementierung mit dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen festgestellt [18].

Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes zeigte, dass die 2-malige Einnahme von 50.000 IE Vitamin D (im Abstand von 2 Wochen) sowohl den Nüchternblutzucker als auch Insulinresistenz, -sensitivität sowie Gesamt- und LDL-Cholesterin im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert [19]. Die Publikation dieser positiven Studienergebnisse, die auch die Wichtigkeit von Vitamin D bei stillenden Frauen (hier scheint ein mindes-

tens so großer Vitamin-D-Bedarf wie in der Schwangerschaft zu bestehen) unterstreicht, hat bereits in diversen Ländern zur Erhöhung der empfohlenen Vitamin-D-Einnahmen in der Schwangerschaft geführt. Hier hat neben der „Endocrine Society Practice Guideline“ [15] z. B. Ende 2010 das Institute of Medicine (IOM) in den USA eine tägliche Einnahme von zumindest 600 IE Vitamin D (vormals waren es nur 200 IE) und einen 25(OH)D-Spiegel von zumindest 20 ng/ml (50 nmol/l) für schwangere Frauen empfohlen, mit dem Hinweis, dass bis zu 4000 IE tgl. in der Schwangerschaft (entsprechend der von Bruce Hollis empfohlenen Dosis, welche jedoch derzeit von keiner großen Fachgesellschaft unterstützt wird) als sicher zu werten sind [20]. Empfehlungen zur Testung und gezielten Behandlung des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft sind derzeit (noch) kaum in der klinischen Routine etabliert, aber die für schwangere Frauen empfohlenen Vitamin-D-Mengen wurden aufgrund positiver Studiendaten in den vergangenen Jahren in diversen Ländern nach oben korrigiert. Aktuelle Ergebnisse über positive Effekte von Vitamin D bzgl. Frühgeburtenrate und Schwangerschaftskomplikationen sowie sicherer Anwendung könnten möglicherweise in naher Zukunft zu weitreichenden Veränderungen der Vitamin-D-Behandlung in der Schwangerschaft führen.

■ Vitamin D, Fertilität und PCOS

Der Melaningehalt der Haut hat einen starken Einfluss auf die Vitamin-D-Synthese und so benötigen dunkelhäutige Menschen ein Vielfaches an Sonnenexposition, um die gleichen Vitamin-D-Mengen in der Haut wie hellhäutige Menschen zu produzieren [15]. In diesem Zusammenhang gibt es auch eine sehr interessante Hypothese bzgl. der evolutionären Entwicklung der unterschiedlichen Hauttypen. Aus genetischen Analysen weiß man, dass die heutigen Europäer aus Afrika in den Norden migriert sind und ursprünglich eine sehr dunkle Hautfarbe hatten. Exakt zu dem Zeitpunkt, als unsere Vorfahren aus Afrika in nördlichere und auch „sonnenärmere“ Regionen migrierten, bekamen sie eine helle Hautfarbe, was laut Evolutionstheoretikern einen Selektionsvorteil darstellte [21]! Es gibt mehrere Arbeiten, welche die Hypothese stützen, dass die hellere Hautfarbe durch die damit verbundene effektivere Vitamin-D-Bildung diesem Selektionsvorteil zugrunde lag [21, 22]. Dies scheint auch plausibel, wenn man bedenkt, dass die durch Vitamin-D-Mangel verursachte Rachitis auch zu Knochenverformungen führen kann, die das Becken nicht mehr gebärfähig machen. Weiters wurde beobachtet, dass weibliche VDR-Knockout-Mäuse eine uterine Hypoplasie, eine gestörte ovarielle Follikulogenese sowie eine um 75 % reduzierte Fertilität aufwiesen [4]. Interessanterweise zeigen auch männliche VDR-Knockout-Mäuse eine reduzierte Fertilität mit Hypogonadismus und gestörter Spermiogenese [4]. Klinische Studien beim Menschen zeigen bei Männern in manchen, aber nicht allen Studien einen Zusammenhang zwischen höheren 25(OH)D-Spiegeln und besserer Spermienqualität sowie höheren Testosteronwerten [23–26].

Zum Zusammenhang zwischen Ergebnissen der IVF-Outcomes und 25(OH)D-Werten wurden widersprüchliche Daten publiziert, es laufen aber diverse Studien, die den Zusammenhang von Fertilität und Vitamin D untersuchen [27, 28].

Kürzlich konnte im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie von 188 Frauen, die sich einer IVF unterzogen, gezeigt werden, dass bei weißen Frauen die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft mit sinkendem 25(OH)D-Spiegel abnimmt, wohingegen bei asiatischen Frauen das Gegenteil der Fall ist [29]. Weiter war die Schwangerschaftsrate bei Eizellempfängerinnen mit Vitamin-D-Defizienz signifikant niedriger als bei Frauen mit suffizientem Vitamin-D-Status (37 % vs. 78 %), ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich für die Lebendgeburtenrate (31 % vs. 59 %) [30]. Die Ergebnisse dieser Studie weisen somit auf einen potenziellen günstigen Effekt von Vitamin D auf das Endometrium hin. Darüber hinaus war die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate bei Frauen mit Vitamin-D-Defizienz (< 20 ng/ml) und -Insuffizienz (20–29,9 ng/ml) ähnlich niedrig, weshalb bei Frauen, bei denen eine IVF geplant ist, ein suffizienter Vitamin-D-Status (≥ 30 ng/ml) angestrebt werden sollte. Obwohl die meisten Studien auf einen günstigen Effekt eines ausgeglichenen Vitamin-D-Status bei IVF hinweisen, fehlt derzeit noch die Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien zur Vitamin-D-Supplementierung bei IVF.

Hinsichtlich des Polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS) gibt es mehrere Studien, die ein gehäuftes Auftreten eines Vitamin-D-Mangels bei PCOS-Patientinnen nachgewiesen haben [31, 32]. Über pathophysiologische Mechanismen kann zwar hier nur spekuliert werden, aber es könnten positive Effekte von Vitamin D auf den Glukosestoffwechsel (z. B. auf die Insulinresistenz) eine protektive Rolle spielen [31, 32]. In einer Pilotstudie bei 46 PCOS-Frauen hatte Vitamin D bereits positive Effekte auf den Glukosestoffwechsel und die Zyklusstörungen [33]. Eine weitere Pilotstudie deutet darauf hin, dass die Kombination von Metformin plus Vitamin D (und Kalzium) bei PCOS-Frauen eine bessere Wirkung auf Zyklusstörungen hat als eine alleinige Metformintherapie [34].

In einer randomisierten kontrollierten Studie bei 110 infertilen Frauen mit PCOS konnte gezeigt werden, dass die Endometriumdicke während einer intrauterinen Insemination nach Vitamin-D-Gabe im Vergleich zu Placebo deutlich erhöht ist, was darauf hinweist, dass Vitamin D die Proliferation des Endometriums fördert [35]. Weiters wurde bei einer Studie von 91 anovulatorischen, infertilen Frauen mit PCOS, die mittels Clomiphen stimuliert wurden, nachgewiesen, dass der Vitamin-D-Mangel (< 10 ng/ml) mit einer um 67 % verminderten Follikelreifung und einer um 76 % reduzierten Schwangerschaftsrate verbunden ist (multivariate Analyse) [36]. Darüber hinaus fehlen derzeit randomisierte kontrollierte Studien zu Vitamin D und Fertilität bei Frauen mit PCOS.

Da metabolische Veränderungen wie Adipositas oder Insulinresistenz die Fertilität bei Frauen mit PCOS negativ beeinflussen können [37], sind auch Studien hinsichtlich möglicher Vitamin-D-Effekte auf metabolische Parameter von großer Bedeutung. In einer randomisierten kontrollierten Studie bei 50 Frauen mit PCOS und Vitamin-D-Defizienz wurde der Effekt von 3 Kapseln Vitamin D à 50.000 IE alle 20 Tage während 2 Monaten untersucht und es konnte, im Vergleich zu Placebo, eine signifikante Senkung des Gesamtcholesterins, der Triglyceride sowie des VLDL festgestellt werden [38]. Weiters führte die kombinierte Vitamin-D- und Kalzium-Supplementierung

tierung bei 12 übergewichtigen Vitamin-D-defizienten Frauen mit PCOS zu einer signifikanten Reduktion der Testosteron- und Androstendionspiegel [39]. Eine sekundäre retrospektive Analyse zweier PCOS-Kohorten, die an einem 20-wöchigen Programm zur Lebensstilmodifikation teilnahmen, wobei eine Kohorte im Sommer und eine im Winter startete, ergab einen Anstieg des initial niedrigen 25(OH)D-Spiegels in der Winter-Kohorte und einen Abfall des anfangs höheren 25(OH)D-Spiegels in der Sommer-Kohorte. Der Anstieg des 25(OH)D-Spiegels in der Winter-Kohorte korrelierte signifikant mit einer größeren Reduktion des Bauchumfangs sowie des Gesamtcholesterinspiegels [40].

Weiters senkten 50.000 IE Vitamin D/Woche im Vergleich zu keiner Behandlung bei 57 Vitamin-D-defizienten Frauen mit PCOS und 22 ohne PCOS die AMH-Spiegel und erhöhten die Rezeptoren („soluble receptor“) für „advanced glycation end-products“ (sRAGEs) [41]. Somit kann auf einen potenziellen protektiven Effekt von Vitamin D gegen die inflammatorische Wirkung der AGEs durch eine Steigerung ihrer Rezeptoren sowie auf eine mögliche Verbesserung der Follikulogenese geschlossen werden. Weiters wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie bei 28 Frauen mit PCOS beobachtet, dass 12.000 IE Vitamin D täglich über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo zu einer tendenziellen Reduktion von stimulierten Glukose- und Insulinspiegeln führen sowie einen günstigen Effekt auf den diastolischen Blutdruck haben [42].

Auf genetischer Ebene wurde ein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-assoziierten genetischen Polymorphismen und einem erhöhten Risiko für PCOS [43] und einer stärkeren Ausprägung des PCOS-Phänotyps mit endokrinen und metabolischen Störungen [44, 45] gefunden. Weiters ist der tägliche Kalziumkonsum ein signifikanter Prädiktor für Testosteron und Androstendion bei PCOS und eine genetisch determinierte Laktoseintoleranz ist mit einem erhöhten Risiko für PCOS sowie mit metabolischen Komplikationen assoziiert [46].

Der Vitamin-D-Mangel wird auch als möglicher Risikofaktor für die Entstehung uteriner Leiomyome betrachtet [47], was in einer Fall-Kontroll-Studie kürzlich bestätigt wurde [48]. Weiters wurde bei prämenopausalen Frauen ≥ 40 Jahre eine unabhängige positive Assoziation zwischen Vitamin D und dem AMH-Spiegel festgestellt, als Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Defizienz und einer eingeschränkten ovariellen Reserve [49].

■ Endometriose und primäre Dysmenorrhö

Das Endometrium ist ein Zielorgan von Vitamin D, und der VDR sowie Vitamin-D-metabolisierende Enzyme konnten in humanem Endometrium nachgewiesen werden [50]. Eine potenzielle Rolle von Vitamin D in der Pathogenese der Endometriose scheint auch plausibel, wenn man seine immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften berücksichtigt [51]. Daten aus Tierversuchen weisen auf eine Reduktion der Größe von Endometriose-Zysten, eine Apoptose-Induktion sowie auf einen inhibitorischen Effekt von Vitamin D auf die Entwicklung der Endometrioseläsionen hin [52, 53]. Außerdem steht der Konsum von Kalzium sowie der

(errechnete) Vitamin-D-Status bei einer Studie von > 70.000 Frauen in den USA in signifikantem Zusammenhang mit dem späteren Auftreten einer Endometriose. Frauen in der höchsten Vitamin-D-Quintile hatten ein 24 % niedrigeres Risiko für das Auftreten einer Endometriose und die vermehrte Zufuhr von Kalzium und Vitamin D über die Nahrung hatte ebenfalls einen protektiven Effekt [54].

Da der VDR im humanen Uterus gefunden wurde und Vitamin D die Prostaglandinsynthese inhibiert, wurde eine potenzielle Rolle von Vitamin D bei der primären Dysmenorrhö, die durch eine exzessive uterine Prostaglandinsynthese charakterisiert ist, postuliert [55, 56]. Bei einer randomisierten kontrollierten Studie bei 40 Frauen mit Dysmenorrhö führte eine einzelne Vitamin-D-Dosis (300.000 IE) im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Schmerzreduktion. Der Gebrauch von Analgetika betrug 40 % in der Placebogruppe, während keine Frau aus der Vitamin-D-Gruppe ein Analgetikum eingenommen hat [55].

■ Vitamin D und Krebserkrankungen

Geschichtliche Entwicklung der Vitamin-D-Krebsforschung

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurde beobachtet, dass Patienten mit Hautkrebs bzw. starker Sonneneinstrahlung ein signifikant reduziertes Risiko für Krebsmortalität bzw. Krebsinzidenz aufwiesen [57–60]. Frank Apperly stellte fest, dass es in den amerikanischen Bundesstaaten mit hoher Sonneneinstrahlung auch eine erhöhte Hautkrebsmortalität gab [60]. Als er jedoch die Gesamtmortalität aller Krebserkrankungen (inklusive Hautkrebs) evaluierte, zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang im Sinne einer reduzierten Krebsmortalität in Bundesstaaten mit hoher Sonneneinstrahlung [60]. Ein vor Malignomen schützender Effekt durch die Sonneneinstrahlung wurde von Apperly bereits damals vermutet [60]. Es dauerte jedoch bis in die 1980er-Jahre, ehe man sich wieder gründlich mit diesem Thema auseinandersetzte: Garland & Garland zeigten einen inversen Zusammenhang zwischen Kolonkrebsmortalität und Sonneneinstrahlung und sie stellten die Hypothese auf, dass dieser Zusammenhang eine antikarzinogene Wirkung von Vitamin D reflektiert [61]. Zahlreiche Folgearbeiten konnten schließlich den Zusammenhang zwischen erhöhter UV-B-Einstrahlung und reduzierter Krebsmortalität sowie reduzierter Inzidenz einer Vielzahl an verschiedenen Krebsarten in praktisch allen Regionen der Welt bestätigen [62]. Bzgl. Hautkrebs muss man jedoch auch einräumen, dass es zwar Hinweise gibt, wonach eine gemäßigte Sonneneinstrahlung einen protektiven Effekt auf Melanome haben könnte, dass jedoch eine erhöhte Sonneneinstrahlung auf alle Fälle ein Risikofaktor für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms der Haut ist [62].

Vitamin-D-Mangel und Krebserkrankungen

In einer Studie bei älteren Patienten in Deutschland (untersucht wurden Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen und zu diesem Zeitpunkt keine Krebserkrankung hatten) konnte gezeigt werden, dass höhere 25(OH)D-Werte im Serum mit einem signifikant reduzierten Risiko für Krebsmortalität assoziiert waren [63]. Weitere Studienergebnisse

bestätigten dieses Ergebnis, wobei nicht in allen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status und Krebsmortalität gezeigt werden konnte [5, 64, 65]. Bei Untersuchungen von bereits an Krebs erkrankten Patienten konnten jedoch konsistente Assoziationen zwischen niedrigem 25(OH)D-Werten und erhöhter Mortalität festgestellt werden [5].

Zahlreiche Untersuchungen konnten auch zeigen, dass niedrige 25(OH)D-Werte einen Risikofaktor für die Inzidenz spezieller Krebserkrankungen darstellen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse ergab, dass Vitamin D vor kolorektalen Karzinomen schützt [66]. In dieser Arbeit weisen sowohl Daten über Untersuchungen von 25(OH)D-Werten im Serum als auch Studienergebnisse über orale Vitamin-D-Einnahme und genetische Polymorphismen des VDR auf einen vor Kolonkarzinomen schützenden Effekt von Vitamin D hin [66]. Eine inverse Assoziation zwischen Vitamin-D-Status und Brustkrebs scheint ebenfalls vorzuliegen [67]. Bei zahlreichen anderen speziellen Krebserkrankungen – wie z. B. Ovarial- und Prostatakarzinomen – wurden Zusammenhänge mit Vitamin D untersucht. Die aktuelle Datenlage ist aber noch unzureichend, um fundierte Schlussfolgerungen zu ziehen [68].

Antikarzinogene Wirkungen von Vitamin D

Experimentelle Arbeiten haben zahlreiche antikarzinogene Wirkungen von Vitamin D gezeigt [69]. Zum einen hemmt Vitamin D das Tumorzellwachstum und führt zur Ausdifferenzierung, d. h. zu einem weniger malignen Zelltyp. Zum anderen induzieren Vitamin-D-Metaboliten die Apoptose von Tumorzellen und behindern Metastasierung und Tumorerinvasion. Dies erfolgt zumindest teilweise durch eine Inhibierung der Angiogenese. Eine Hemmung von Entzündungsprozessen wie z. B. durch Supprimierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B zählt ebenfalls zu den antikarzinogenen Vitamin-D-Wirkungen. Es gibt auch zunehmende Evidenz, dass Vitamin D zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber Radio- oder Chemotherapie führt. Es scheint eine Interaktion zwischen antikarzinogenen Effekten von Vitamin D und Kalzium zu geben, da beide Substanzen zum Teil idente antikarzinogene Effekte ausüben und sich somit in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken [68]. Dies wird auch durch die Beobachtung unterstrichen, dass eine hohe Nahrungszufuhr von Kalzium nur dann mit einer signifikant reduzierten Inzidenz von Kolonkarzinomen einhergeht, wenn gleichzeitig eine hohe Vitamin-D-Zufuhr vorliegt [68].

Interventionsstudien

In der „Women's Health Initiative“-Studie, welche bei 50–79-jährigen Frauen in den USA durchgeführt wurde, wurde eine Vitamin-D-Supplementierung mit 400 IE plus 1000 mg Kalzium täglich durchgeführt [5]. In dieser Studie zeigte sich lediglich eine nichtsignifikante Absenkung der Krebsmortalität um 11 % (relatives Risiko [RR] 0,89; 95%-CI: 0,77–1,03). Man muss bei dieser Studie jedoch berücksichtigen, dass die Vitamin-D-Dosis sehr gering war und man möglicherweise deshalb keinen signifikanten Effekt auf die Krebsmortalität nachweisen konnte. Dies wird dadurch unterstrichen, dass 400 IE täglich auch zu wenig sind, um bereits etablierte Effekte von Vitamin D, wie z. B. eine Reduktion der Frakturrate, zu bewirken. In einer weiteren Studie unter der älteren Bevöl-

kerung in Großbritannien zeigte sich nach Verabreichung von 100.000 IE Vitamin D alle 4 Monate eine ebenfalls nichtsignifikante Absenkung der Krebsmortalität um 14 % (RR 0,86; 95%-CI: 0,61–1,20) [5]. Somit zeigen diese Studien zwar einen Trend in Richtung Krebsmortalitätsreduktion durch Vitamin D an, dies konnte jedoch durch kein signifikantes Ergebnis wirklich ausreichend untermauert werden.

Vitamin-D-Effekte auf die allgemeine Krebsinzidenz wurden in einer 2007 publizierten, randomisierten placebokontrollierten Interventionsstudie bei 1179 postmenopausalen Frauen evaluiert. Es zeigte sich, dass die tägliche Einnahme von 1100 IE Vitamin D plus 1500 mg Kalzium über 4 Jahre hinweg die Inzidenz von Krebserkrankungen verglichen mit Placebo signifikant reduzierte [70]. Insgesamt kam es in dieser Studie zu 50 neu aufgetretenen Krebserkrankungen, wobei verglichen mit der Placebogruppe das Krebsrisiko (Krebsinzidenz) in der Vitamin-D-plus-Kalzium-Gruppe auf 40 % (RR 0,40; 95%-CI: 0,20–0,82) abgesenkt werden konnte [70]. Diese Studie hat z. B. bereits dazu geführt, dass die Canadian Cancer Society eine generelle Empfehlung zur Vitamin-D-Supplementierung zur Krebsprophylaxe ausgesendet hat. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) schlussfolgerte nach genauer Prüfung der Datenlage, dass es zwar gute Hinweise auf einen protektiven Effekt von Vitamin D gibt, dass aber noch mehr Studiendaten nötig sind, bevor man generelle Empfehlungen aussprechen kann [71]. Studien wie z. B. die VITAL-Studie, in welche 20.000 Probanden eingeschlossen werden, sind bereits gestartet, werden aber noch Jahre benötigen, bevor entsprechende Ergebnisse erwartet werden dürfen (<http://www.vitalstudy.org>, zuletzt gesehen: 02.11.2011).

Trotz großteils schlüssiger Evidenz aus experimentellen und Beobachtungsstudien ist die klinische Relevanz des Effektes von Vitamin D auf Krebserkrankungen noch nicht definitiv geklärt, da die randomisierten placebokontrollierten Studien zwar großteils einen antikarzinogenen Effekt von Vitamin D suggerieren, es aber bisher nur eine Studie gibt, die zeigt, dass Vitamin D plus Kalzium die Krebsinzidenz bei postmenopausalen Frauen statistisch signifikant reduziert [70]. Man kann jedoch die derzeitige Datenlage zu Vitamin D und Krebserkrankungen nicht vollständig ignorieren. Dies sollte nicht nur in dem Kontext gesehen werden, ob man eine Vitamin-D-Therapie empfiehlt oder nicht, sondern auch, ob man Empfehlungen hinterfragt, die nachweislich den Vitamin-D-Status verschlechtern. Diesbezüglich sollte insbesondere die „no sun policy“ zum Schutz vor Hautkrebs kritisch infrage gestellt werden, da es eindeutige Hinweise gibt, wonach eine vermehrte Sonneneinstrahlung mit einer reduzierten allgemeinen Krebsmortalität einhergeht und auch dass Vitamin D positive Effekte auf Melanome hat [72]. In diesem Zusammenhang hat bereits ein Umdenken in der Dermatologie eingesetzt und es gibt vermehrt Empfehlungen zu einer „moderaten“ Sonnenexposition [16, 72]. Was die konkreten Empfehlungen zur Vitamin-D-Supplementierung zur Krebsprävention bzw. Krebstherapie anbelangt, sollte dies auch immer in Zusammenschau der gesamten Effekte des Vitamin D auf die allgemeine Gesundheit und in Abwägung des zu erwartenden Nutzens einer Vitamin-D-Supplementierung im Vergleich zu den potenziellen Nebenwirkungen sowie Kosten einer Vitamin-D-Therapie gesehen werden.

Tabelle 1: Klassifikation des Vitamin-D-Status. Nach [73].

Status	25-Hydroxyvitamin D
Vitamin-D-Defizienz	< 20 ng/ml
Vitamin-D-Insuffizienz	20–29 ng/ml
Vitamin-D-Suffizienz	30–100 ng/ml
Vitamin-D-Optimalwert	30–40 ng/ml
Vitamin-D-Intoxikation	> 150 ng/ml

Aufgrund der fundierten Datenlage zu multiplen positiven Gesundheitseffekten von Vitamin D, der extremen Häufigkeit des Vitamin-D-Mangels und der sehr sicheren und billigen Therapie mit Vitamin D bzw. auch moderater Sonnenexposition sind unserer Meinung nach Maßnahmen zur Verbesserung des Vitamin-D-Status in der Allgemeinbevölkerung dringend anzuraten, wobei dies schon in Ländern wie den USA oder Finnland mit einer Vitamin-D-Zugabe in der Nahrungsmittelindustrie angestrebt wird.

Vitamin-D-Therapie

Eine Vitamin-D-Therapie ist einfach, sicher und billig durchzuführen. Als Faustregel gilt, dass eine Vitamin-D-Supplementierung mit 1000 IE pro Tag den 25(OH)D-Spiegel um etwa 10 ng/ml (= 25 nmol/l) erhöht. Man kann Vitamin D auch in wöchentlichen (z. B. 7-fache Tagesdosis einmal pro Woche) oder sogar monatlichen Dosen verabreichen, da dies zu gleichen 25(OH)D-Anstiegen führt. Grundsätzlich wäre aber eine tägliche Verabreichung am natürlichsten und es gibt kaum Langzeitstudien zu Einmaldosen über 100.000 IE Vitamin D. Das Körpergewicht muss bei der Vitamin-D-Supplementierung mitberücksichtigt werden, da Vitamin D im Fettgewebe abgelagert wird und somit adipöse Patienten mehr Vitamin D benötigen als Normalgewichtige. Andere Faktoren, wie z. B. gestörte Resorption bei Darmerkrankungen oder Medikamente, die den Vitamin-D-Metabolismus beeinflussen (z. B. Glukokortikoide oder Antikonvulsiva), können Einfluss auf den Erfolg der Behandlung nehmen.

Wenn man also überprüfen möchte, ob die Supplementierung erfolgreich war, sollte man den 25(OH)D-Wert bestimmen. Da etwa 3 Monate benötigt werden, um ein „steady-state“ des 25(OH)D-Spiegels zu erreichen, ist die Testung daher erst 3 Monate nach Therapieeinleitung sinnvoll. Bzgl. des „optimalen“ 25(OH)D-Wertes wird derzeit noch viel diskutiert, die großen epidemiologischen Studien zeigen aber, dass man bei 25(OH)D-Werten zwischen 30 und 40 ng/ml (also 75–100 nmol/l) die beste Prognose hat. Grundsätzlich beruhen hier die klassischen Definitionen des Vitamin-D-Status darauf, dass bei Werten ca. < 30 ng/ml (75 nmol/l) die Kalziumresorption im Darm eingeschränkt ist, der Parathormonwert zu steigen beginnt und erste Veränderungen im Sinne einer Osteomalazie auftreten. Eine von vielen Experten anerkannte Einteilung des Vitamin-D-Status ist in Tabelle 1 dargestellt (siehe dazu auch [73]).

Eine Vitamin-D-Intoxikation wird erst ab 25(OH)D-Spiegeln von > 150 ng/ml (375 nmol/l) beobachtet und ist durch eine Hyperkalzämie charakterisiert. Grundsätzlich konnte in bisherigen Studien selbst bei Vitamin-D-Dosen von 10.000 IE tgl. über mehrere Monate keine Toxizität nachgewiesen wer-

den [74]. Dies scheint auch plausibel wenn man bedenkt, dass alleine durch Sonnenexposition Vitamin-D-Dosen von etwa 10.000–20.000 IE tgl. in der eigenen Haut gebildet werden können. Internationale Organisationen bleiben jedoch derzeit bei etwas konservativen Ansätzen und man kann festhalten, dass Vitamin-D-Dosen bis 4000 IE tgl. von einflussreichen internationalen Fachgesellschaften als sicher (auch in der Schwangerschaft) angesehen werden.

Generelle Indikationen für eine Vitamin-D-Supplementierung bestehen für (zumindest) das erste Lebensjahr bei allen Kindern (zur Rachitisprophylaxe) und bei allen Osteoporosepatienten (zumindest 800 IE tgl.), darüber hinaus werden 25(OH)D-Testung und Vitamin-D-Supplementierung bei reduzierten 25(OH)D-Werten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Stadium 3–5D, d. h. bei GFR < 60 ml/min/1,73 m²) empfohlen [75]. Für die Allgemeinbevölkerung wurde kürzlich vom Institute of Medicine (IOM) in den USA empfohlen, dass der 25(OH)D-Serumspiegel für Personen mindestens 20 ng/ml (50 nmol/l) betragen sollte, um einen ausreichenden Schutz vor durch Vitamin-D-Mangel bedingten muskuloskelettalen Erkrankungen zu haben. Hierbei sollte aber auch unbedingt angemerkt werden, dass etwa die Hälfte der Bevölkerung in Deutschland und in Österreich einen 25(OH)D-Wert < 20 ng/ml (50 nmol/l) aufweist.

Trotz aller Euphorie für Vitamin D muss jedoch vor einer unkritischen Supplementierung von Vitamin D außerhalb der Indikation für Knochen- und Muskelgesundheit gewarnt werden, da die Evidenz für das Vitamin D in vielen extraskelettalen Gebieten noch unzureichend ist. Trotzdem möchten wir in diesem Kontext auch mit aller Deutlichkeit darauf hinweisen, dass eine rezente Metaanalyse der Cochrane Library bei über 90.000 Probanden zeigte, dass Vitamin D₃ vs. Placebo die Gesamtmortalität signifikant um 6 % reduzierte, wobei berechnet wurde, dass man bei Vitamin-D₃-Supplementierung von 161 Patienten einen Todesfall verhindern könnte [76].

Schlussfolgerungen/Relevanz für die Praxis

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass Vitamin D nicht nur eine Rolle für muskuloskelettale Erkrankungen spielt, sondern auch bei gynäkologischen Erkrankungsbildern eine Bedeutung haben könnte. Dies ist von Interesse, da ein Großteil der Bevölkerung unzureichende 25(OH)D-Werte aufweist. Im vorliegenden Übersichtsartikel wurden die potenziell protektiven Wirkungen von Vitamin D bzgl. Schwangerschaftskomplikationen, Infertilität bzw. PCOS und Krebserkrankungen dargestellt. Spezifische Guidelines zur Vitamin-D-Therapie bei gynäkologischen Erkrankungen gibt es derzeit nicht, doch empfehlen internationale Richtlinien, einen 25(OH)D-Wert von mindestens 20 ng/ml (50 nmol/l) in der Allgemeinbevölkerung anzustreben, was bedeuten würde, dass ca. jede 2. gynäkologische Patientin oder Schwangere eine Vitamin-D-Supplementierung bekommen sollte.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur:

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- 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.
- Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079–89.
- 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.
- Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, et al. Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Res* 2009; 29: 3699–704.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 621–30.
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1103–13.
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 88–96.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–7.
- Pilz S, Tomaschitz A, Pieber TR, et al. Vitamin D: clinical implications beyond musculoskeletal diseases. *J Lab Med* 2011; 35: 211–6.
- Lewis S, Lucas RM, Halliday J, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1092–102.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517–22.
- Merewood A, Mehta SD, Chen TC, et al. Association between vitamin D deficiency and primary caesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 940–5.
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, et al. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 429: e1–9.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 97: 1911–30.
- Zeeb H, Greinert R. The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D? *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 638–43.
- Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 137.e1–13.
- Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 313–20.
- Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, et al. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1425–32.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–8.
- Lamasan RL, Mohideen MA, Mest JR, et al. SLC24A5, a putative calcium exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* 2005; 310: 1782–6.
- Jablonski NG, Chaplin G. Colloquium paper: human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (Suppl 2): 8962–8.
- Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011; 26: 1307–17.
- Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod* 2010; 25: 1303–11.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 243–8.
- Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011; 43: 223–5.
- Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 91.
- Ozkan S, Jindal S, Greenfield K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94: 1314–9.
- Rudick B, Ingles S, Chung K, et al. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2012; 27: 3321–7.
- Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, et al. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril* 2014; 101: 447–52.
- 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.
- Li HW, Brereton RE, Anderson RA, et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011; 1475–81.
- Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women – a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 757–63.
- Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, et al. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009; 48: 142–7.
- Asadi M, Matin N, Frootan M, et al. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 865–70.
- Ott J, Watter L, Kurz C, et al. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 897–902.
- Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009; 92: 1966–82.
- Rahimi-Ardabili H, Pourghasem Gargari B, Farzadi L. Effects of vitamin D on cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome women with vitamin D deficiency. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 28–32.
- Pal L, Berry A, Coraluzzi L, et al. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 965–8.
- Thomson RL, Spedding S, Brinkworth GD, et al. Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2013; 99: 1779–85.
- Irani M, Minkoff H, Seifer DB, et al. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E886–90.
- Raja-Khan N, Shah J, Stetter CM, et al. High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Fertil Steril* 2014 [Epub ahead of print].
- El-Shal AS, Shalaby SM, Aly NM, et al. Genetic variation in the vitamin D receptor gene and vitamin D serum levels in Egyptian women with polycystic ovary syndrome. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 6063–73.
- Zadeh-Vakili A, Ramezani Tehrani F, Daneshpour MS, et al. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. *Gene* 2013; 515: 193–6.
- 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.
- Lerchbaum E, Giuliani A, Gruber H, et al. Adult-type hypoparathyroidism and calcium intake in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 834–43.
- Sabry M, Al-Hendy A. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 943635.
- Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1374–8.
- Merhi ZO, Seifer DB, Weedon J, et al. Circulating vitamin D correlates with serum antimüllerian hormone levels in late-reproductive-aged women: Women's Interagency HIV Study. *Fertil Steril* 2012; 98: 228–34.
- Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 765–78.
- 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.
- Abbas MA, Taha MO, Disi AM, et al. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol* 2013; 715: 72–5.
- Mariani M, Viganò P, Gentilini D, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod* 2012; 27: 2010–9.
- Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 420–30.
- Lasco A, Catalano A, Benveniste S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 2012; 172: 367–9.
- Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 428–41.
- Peller S. Carcinogenesis as a means of reducing cancer mortality. *Lancet* 1936; 2: 552–6.
- Peller S, Stephenson CS. Skin irritation and cancer in the United States Navy. *Am J Med Sci* 1937; 194: 326–33.
- Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1548–54.
- Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1: 191–5.
- Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; 9: 227–31.
- Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 446–54.
- Pilz S, Dobnig H, Winkhofer-Roob B, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1228–33.
- Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 841–8.

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.



65. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988–2006). *Cancer Res* 2010; 70: 8587–97.
66. Tuvier M, Chan DS, Lau R, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1003–16.
67. Yao S, Sucheston LE, Millen AE, et al. Pre-treatment serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study. *PLoS One* 2011; 6: e17251.
68. Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 3687–98.
69. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684–700.
70. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–91.
71. Grant WB. A critical review of Vitamin D and Cancer: A report of the IARC Working Group. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 25–33.
72. Reichrath J, Nürnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: The Janus faces of solar UV radiation. *Dermatoendocrinology* 2009; 1: 253–61.
73. Pilz S, Tomaschitz A, März W, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 575–84.
74. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6–18.
75. Kidney-Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 113 (Suppl): S1–S130.
76. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6): CD007470.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 19:

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

Stand der Information: April 2010.

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

Stand der Information: März 2012

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

Stand der Information: April 2012

■ Kongresse und Veranstaltungen

- **14.–21. Februar 2015, Fuerteventura, Spanien:** Gyn Allround – „Winterfortbildung unter südlicher Sonne“.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. J. Deutinger, Univ.-Prof. Dr. G. Bernaschek.

Themen: Inkontinenz – a never ending story • Venöses Thromboserisiko unter Kontrazeption – was ist die definitive Lösung (außer IUD)? • Minimalinvasive Eingriffe bei Inkontinenz • Wirksame und unwirksame Frühgeburtsvermeidung • Risikoreduktion durch transdermale HRT – wann praktisch sehr relevant? • HPV-Impfung nach Konisation, Kondylo-
men? • Sexuell normal ist mehr als wir uns eingestehen • Screeningstrategien für Mammakarzinom • Schweigepflicht des Gynäkologen • Sexualität zwischen Fiktion (Erwartungshaltung) und Realität • Geburtsmedizin in neuem Licht • Brustkrebsrisiko unter Hormonen, der Streit in der WHO • Antiaging: Alt, aber gesund • Krafttraining in allen Lebensabschnitten • Lust und Sinnlichkeit • Risikoschwangerschaft • Aktuelle Urteile in Geburtshilfe und Gynäkologie • u.v.a.m.

Veranstaltungsort: Sheraton Fuerteventura Beach Golf & Spa Resort*****, Fuerteventura, Spanien.

Zertifizierung: Von der Österr. Ärztekammer werden 33 Wochenstunden anerkannt (entsprechend 44 DFP-Punkten).

Weitere Informationen und Anmeldung: Reisebüro Schellinger i.A. Conventive OG, Leopold-Gattringer-Straße 7/2/10, A-2345 Brunn am Gebirge, Tel.: +43 (0) 2236 38 27 32, Fax: +43 (0) 274 222 210 015; E-Mail: gynallround@conventive.at; www.gynallround.at

- **14.–21. März 2015, Hotel Alpenhof, Hintertux/Zillertal:** 2. Alpenseminar.

Veranstalter: Dr. Burghard Abendstein/LKH Hall in Tirol, Dr. Christoph Reiche/
St. Johannes-Hospital, Varel.

Kurse & Workshops zu den Themen: Endokrinologie: Update Hormone, OVH, HRT, Fallbesprechungen; Workshop Sterilitätsdiagnostik und Therapie • Vulva/HPV: Update Vulva, HPV, Vulvakarzinom, Fallbesprechungen; Kolposkopie-Basiskurs nach AG-CPC • Endometriose/Endoskopie: Update Endometriose, gutartige Neubildungen, Fallbesprechungen; Endoskopieworkshop • Urogynäkologie: Pelvic Floor Sonographie, konservative und operative Therapie, Fallbesprechungen; Pessarworkshop • Onkologie: Update Mamma, Ovar, Uterus, Fallbesprechungen; Mammasonographieworkshop • Pränataldiagnostik/Genetik: Fet von A–Z, fetales Herz, Dopplersonographie, neue Marker, Ersttrimesterdiagnostik, habituelle Aborte, Fallbesprechungen; Ersttrimesterscreeningkurs nach FMF-Deutschland.

Weitere Informationen und Anmeldung: www.alpenseminar-gyn.com



Verhütung mit Verantwortung



ÖSTROGENFREI
75 µg DSG



LEVONORGESTREL
0,02 mg EE
0,1 mg LNG



LEVONORGESTREL
0,03 mg EE
0,15 mg LNG



GYNIAL
www.gynial.com

Die Fachkurzinformation
finden Sie auf Seite 18

News-Screen Menopause

Hyperandrogenämie

P. Frigo

■ Polycystic Ovaries – Beyond Menopause

Shad D, et al. *Climacteric* 2014; 17: 109–15.

Abstract

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in the reproductive age group; it is characterized by oligo-ovulation or anovulation, hyperandrogenism and the presence of polycystic ovaries. It affects 8–10 % of women in the reproductive age group and its main presentations are irregular periods, hirsutism and infertility in this group. Women with PCOS have impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased risk of type 2 diabetes and metabolic syndrome. The phenotype of PCOS in menopausal women is difficult to define. Studies have included previous history of oligomenorrhea, infertility and hyperandrogenism (clinical or biochemical) to describe the phenotype for postmenopausal women. Hyperandrogenism seen in PCOS women persists after the menopausal transition. Similarly, PCOS women continue to manifest the metabolic alterations such as insulin resistance after menopause, which makes them more susceptible to type 2 diabetes mellitus. The metabolic syndrome occurs more often in women with PCOS and has been shown to be associated with increased risk of cardiovascular disease. Whether PCOS itself causes an increased cardiovascular disease risk later in life is still uncertain. This dilemma needs to be solved since young women with PCOS may be required to undergo expensive investigations and screening for cardiovascular disease, whilst their true disease risk is still unknown.

Relevanz für die Praxis

Diese Studie macht im Besonderen darauf aufmerksam, dass PCO-Patientinnen auch nach der Menopause ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben könnten. Weiters bleibt auch das metabolische Syndrom nach der Menopause bestehen und daher eine höhere Wahrscheinlichkeit, einen Typ-II-Diabetes zu bekommen. Nicht zuletzt ist auch die Hyperandrogenämie von Dauer und kann auch nach der Menopause beobachtet werden. Daher sollte eine zeitgerechte Behandlung des polyzystischen Ovarsyndroms angestrebt werden.

■ Ovarian Intratumoral 21-Hydroxylase Deficiency in a Postmenopausal Hirsute Woman

Souto SB, et al. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012; 56: 672–6.

Abstract

Virilising ovarian tumours are a rare cause of hyperandrogenism in women, accounting for less than 5 % of all ovarian neoplasms. It occurs most often in – and postmenopausal

women. We report a case of a 64-year-old woman with signs of virilisation that had started 3 years before. Blood hormone analysis revealed increased levels of testosterone, and 17-hydroxyprogesterone. The tetracosactin test revealed 21-hydroxylase deficiency. Radiological imaging demonstrated a nodule in her left ovary. The patient was submitted to bilateral laparoscopic oophorectomy, and histopathological examination revealed a luteoma of the left ovary. Postoperative serum testosterone level and 17-hydroxyprogesterone returned to normal levels in one month. Virilism regressed within six months. Our patient also showed an elevation in 17-OHP serum levels. Normalization of 17-OHP after oophorectomy suggests a case of intratumoral 21-hydroxylase deficiency. To our knowledge, this is the first description of ovarian intratumoral 21-hydroxylase deficiency in a postmenopausal woman.

Relevanz für die Praxis

In diesem Fall begann bei einer 64-jährigen Patientin die Virilisierung schleichend und zeigte sich durch erhöhte Serumtestosteron- und 17-OHP-Spiegel. Aufgrund eines positiven ACTH-Testes wurde ein 21-Hydroxylaseeffekt diagnostiziert. Nachdem ein Tumor im linken Ovar erkannt wurde und nach einer Ovariectomie normalisierten sich die Androgenwerte. Wichtig bei diesem klinischen Fall ist der Ausschluss eines Ovarialtumors bei Virilisierung auch bei schleichendem, mehrjährigem Verlauf.

■ Adrenal Incidentalomas: A Collection of Six Interesting Cases and Brief Review of Literature

Panchani R, et al. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (Suppl 2): S378–S381.

Abstract

Introduction: Adrenal incidentalomas (AI) are detected in approximately 4–7 % of patients in imaging studies. Majority are benign, but careful evaluation is warranted to rule out carcinoma and functional adenomas. **Aim:** The purpose of presenting these cases is to highlight the approach to management of AI in terms of diagnosis, follow-up, and treatment. **Material and Methods:** Seven patients presenting in the endocrine clinic with AI were evaluated for their presenting clinical features and investigated. **Results:** Case 1 was a 49-year-old female, with adrenal androgen secreting adrenocortical carcinoma with amenorrhoea which was mistaken as menopause. She had minimal hirsutism, which was mistaken as postmenopausal hirsutism. Case 2 was a 39-year-old male, presenting with hyperglycemia found to have Conns' syndrome with aldosterone producing adenoma

on routine ultrasound. Case 3 was a 32-year-old male, presenting with gastritis and bloating, where ultrasound showed bilateral large adrenal masses revealed as diffuse large B cell lymphoma on biopsy. Case 4 was a 21-year-old boy, who had pheochromocytoma misdiagnosed as benign intracranial hypertension (HTN). Case 5 was a 59-year-old hypertensive male, presenting with fever had pheochromocytoma with catecholamine excess, producing fever. Case 6 was isolated adrenal tuberculosis who presented with chronic diarrhea. **Conclusion:** AI are common, though prevalence varies depending on the reason for scanning, the characteristics of the population studied, and the radiological techniques used. Most are non-secreting cortical adenomas. AI should be evaluated both biochemically and radiologically. When a hormonal disorder is suspected clinically, targeted, diagnostic testing for autonomous cortisol secretion, pheochromocytoma, and hyperaldosteronism is indicated.

Relevanz für die Praxis

Bei den „adrenalen Inzidentalomen“ handelt es sich um durch Bildgebung zufällig gefundene Tumoren der Nebenniere; vor allem soll aber der erste Fall darauf aufmerksam machen, dass Hirsutismus auch durch einen Nebennierenrindentumor ausgelöst werden kann und daher ein MRI der Nebenniere durchaus zu einem solchen Inzidentalom führen kann.

■ Reproductive Hormone Levels and Anthropometry in Postmenopausal Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A 21-Year Follow-Up Study of Women Diagnosed with PCOS Around 50 Years ago and Their Age-Matched Controls

Schmidt J, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2178–85.

Abstract

Context: The hormonal and anthropometric profile of premenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS) is well described, but there is a lack of data concerning changes in these variables into the postmenopausal period. **Objective:** Our objective was to examine whether PCOS women differ from normal women regarding levels of reproductive hormones, anthropometry, and presence of hirsutism/climacteric symptoms also after menopause. **Design and Setting:** In this prospective study, women with PCOS (61–79 yr) and age-matched controls, examined in 1987,

were reinvestigated at a university hospital. **Participants:** Twenty-five PCOS patients (Rotterdam criteria) and 68 controls (randomly allocated from the Gothenburg WHO MONICA study) participated. **Interventions:** Reexamination and hormonal measurements were done 21 yr after previous visit. **Main Outcome Measures:** FSH, LH, TSH, thyroid peroxidase antibodies, prolactin, estrone, estradiol, SHBG, androstenedione, total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, free androgen index, and anthropometry were determined. Presence of climacteric symptoms, hirsutism, and menopausal age were recorded. **Results:** PCOS women had higher free androgen index ($P = 0.001$) but lower FSH ($P < 0.001$) and SHBG ($P < 0.01$) than controls. Menopausal age, body weight, body mass index, waist to hip ratio, LH, prolactin, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate, total testosterone, estradiol, and estrone were similar in PCOS and controls. Women with PCOS reported hirsutism more frequently ($P < 0.001$) but had fewer climacteric symptoms ($P < 0.05$) and hypothyroidism than controls ($P < 0.05$). **Conclusions:** PCOS women differ from controls with regard to levels of certain reproductive hormones also after menopause, but the established premenopausal increase in waist to hip ratio in PCOS patients disappeared after menopause, mainly due to weight gain among controls. A novel finding was the lower prevalence of hypothyroidism in PCOS women.

Relevanz für die Praxis

In dieser Langzeitstudie wurden PCO-Patientinnen nach 21 Jahren, also im Menopausenalter, nachuntersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der PCO-Patientinnen die freien Androgenwerte erhöht waren, während FSH niedriger war, dass die übrigen Parameter wie Östradiol oder Testosteron aber vergleichbar waren. Während prämenopausal die PCO-Patientengruppe eine ungünstigere Taille/Hüfte-Ratio hatte, war diese nach der Menopause durch Gewichtszunahme der Kontrollgruppe ausgeglichen. Weiters fanden sich in der PCO-Gruppe weniger Fälle von Hypothyreose – bei einer Fallzahl von 25 muss dies allerdings noch sehr hinterfragt werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Frigo
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätstherapie
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: peter.frigo@meduniwien.ac.at



First to know

P. Stute

■ Östradiol und Venlafaxin zur Therapie von Hitzewallungen in der Peri- und Postmenopause – ein Vergleich

Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1058–66.

Hintergrund

Seit 2013 ist in den USA ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zur Therapie von Hitzewallungen in den Wechseljahren zugelassen. Doch ist ein Antidepressivum wirklich so wirksam wie eine Östrogentherapie?

Zusammenfassung

In der 3-armigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie MsFLASH wurden 339 peri- und postmenopausale Frauen (mittleres Alter 54,6 Jahre) mit mindestens 2 störenden vasomotorischen Beschwerden (VMS) pro Tag (im Mittel 8 VMS/Tag) entweder mit Östradiol (E_2 ; 0,5 mg/Tag), dem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin (75 mg/Tag) oder Placebo über einen Zeitraum von 8 Wochen behandelt. Primärer Endpunkt war die mittlere VMS-Frequenz nach 8 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren VMS-Intensität, subjektive Beeinträchtigung durch VMS und die Interferenz von VMS mit dem Alltag. Im Vergleich zur Baseline reduzierten sowohl E_2 (52,9 %) als auch Venlafaxin (47,6 %) signifikant die VMS-Frequenz. Der Unterschied war für beide Substanzen im Vergleich zu Placebo (28,6 %) signifikant. Beim direkten Vergleich der aktiven Behandlungsarme war die Wirksamkeit von E_2 nichtsignifikant der von Venlafaxin überlegen (15,2 %; $p = 0,09$). Die Therapieeffekte wurden nicht durch die Charakteristika der Studienpopulation beeinflusst. Die sekundären Endpunkte wurden ebenfalls durch E_2 signifikant und durch Venlafaxin z. T. signifikant im Vergleich zu Placebo reduziert. Die Therapiezufriedenheit war bei den mit E_2 behandelten Frauen am größten (70,3 %; $p < 0,01$ vs. Placebo; Venlafaxin 51,1%; $p = 0,6$ vs. Placebo). Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zählten Schlafstörungen unter E_2 sowie Fatigue unter Venlafaxin und Placebo. Keine der mit dem SNRI behandelten Frauen berichtete über suizidale Gedanken. Der Blutdruck überschritt bei 2,1 % der Frauen mit E_2 und 10,4 % der Frauen mit Venlafaxin den Grenzwert von 165/95 mmHg. Diese Frauen hatten jedoch schon vor Studienstart ein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck. Sechs Frauen im E_2 -Arm hatten eine abnorme uterine Blutung, davon erhielt die Hälfte eine Endometriumbiopsie, die histologisch unauffällig war. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sowohl eine Therapie mit „niedrig“ dosiertem E_2 als auch mit dem SNRI Venlafaxin eine effektive VMS-Behandlung bei Frauen in der Lebensmitte darstellt.

Kommentar

Auch wenn das Studiendesign der MsFLASH nicht den FDA-Anforderungen an VMS-Therapeutika entspricht, so spiegelt sie doch den medizinischen Alltag sehr gut wider. Venlafaxin ist also für symptomatische Frauen ohne arterielle Hypertonie eine Alternative zur konventionellen Östrogentherapie – wohlwissend, dass mittel- und langfristigen Östrogenmangelerkrankungen (z. B. Osteoporose, koronare Herzerkrankung) dadurch nicht vorgebeugt werden kann. Die Autoren sprechen von einer „niedrig“ dosierten E_2 -Therapie. Gemäß der Internationalen Menopausegesellschaft entsprechen 0,5 mg E_2 /Tag jedoch einer „ultraniedrig“ dosierten E_2 -Therapie [1]. Nicht alle symptomatischen Frauen können mit einer „ultraniedrigen“ E_2 -Therapie ausreichend behandelt werden [2]. Eine Dosissteigerung wie für E_2 ist jedoch nicht ohne Weiteres für Antidepressiva möglich. Somit stellt Venlafaxin für einen Teil, nicht aber für alle symptomatischen Frauen eine Alternative zur Östrogentherapie dar.

Literatur:

1. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108–23.

2. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 726–31.

■ POF und die vorübergehende „Spontanerholung“ der Ovarialfunktion

Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3864–72.

Hintergrund

Der Begriff prämares Ovarialversagen (POF) bzw. prämares Ovarialinsuffizienz (POI) steht für einen hypergonadotropen (primären) Hypogonadismus bei Frauen < 40 Jahre. Die Prävalenz beträgt 1:250 bei Frauen < 35 Jahre und 1:100 bei Frauen < 40 Jahre. Ätiologisch werden zwei wesentliche Pathomechanismen unterschieden, nämlich der der beschleunigten Follikelatresie (z. B. genetische Aberrationen, Autoimmunerkrankung, Zytostatikatherapie) und der der reduzierten Steroidsynthese ohne Follikelverlust (z. B. FSH-Rezeptormutation). Klinisch wegweisend sind die Amenorrhö, Sterilität und ggf. das Auftreten von klimakterischen Beschwerden (75 %). Bei 5–10 % der Frauen mit POF/POI wird über Spontankonzeptionen berichtet, die auf eine (vorübergehende) Erholung der Ovarialfunktion rückschließen lassen. Bisher gibt es keine klinischen, laborchemischen und/oder morphologischen Kriterien, mit denen die Wahrscheinlichkeit einer Spontanerholung der Ovarialfunktion abgeschätzt werden kann.

Zusammenfassung

Das Ziel dieser teils retro-, teils prospektiven Studie war es, die Prävalenz und potenzielle prädiktive Marker für die vorübergehende Spontanerholung der Ovarialfunktion bei 358 Frauen

mit idiopathischem POF zu ermitteln. Insgesamt zeigte sich bei 86 (24 %) dieser Frauen eine Erholung der Ovarialfunktion; bei 77 (88 %) der Frauen lag die Diagnosestellung POF weniger als 1 Jahr zurück. Bei 15 (4,4 %) Frauen traten 21 spontane Schwangerschaften (16 Geburten und 5 Fehlgeburten) auf. Zu den signifikanten Prädiktoren für die Erholung der Ovarialfunktion zählten familiäre POF-Belastung, sekundäre Amenorrhö, sonographische Follikelzahl sowie Inhibin B und Östradiol i.S. ($p < 0,01$; multivariate Analyse Cox-Modell). Die Parameter Autoimmunerkrankung, AMH i.S., bioptischer Nachweis von Follikeln und/oder genetische Veränderungen waren dagegen ohne prädiktiven Wert. Die Autoren entwickelten einen prädiktiven Score zum Abschätzen der vorübergehenden Spontanerholung der Ovarialfunktion, um die Frauen mit POF, deren Ovarialfunktion sich wahrscheinlich intermittierend erholt, leichter zu identifizieren. Der Score erlaubte eine Einteilung in 5 Gruppen mit zunehmender Wahrscheinlichkeit der vorübergehenden Rückkehr der Ovarialfunktion innerhalb der nächsten 48 Monate (Gruppe 1: 0 % bis Gruppe 5: 83 %).

Kommentar

Die Studie unterstreicht einmal mehr, dass der Begriff POF irreführend ist und der Begriff prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) der hormonellen Situation besser gerecht wird. POI stellt eine intermittierende und unvorhersehbare Ovarialfunk-

tionsfähigkeit dar und ist von der echten prämaturen Menopause bzw. POF zu unterscheiden. Erstaunlicherweise besitzen AMH i.S. und das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung keinen prädiktiven Wert in dieser Studie. Dies ist möglicherweise auf die geringe Anzahl von Frauen mit Autoimmunerkrankungen bzw. auf Datenlücken bei der Erfassung von AMH im untersuchten Kollektiv zurückzuführen. Eine Unterschätzung der Inzidenz der vorübergehenden Ovarialfunktion ist außerdem aufgrund des gemischt retro- und prospektiven Studienansatzes nicht auszuschließen. Der interessante Ansatz der Entwicklung eines prädiktiven Scores muss in größeren Studienkollektiven validiert werden. Hierzu wäre die Etablierung einer Datenbank von Frauen mit POF/POI sinnvoll.

Literatur:

Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. J Fam Plann Reprod Health Care 2011; 37: 35–42.

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



GYNIALES DUO BEI SCHEIDENTROCKENHEIT



Premeno Duo

Vaginalzäpfchen mit Hyaluron- & Milchsäure

- reguliert den Feuchtigkeitshaushalt der Vagina
- der natürliche pH-Wert zur Infektabwehr wird wieder hergestellt



NEU



Hyalofemme

Vaginalgel mit Hydeal-D: ein Derivat der Hyaluronsäure

- reguliert den Feuchtigkeitshaushalt der Vagina
- unterstützt den Heilungsprozess bei starker Atrophie



GYNIAL
www.gynial.com

MEDIZINPRODUKTE

Erhältlich in der Apotheke oder online auf www.gynial.com

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Follikelmessung im Ultraschall mit 2D- und 3D-Ultraschall

C. Brezinka

Eine ärztliche Stimulationsbehandlung mit Clomifen oder Low-dose-Gonadotropinen ohne exakte Ultraschallkontrolle von Follikelzahl- und -wachstum in den Tagen vor der erwarteten bzw. ausgelösten Ovulation ist unverantwortlich und kann – z. B. im Fall von Fünflingen – zu Klagen und Regressforderungen wegen nicht leitliniengemäßer Behandlung führen.

Die Bestimmung des Durchmessers der Follikel gehört zu den wichtigsten und auch ältesten Anwendungen des gynäkologischen Ultraschalls: Die ersten Fotos von präovulatorischen Follikeln wurden 1978 von Hackelöer und Robinson publiziert [1].

Heute ist die regelmäßige und genaue sonographische Bestimmung von Anzahl und Größe der Follikel aus der Reproduktionsmedizin nicht wegzudenken. Hier hat der 3D-Schall wesentliche Verbesserungen gebracht, doch selbst der eindrucksvollste und bunteste 3D-Schall hat immer nur dann eine solide Aussagekraft, wenn er auf Basis eines kundig durchgeführten 2D-Schalls entstanden ist.

■ Prozess der Follikelreifung

Der Prozess der Follikelreifung im Ovar ist sehr komplex: Der Weg vom Prä-Antralfollikel zum Antralfollikel dauert 70 Tage – ein Vorgang, der im Ultraschall nicht sichtbar ist. Nur ein geringer Anteil aller Follikel entwickelt sich zu gesunden Antralfollikeln. Wenn sie durch Flüssigkeitsansammlung in ihrem Inneren einen Durchmesser von 2 mm erreicht haben, werden sie auf FSH empfindlich und stellen den Pool dar, aus dem jener Follikel selektioniert wird, der im nächsten Zyklus ovulieren soll.

Die Selektion des dominanten Follikels erfolgt, wenn dieser 10 mm groß ist. Der Follikel zeigt seine „Dominanz“, indem er schneller weiterwächst als die übrigen Follikel, die im weiteren Verlauf des Zyklus sukzessive kleiner und atretisch werden. Ab einem Durchmesser von > 13 mm weist dieser Follikel auch andere histologische Charakteristika auf: Die Theka-Schicht wird dicker und besser durchblutet, auch die Granulosazellschicht wird dicker. Die „Sprungreife“ hat der dominante Follikel bei einer Größe von 16–29 mm erreicht [2].

■ Messung der Follikelgröße mit Ultraschall

Follikel in der Nähe der Zyklusmitte sind keine kreisrunden Kügelchen, bei denen eine schnelle diagonale Messung ausreicht, um ihre Größe verlässlich und reproduzierbar zu bestimmen. Follikel können viele Varianten von längs- und

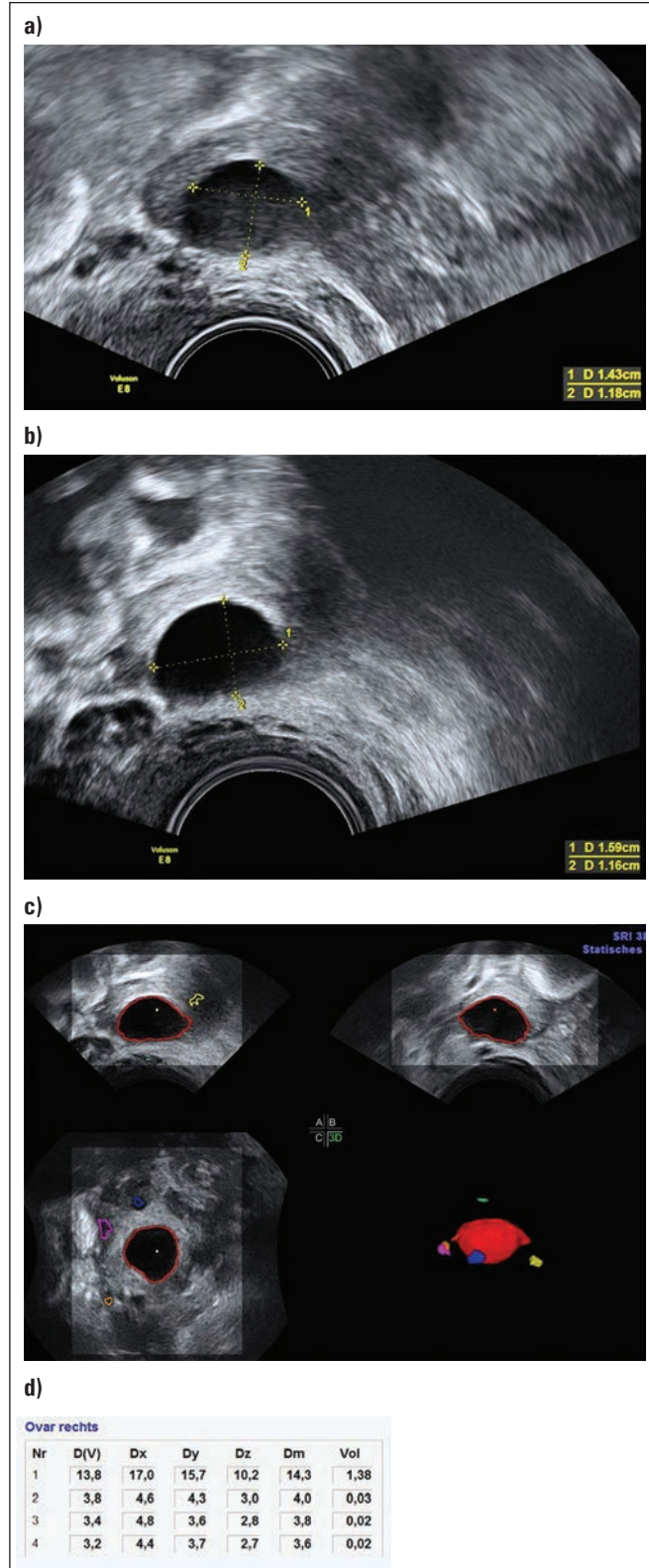


Abbildung 1: Derselbe Follikel mit verschiedenen Presets: (a) Im Preset „Penetration“ wirkt der Inhalt etwas diffus, (b) im Preset „Ovary“ zeigt sich eine klare Kontur, die (c) wiederum einen markanten Follikel im Sono-AVC ergibt. (d) Der Durchmesser beträgt knapp 14 mm, das Volumen 1,4 ml.

querovalen Formen haben; je mehr Follikel unter Stimulationsbehandlung am selben Ovar nebeneinander heranwachsen, umso weniger wird die Form des einzelnen Follikels der perfekten runden Kugel der Lehrbuchskizze entsprechen, da jeder einzelne von ihnen durch die Nachbar-Follikel in der Form verzogen wird.

Mit der Größeneinschätzung wird implizit eine Prognose über das Potenzial des gemessenen Follikels abgegeben:

- 1. Schritt: Durchmustern des Ovars und Einfrieren des Bildes in einer Ebene, in der der Follikel den größten Durchmesser hat und am ehesten kreisrund erscheint.
- 2. Schritt: Abgreifen von 2 Messstrecken in dieser Ebene; der Querbalken des Kreuzes des Mess-Kalipers sollte dem echodensen Rand des Follikels genau anliegen, die beiden Messstrecken sollten sich im rechten Winkel kreuzen.
- 3. Schritt: Langsame Drehung des Schallkopfes um 90°, wobei darauf zu achten ist, dass man auch bei dieser 3. Messung denselben Follikel misst. Auch in dieser Ebene wird der maximale Durchmesser gemessen, sodass man dann 3 Zahlen hat, z. B. 19 mm, 17 mm und 16 mm. Für den Alltagsgebrauch wird der Mittelwert aus diesen 3 Messungen eine relativ verlässliche und (durch einen selbst und einen anderen Ultraschaller) einigermaßen reproduzierbare Größe ergeben.

Ein großer Follikel von etwa 2 cm im Durchmesser am 12. Zyklustag ist bei Kinderwunsch ein gutes Zeichen und sollte – mit oder ohne Ovulationsauslösung – zu gezielter Kohabitation oder Insemination führen. Zwei, drei oder gar mehr gleich große Follikel > 16 mm sollten zu Kohabitationsverbot und eventuell weiteren Schutzmaßnahmen führen, um höhergradige Mehrlinge zu vermeiden. Das Paar muss von Beginn der Kinderwunschbehandlung an über das Mehrlingsrisiko aufgeklärt werden.

■ Zahl und Durchmesser der Follikel des stimulierten Ovars mit Sono-AVC automatisiert erfassen

Um die automatisierte Follikulometrie anzuwenden, wie sie z. B. in den Ultraschallgeräten der Firma GE-Kretz mit dem Modul „3D Sono-AVC“ geboten wird, muss zunächst eine genaue Einstellung des Ovars erfolgen, so als würde man eine konventionelle 2D-Messung durchführen.

- Preset: Man sollte das Preset wählen, mit welchem man auch im 2D-Schall die besten Ergebnisse bekommt: z. B. „Ovary“, wenn das Ovar sehr nahe dem Schallkopf liegt, oder „Penetration“, wenn es distal des Uterus liegt (Abb. 1).
- Gain, Speckle Reduction, Compound Resolution Imaging Filter, Crossbeam und Harmonics sollten entsprechend dem Preset eingestellt sein.
- Schallwinkel: Es empfiehlt sich ein „acquisition angle“ von 146°.
- Beginn der 3D-Untersuchung: Den zentralsten Punkt im Ovar lokalisieren und die Schallsonde still halten. So einstellen, dass das gesamte Ovar innerhalb der gelben „region-of-interest box“ zu liegen kommt
- Ablauf der 3D-Untersuchung: Ab dem Moment, in dem man die 3D-Akquisition begonnen hat, die Sonde ruhig halten

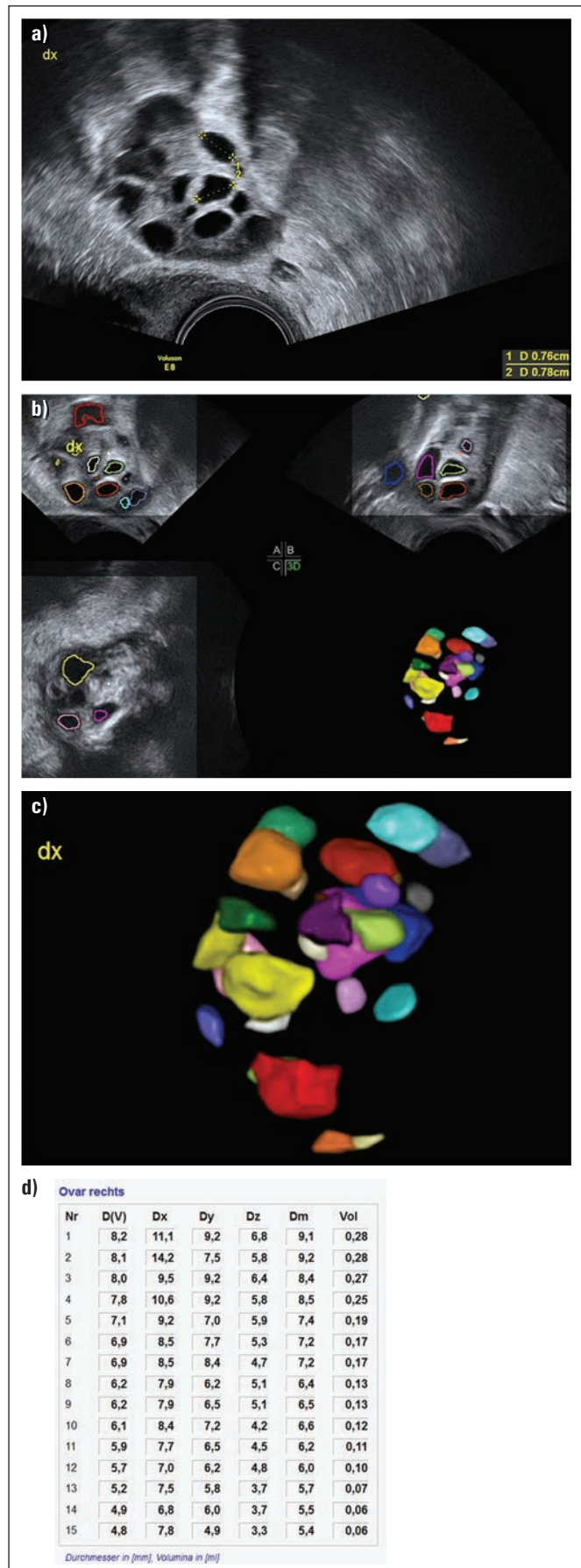


Abbildung 2: Befund bei polyzystischen Ovarien: (a) Zunächst werden 2 Follikel mit möglichst klar erkennbaren Konturen gemessen. (b) Bei der Aufnahme des Sono-AVC bleibt man mit den Augen genau am Monitor und bekommt so einen Eindruck der Ausdehnung des Ovars und der Anzahl der Follikel. (c) Mit der den Schirm füllenden Darstellung aller Follikel bekommt man ein eindrucksvolles buntes Bild. (d) Das System kann unbegrenzt viele flüssigkeitsgefüllte Strukturen messen.

und die Patientin bitten, sich möglichst ruhig zu verhalten. Die Dauer der Akquisition dauert ca. 5 Sekunden. In dieser Zeit sollte man mit den Augen konzentriert auf dem Monitor bleiben, da das Gerät einen gleichmäßigen Durchgang durch das Ovar macht und dabei auch Strukturen zeigt, die

man beim zuvor durchgeführten – meist sehr auf den einen Follikel gerichteten – Ultraschall noch gar nicht gesehen bzw. wahrgenommen hat.

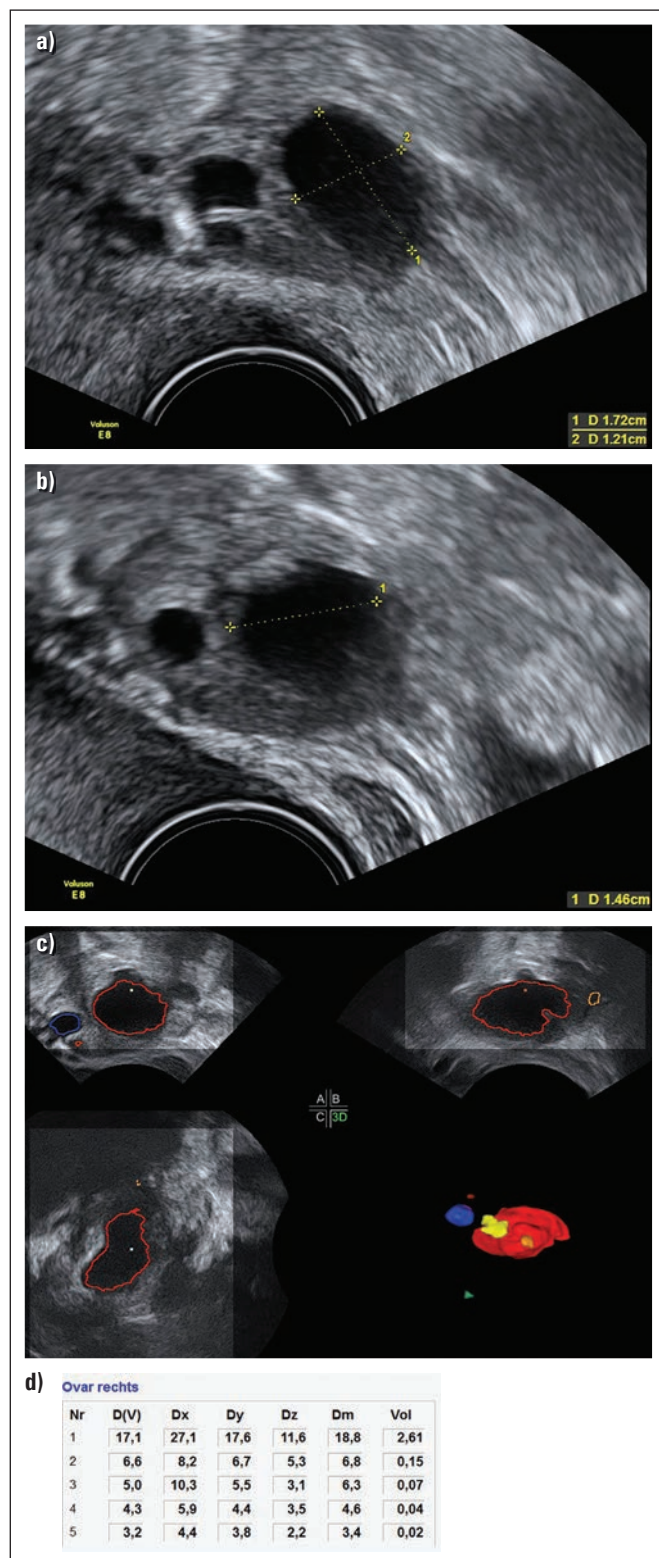


Abbildung 3: 11. Zyklustag bei Low-dose-Stimulation: (a) Zunächst wird der Follikel in der maximalen Größe dargestellt und gemessen, (b) in der Folge wird der Schallkopf 90° gedreht und eine weitere Messung durchgeführt. (c) Die Sono-AVC-Messung zeigt den größten Follikel in Rot an. (d) Die Messung zeigt zuerst den auf die elliptische Form des Follikels bezogenen Follikeldurchmesser D(V), dann die Messung in 3 Ebenen, wie sie das System vornimmt, und dann den Mittelwert aus Dx, Dy und Dz. Der letzte Wert gibt das errechnete Volumen in Millilitern an.

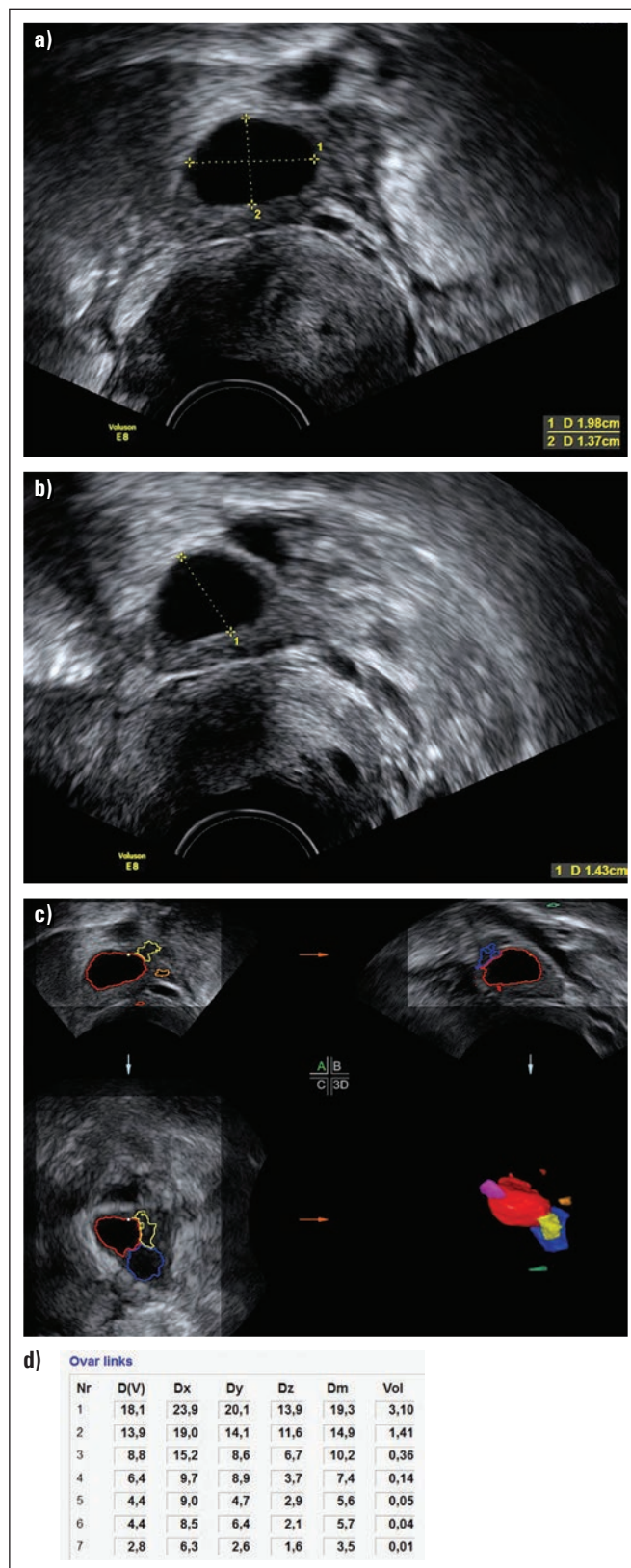


Abbildung 4: 14. Zyklustag bei Clomifen-Stimulation: (a) Zunächst wird der Follikel in der maximalen Größe dargestellt und gemessen, (b) in der Folge wird der Schallkopf 90° gedreht und eine weitere Messung durchgeführt. (c) Die Sono-AVC-Messung zeigt den größten Follikel in Rot an. (d) Die Messung zeigt zuerst den auf die elliptische Form des Follikels bezogenen Follikeldurchmesser D(V), dann die Messung in 3 Ebenen, wie sie das System vornimmt, und dann den Mittelwert aus Dx, Dy und Dz. Der letzte Wert gibt das errechnete Volumen in Millilitern an.

- Auswertung 3D-Schall: Im Sensorfeld ganz oben in der Mitte „Volumenanalyse“ drücken und dem jeweiligen Ovar zuordnen. Es erscheinen nun die Follikel als bunter Haufen (Abb. 2). Der größte gemessene Follikel ist immer rot, der zweitgrößte blau und der drittgrößte gelb. In einer Auswertungsliste erscheinen die Messungen, wobei „D(V)“ („diameter of volume“) – der Mittelwert aus 3 Messungen bezogen auf das Volumen, der „relaxed spherical diameter“ – als erstes steht. Danach stehen mit „Dx“, „Dy“ und „Dz“ die Messungen des Follikels in 3 Dimensionen, dann der Mittelwert aus diesen dreien („Dm“). Der letzte Wert („Vol“) gibt das errechnete Volumen in Millilitern an (Abb. 3, 4).
- „Sono AVC underestimates, humans overestimate“: Im Bereich der üblichen Follikelgröße sind die mit der Sono-AVC-Funktion gemessenen Follikel rund 1 mm kleiner als die mit der konventionellen Messung am 2D-Bild.

■ Was tun, wenn die Blase mitgemessen wurde?

Je ungenauer die Kontur des Ovars und der einzelnen Follikel ist, umso eher wird man bei Verwendung des Sono-AVC Artefakte bekommen [3]. Hierfür gibt es die „Edit“-Funktion, mit der man falsch als Follikel erkannte Strukturen wegklicken kann. Man fährt mit dem Trackball in diese Struktur und drückt die obere Trackballtaste. Dies hat aber nur Erfolg,

wenn man während der 5 Sekunden Bild-Akquisition mit den Augen genau am Monitor war und damit sofort erkennt, wenn eine völlig unplausible Struktur vom System als vermeintlich größter Follikel in Rot markiert wurde. Hat man diese Struktur weggeklickt, erscheint sofort die nunmehr größte flüssigkeitsgefüllte Struktur in Rot. Wenn man sich sicher ist, dass dies ein Follikel ist, behält man ihn, andernfalls wird auch diese Struktur weggeklickt (Abb. 5).

Schwieriger ist es, wenn das System einen Follikel „übersehen“ oder aus einem Follikel zwei gemacht hat. Hierfür gibt es im 4D-View-Programm die Funktion „Merge“, die im Post-Processing zur Anwendung kommt. Das Post-Processing findet mit dem Programm 4D-View auf einem separaten Computer statt.

■ Nicht nur Follikel bei der Stimulation, sondern auch PCO, Zysten, Corpus luteum, Frühschwangerschaft, Ovula Nabothii ...

Wann immer man mit dem Vaginalschall flüssigkeitsgefüllte Strukturen automatisiert darstellen und messen will, kann das Sono-AVC zum Einsatz kommen. Die Auswertung wird freilich vom System immer einem Ovar zugeordnet, d. h. man muss in einem allfälligen Befundtext darauf hinweisen, aber prinzipiell ist das System imstande, jede flüssigkeitsgefüllte Struktur mit > 2 mm Durchmesser zu messen. Gut geeignet

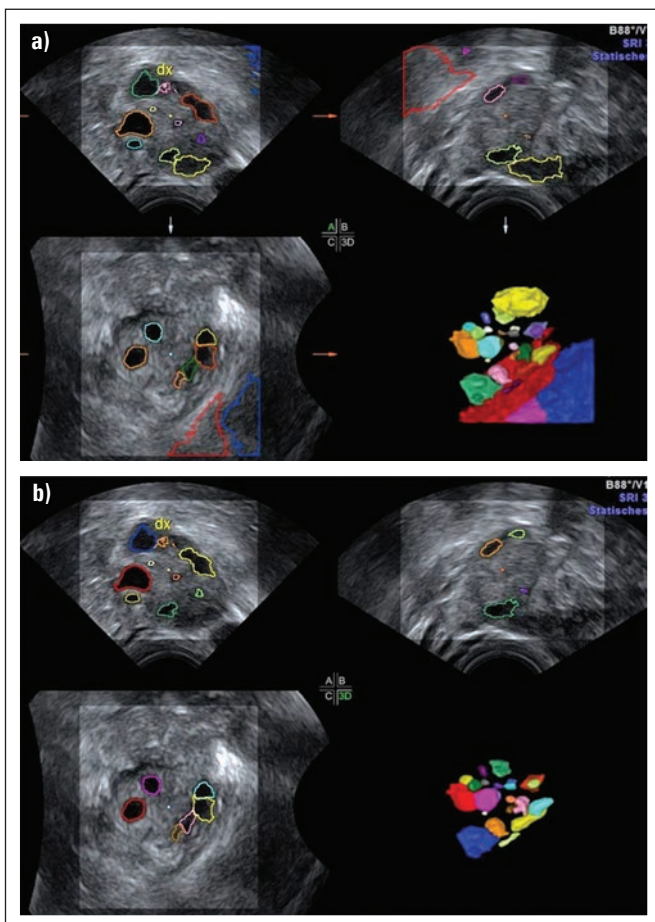


Abbildung 5: „Wegklicken“ falsch aufgenommener Strukturen: (a) Im 3D-Bild befinden sich unten rechts eine rote, eine blaue und eine lila Struktur, die sicher nicht dem Ovar zuzuordnen sind. (b) Nach vorheriger Markierung und Druck auf die obere Trackballtaste wird jede dieser Strukturen weggeklickt, woraufhin ein plausibles 3D-Bild entsteht. Die Farben sind nun anders vergeben.

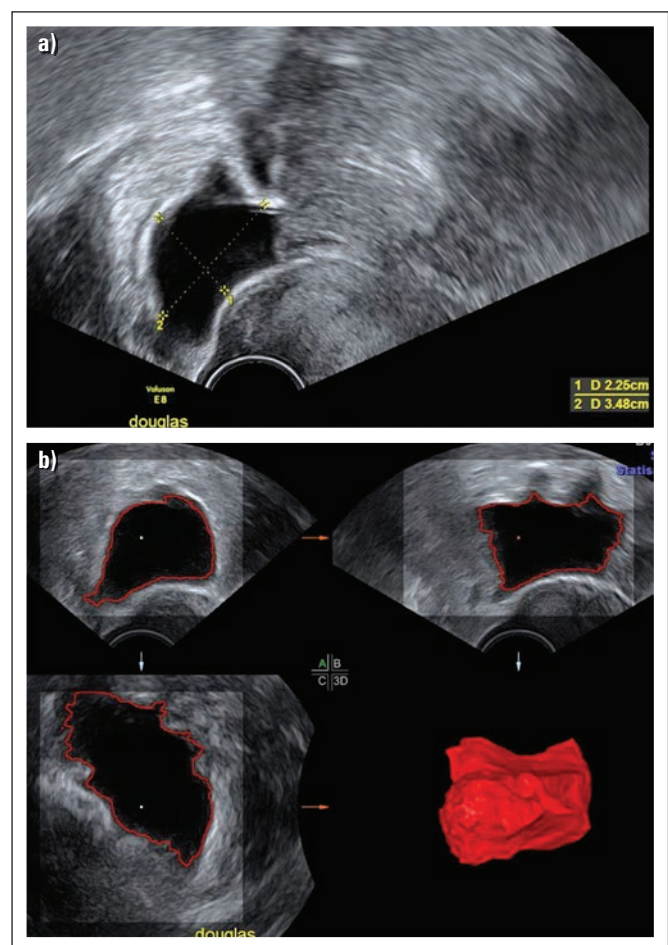


Abbildung 6: Volumenberechnung von (a) freier Flüssigkeit im Douglas'schen Raum mit (b) Sono-AVC: Das Volumen wurde auf 26 ml kalkuliert.

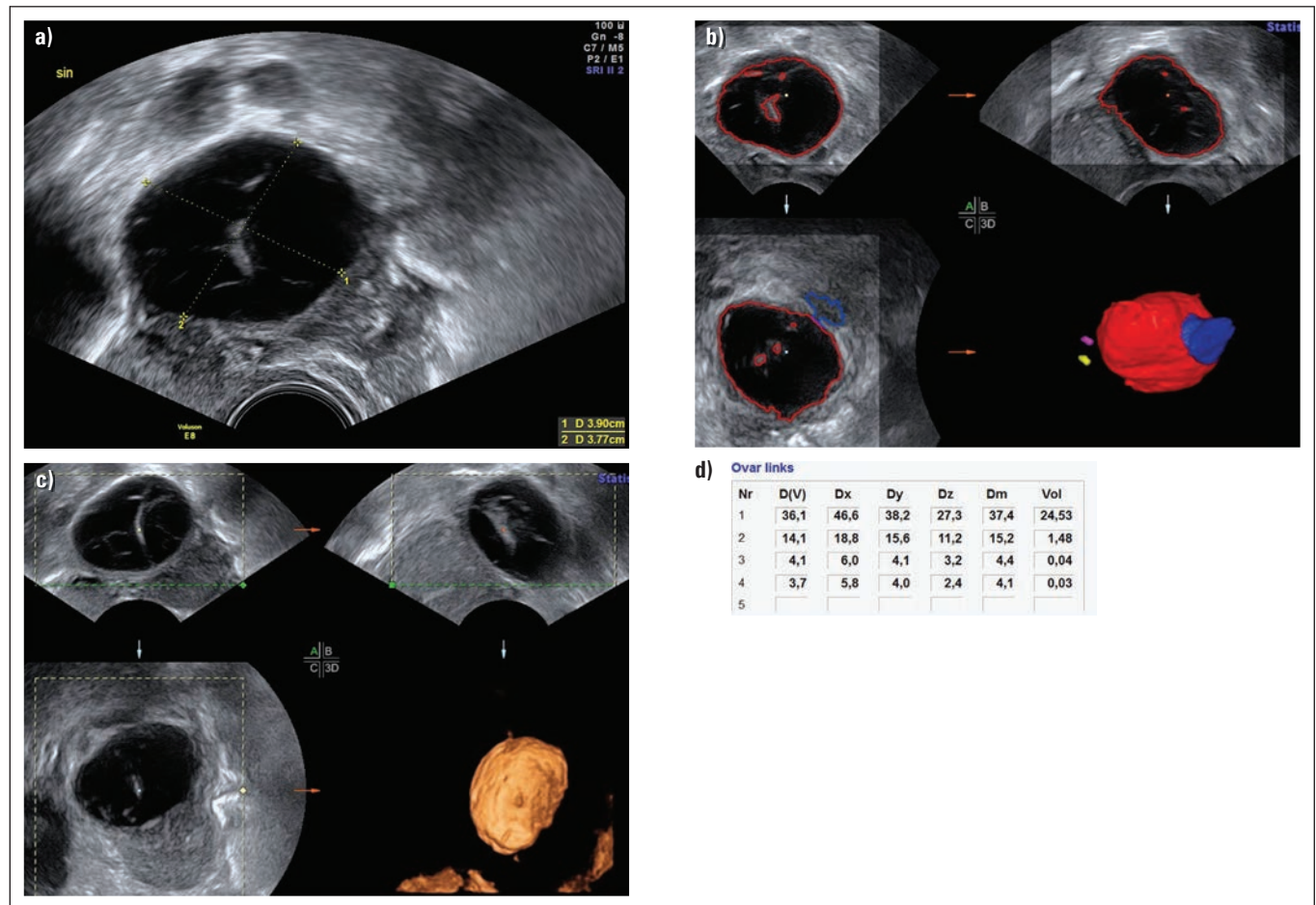


Abbildung 7: Befund bei eingebluteter Corpus-luteum-Zyste: **(a)** Zunächst wird die Zyste im größten Durchmesser gemessen. **(b)** Die echodensen eingebluteten Areale können bei Sono-AVC manchmal gewisse Unschärfen ergeben. **(c)** Im „Inverse Mode“ werden alle flüssigkeitsgefüllten Strukturen solide dargestellt und umgekehrt alle soliden Strukturen durchsichtig. **(d)** Die Zyste wird im Sono-AVC mit einem Volumen von knapp 25 ml berechnet.

ist es z. B. dazu, bei freier Flüssigkeit im Douglas'schen Raum deren Ausdehnung darzustellen und ihr Volumen zu berechnen (Abb. 6). Eine weitere Option ist der „Inverse Mode“, mit dem man Adnexzysten in 3D darstellen kann (Abb. 7).

Die verschiedenen Optionen des 3D-Schalls ersparen niemandem die Mühe und die viele Übung, die das Beherrschen des gynäkologischen Ultraschalls verlangt. Allerdings kann gerade das Sono-AVC den Untersuchungsablauf deutlich beschleunigen und dabei sehr verlässliche Messresultate bieten [4]. Wie sehr man diesen Messungen trauen kann, hängt in erster Linie davon ab, ob man während der Volumen-Akquisition das eigene ärztliche Hirn eingeschaltet hat!

Literatur:

1. Hackelöer BJ, Robinson HP. Ultraschall-darstellung des wachsenden Follikels und des Corpus Luteum im normalen physiologischen Zyklus. Geburtshilfe Frauenheilkd 1978; 38: 163–8.
2. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. Hum Reprod Update 2012; 18: 73–91.
3. Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Chamberlain S, et al. Automated measurements of follicle diameter: a chance to standardize? Fertil Steril 2009; 91 (4 Suppl): 1469–72.
4. Rodriguez A, Guillén JJ, López MJ, et al. Learning curves in 3-dimensional sonographic follicle monitoring during controlled ovarian stimulation. J Ultrasound Med 2014; 33: 649–55.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Brezinka
Universitätsklinik für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: christoph.brezinka@i-med.ac.at

Fallbericht: Präoperativer Einsatz von Ulipristalacetat vor Hysterektomie – Fallbeschreibung einer interessanten Kasuistik

O. Kandolf¹, K. Unterrieder¹, W. Schweiger²

Aus der ¹Gynäkologischen Abteilung und der ²Chirurgisch/Gefäßchirurgischen Abteilung, Privatklinik Villach

■ Einleitung

Ulipristalacetat (Esmya®) ist ein selektiver Progesteron-Rezeptor-Modulator. In der Behandlung von starken Blutungen durch symptomatische Uterusmyome wurde seine Wirksamkeit vor einer geplanten OP gegenüber Placebo im 3-monatigen Behandlungszyklus bestätigt (PEARL-I-Studie).

In der PEARL-II-Studie konnte Esmya® 5/10 mg, prospektiv randomisiert gegen Leuprorelinacetat (Enantone®-Gyn), gleiche Effektivität bei fehlenden GnRH-Analoga-typischen Hormonentzugserscheinungen beweisen.

Die PEARL-III- und PEARL-III-extended-Studie über 1–3 zusätzliche Behandlungszyklen à 3 Monate führte zur Zulassung von Esmya® für 3 Behandlungszyklen.

Primäres Ziel aller 3 Studien war die Amenorrhö, sekundäres Studienziel die Reduktion der myomassozierten Symptome und die Schrumpfung der 3 größten Myome.

Basierend auf diesen Studiendaten erfolgte die Therapieplanung bei unserer Patientin. Bei Uterus myomatosus permagnus lag eine Beckenvenenthrombose links vor. Die retroperitoneale Lage der Myome, welche sich erst intraoperativ darstellte, erklärt den Kausalzusammenhang. Die zu wählende Therapie-strategie stand im Spannungsfeld zwischen Antikoagulation und uteriner Blutung.

■ Kasuistik

Eine prämenopausale Patientin wird mit einer akuten Becken-Beinvenenthrombose links stationär aufgenommen. Es besteht eine akute Beinschwellung mit ausgeprägter Umfangsdifferenz und starken Schmerzen. Bei Zustand nach Myomenuk-lektion 2002 wird bei der gynäkologischen Untersuchung ein Uterus myomatosus diagnostiziert, der im Liegen bis unter den linken Rippenbogen reicht. In der Computertomographie besteht neben dem riesigen Unter-Mittelbauchtumor eine voll-ständige Thrombose der Vena iliaca externa-communis links bis in die inferiore Vena cava (Abb. 1, 2).

Im interdisziplinären gefäßchirurgisch-gynäkologischen Kon-sil wird von einem akuten Eingriff Abstand genommen. Dieser würde eine Hysterektomie mit gefäßchirurgischer Intervention (Thrombektomie und Legen eines Cavaschirms) beinhalten. In der gefäßchirurgischen Literatur wird die chirurgische In-tervention sehr restriktiv behandelt. Sie sollte Einzelfällen mit drohender Pulmonalembolie und der Phlegmasia cerulea do-

lens mit drohendem Beinverlust vorbehalten bleiben. Hohe Mortalitätsraten mit bis zu 25 % werden beschrieben.

Aus diesem Grund wird von uns ein primär konservatives Vor-gehen gewählt. Die Patientin wird für ein halbes Jahr marcouma-risiert und erhält Esmya® 5 mg/die zur Blutungsprophylaxe.

■ Ergebnis

Unter dieser Therapie nimmt der Beinumfang sukzessive ab, die Patientin ist ab dem 7. Tag amenor-rhoisch. Nach voll-ständiger Organisa-tion des Thrombus und Rekanalisation der linken Beckenve-ne (Abb. 3) erfolgt der operative Ein-griff unter niedermo-lekularem Heparin (2× 60 mg Lovenox). Hierbei zeigt sich der große Uterus myo-matosus vollständig retroperitoneal gelegen. Das Sigma, der gesamte linke Kolon-

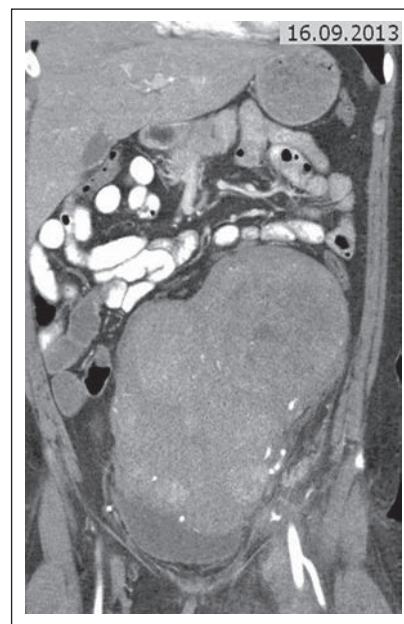


Abbildung 1: CT-Bild bei der Aufnahme.

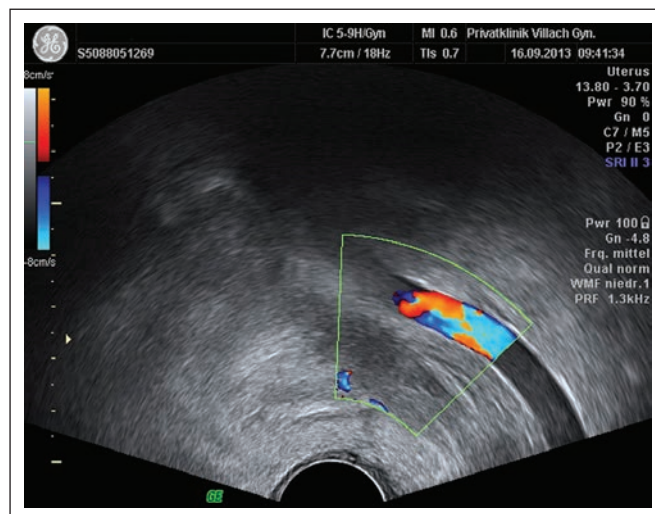


Abbildung 2: Vaginalsonographie li. Beckenwand: A. iliaca li. mit thrombosierter Vene bei der Aufnahme.

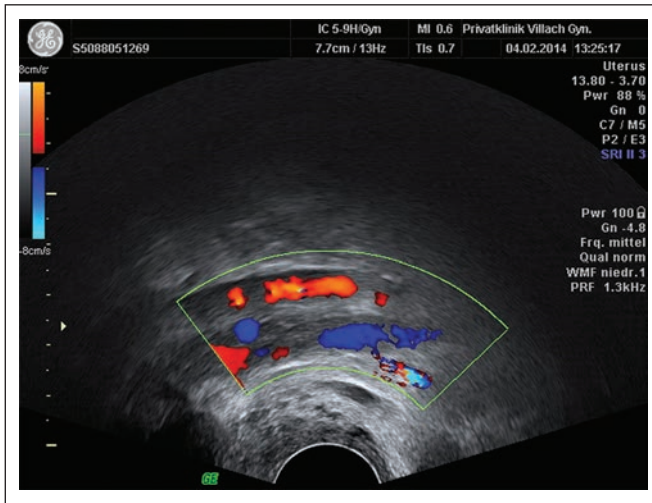


Abbildung 3: Vaginalsonographie li. Beckenwand: A. iliaca mit rekanalisierter Vene nach 6 Monaten.

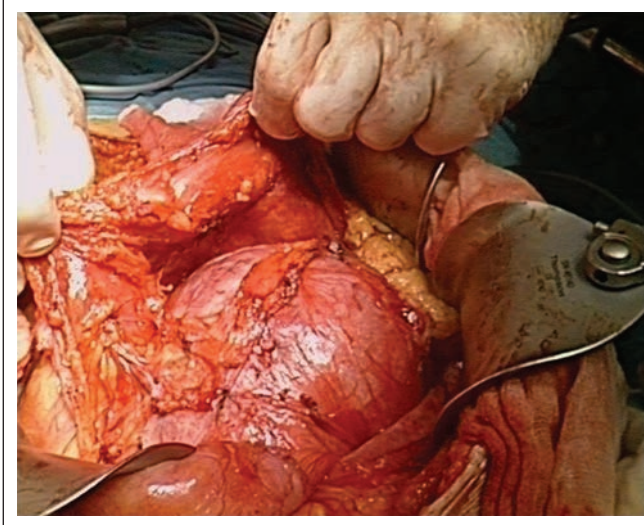


Abbildung 4: Ausgangssitus: retroperitoneal gelegener Uterus.

rahmen und das Dünndarmmesenterium sind gegen die ventrale Bauchdecke verdrängt. Erst nach deren Mobilisation und nach ausgedehnter retroperitonealer Präparation kann die Hysterektomie erfolgen (Abb. 4, 5).

■ Schlussfolgerung

Die Koinzidenz eines Uterus myomatosus permagnus mit einer Beckenvenenthrombose stellt ein seltenes Ereignis dar. Der intraperitoneal gelegene Uterus übt durch seine Mobilität

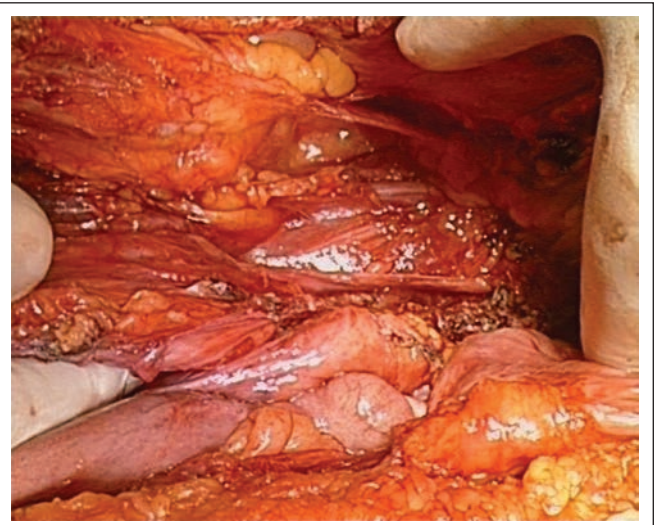


Abbildung 5: Endsitus mit li. Harnleiter und li. Niere nach Mobilisation von Colon descendens und Sigma.

selten einen kontinuierlichen Druck auf das retroperitoneale Venensystem aus.

Die primär retroperitoneale Lage, die wohl aus einem intraligamentären Myom hervorging, erklärt die Entstehung der Beckenvenenthrombose durch Dauerkompression.

Durch moderne Therapiekombinationen (Marcoumar + Ulipristalacetat) konnte ein sicheres, zweizeitiges Therapiekonzept gewählt werden. Eine akute gefäßchirurgische Intervention mit deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität konnte so vermieden werden.

Weiterführende Literatur:

Blättler W, Heller G, Largiadèr J, et al. Combined regional thrombolysis and surgical thrombectomy for treatment of iliofemoral vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2004; 40: 620–5.

Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, et al. Selective progesterone receptor modulator and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 293–307.

Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients

with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409–15.

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

Eklof B, Arfvidsson B, Kistner RL, et al. Indications for surgical treatment of iliofemoral vein thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 471–82.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. Othmar Kandolf

Gynäkologische Abteilung

Privatklinik Villach

A-9500 Villach, Dr.-Walter-Hochsteiner-Straße 4

E-Mail: othmar.kandolf@privatklinik-villach.at

Aktuelles: Verhütung ohne Hormone – Vom Gräfenberg-Ring zum Intrauterinball

C. Macho

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde versucht, Intrauterinsysteme (IUS) zur Verhütung unerwünschter Schwangerschaften zu verwenden. Vor allem der deutsche Gynäkologe Ernst Gräfenberg (1881–1957) hatte mit einem Ring aus Seide, der später mit einem Silberdraht umwickelt wurde, erste Erfolge. Dass der hohe Kupferanteil des verwendeten Silberdrahtes für die signifikant besseren Ergebnisse verantwortlich war, wurde allerdings erst knapp 40 Jahre später bekannt.

Im Gegensatz zu zahlreichen anderen IUS zeichnete sich der Gräfenberg-Ring (Abb. 1) [1] durch die geringe Rate an entzündlichen Komplikationen aus. Dennoch erfuhr Gräfenbergs Erfindung erst 1959, 2 Jahre nach seinem Tod, allgemeine Anerkennung.

Lazar C. Margulies (1895–1982) entwickelte 1958 in New York ein Pessar aus einem thermoplastischen Polymer, der aufgrund seiner Form die noch heute umgangssprachlich übliche Bezeichnung „Spirale“ prägte (Abb. 2).

Seit Anfang der 1970er-Jahre – damals wurde man sich der kontraceptiven Wirkung von Kupferionen im Cavum uteri bewusst – wurden zahlreiche Kunststoffgebilde unterschiedlichster Form entwickelt, mit deren Hilfe ein Kupferdraht in das Cavum appliziert und nach anfänglich 2, mittlerweile meist 5 Jahren wieder entfernt wird.

Die kontraceptive Zuverlässigkeit dieser Methode ist hoch und der Pearl-Index kann sich mit dem der hormonellen Ovulationshemmer durchaus messen [2, 3].

Allerdings traten mit der Spirale Nebenwirkungen wie Dysmenorrhöen, Menorrhagien und Hypermenorrhöen auf. Die Irritation durch den für viele Uteri zu großen Fremdkörper schränkte die Verwendbarkeit stark ein, vor allem nulliparen Frauen konnte die Spirale nur mit großem Vorbehalt empfohlen werden.

Einer der ersten, der erfolgreich nach einer Lösung für dieses Problem suchte, war der belgische Gynäkologe Dirk Willemersch. Er entwickelte mit der im Uterus fixierten Kupferkette „GyneFix“ (Abb. 3) das erste „frameless IUD“ und

konnte damit nulli- und multiparen Frauen eine gut verträgliche, hormonfreie Verhütung mittels Kupferionen anbieten [4].

Aber die Suche nach der idealen Form (rund und hochelastisch), die Endometrium und Myometrium kaum mehr irritiert und auch möglichst schmerzarm gesetzt und entfernt werden kann, ging weiter, bis der israelische Gynäkologe Ilan Baram die Idee hatte, als Trägermaterial für das Kupfer einen Draht aus der Nickel-Titan-Legierung Nitinol zu verwenden und den Intrauterinball (IUB; Abb. 4) zu entwickeln.

Nitinol hat ein Formgedächtnis, d. h. der Draht nimmt in entspanntem Zustand bei Raum- bzw. Körpertemperatur eine vorgegebene Form an. Diese Eigenschaft macht sich die Gefäßchirurgie seit Langem beim Implantieren von Stents zunutze.

Der für den IUB verwendete Nitinoldraht ist oberflächlich mit einem weißen Polymer überzogen, um ihn besser sichtbar zu machen. Auf den Draht sind 17 Kupferkügelchen mit einer Gesamtoberfläche von 300 mm² aufgefädelt. Die Kugel an der Spitze sitzt wie eine Kappe auf dem Ende des Nitinoldrahts und macht ihn so atraumatisch. Die unterste Kugel ist ebenfalls fest mit dem Draht verbunden, alle anderen sind frei beweglich.

Vor dem Einsetzen befindet sich der IUB in einer nur 3,2 mm durchmessenden Einführungshülse, die sich auch bei nulliparen Patientinnen meist ohne Lokalanästhesie schmerzarm durch den Zervikalkanal einführen lässt.

Sobald man die Hülse korrekt platziert hat und den IUB mit dem Stab herausschiebt, dreht sich der Draht um 180° vom Fundus weg. Hat der IUB das Röhrchen verlassen, formt er – wie in Abbildung 4 ersichtlich – ein 3-dimensionales sphärisches Gebilde mit einem Durchmesser von etwa 12 mm. Das ist um die Hälfte bis zwei Drittel weniger als bei herkömmlichen IUS.

Zum Entfernen des IUB befindet sich an dessen Ende ein doppelter monofiler Nylonrückholfaden.



Abbildung 1: Gräfenberg-Ring. © Dr. Christian Fiala/Museum für Verhütung und Schwangerschaftsabbruch.



Abbildung 2: Margulies-Spirale. © Dr. Christian Fiala/Museum für Verhütung und Schwangerschaftsabbruch.

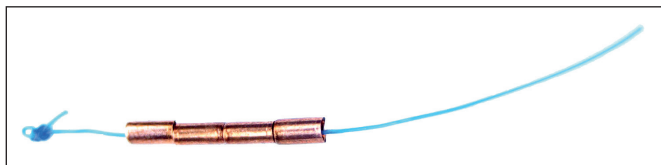


Abbildung 3: GyneFix. © Gynial GmbH.

Die Vorteile gegenüber anderen Systemen sind:

- Einfache Insertion.
- Kaum Perforationsgefahr beim Setzen.
- Durch die sphärische Form ist eine falsche Platzierung im Cavum praktisch unmöglich.
- Weniger Irritation des Endometriums durch die geringe Größe, die Elastizität und das Fehlen von Ecken und Kanten.

Im Rahmen einer ersten Anwendungsstudie in Ungarn [5] wurde 15 Frauen im Alter von 25–42 Jahren, die in einer festen Partnerschaft lebten und zu Studienbeginn keinen Kinderwunsch hatten, für ein Jahr ein IUB eingesetzt und nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten wurde ein Follow-up durchgeführt.

Eine Teilnehmerin musste wegen heftiger Menometrorrhagien, bedingt durch eine vom IUB unabhängige Endometriumhyperplasie, nach 119 Tagen abbrechen, bei den anderen 14 kam es weder zu einer Perforation noch zu einer Expulsion oder einer Schwangerschaft.

Drei Frauen berichteten über Bauchbeschwerden nach 1 und nach 12 Monaten, über Unterbauchschmerzen klagten nach 1 Monat eine Frau und nach 3 und 12 Monaten je 2 Frauen.

10 Frauen berichteten nach 1 Monat über eine Veränderung ihrer Regelblutung, nach 12 Monaten waren es noch 6. Die Blutungsstärke reduzierte sich von Monat 1–9, um dann noch einmal anzusteigen, blieb aber geringer als nach dem 1. Monat.

Die Veränderungen der Hämoglobinwerte und der Endometriumdicke waren nicht signifikant. Der Schmerz beim Entfernen wurde auf einer Skala von 1–5 im Durchschnitt mit 1,43, die durchschnittliche Zufriedenheit nach 12 Monaten mit 1,21 angegeben (12× Note 1 und je 1× 2 und 3). Der durchführende Gynäkologe empfand das Einsetzen in allen 15 Fällen als einfach und benötigte dafür vom Hereinkommen bis zum Verlassen des Behandlungsraums zwischen 12 und 25 Minuten.

Eine prospektive, randomisierte Blindstudie mit 220 teilnehmenden Frauen in Ländern der EU hat bereits begonnen. Es werden in dieser Studie die Ergebnisse des IUB im Vergleich mit einem herkömmlichen Kupfer-T bezüglich Schwangerschaftsrate, Perforationen, Expulsionen, korrektem Sitz, Veränderungen des Endometriums und Komplikationen wie Infektionen, Anämie und vorzeitige Entfernung erhoben.

Aus meiner eigenen praktischen Erfahrung darf ich noch hinzufügen, dass der IUB, der in der EU als Medizinprodukt zugelassen ist, großes Interesse bei meinen Patientinnen hervorruft und nach ausführlicher Aufklärung, vor allem betreffend die noch allzu geringe klinische Erfahrung, auch bereits zum Einsatz kommt.

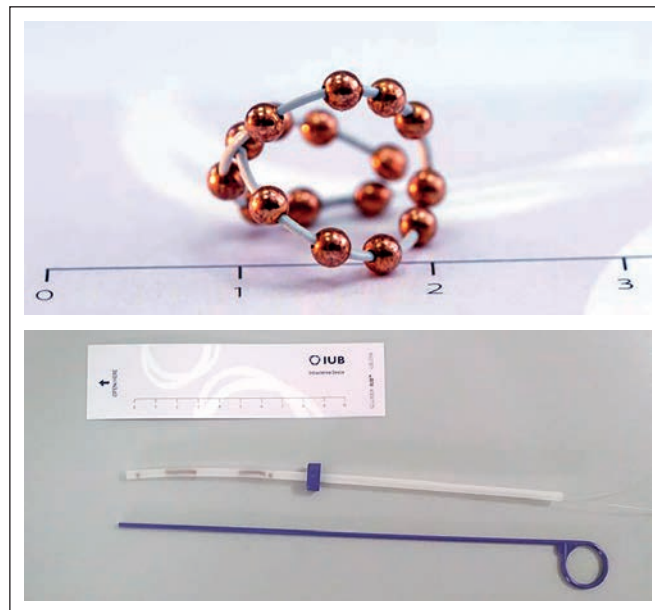


Abbildung 4: Intrauterinball (IUB). © Ocon Medical Ltd.

Die Handhabung ist verglichen mit anderen IUS wirklich einfach und wird auch als deutlich weniger unangenehm empfunden. Über Komplikationen oder Unverträglichkeiten kann ich bis jetzt nichts berichten.

Zu den möglichen Kontraindikationen, die dieselben wie bei allen anderen IUS sind, ist nur hinzuzufügen, dass eine Nickelallergie kein Grund ist, auf den IUB zu verzichten, weil die Menge der aus dem Nitinol freigesetzten Nickelionen vernachlässigbar ist, zusätzlich ist das Nitinol mit einem Polymer umhüllt.

Der Wunsch nach sicherer, gut verträglicher und hormonfreier Verhütung wächst sicher nicht nur in meiner Praxis. Immer mehr jüngere Patientinnen, die noch lange vor einer Familiengründung stehen, wollen keine Pille mehr nehmen oder gar nicht erst damit beginnen.

Mit dem IUB eröffnet sich für uns Frauenärzte eine neue Möglichkeit, unsere Patientinnen in ihrem Wunsch nach Autonomie in der Lebensgestaltung zu unterstützen.

In Österreich ist der Intrauterinball über die Firma Gynial erhältlich.

Literatur:

1. Oppenheimer W. Prevention of pregnancy by the Graefenberg ring method; a re-evaluation after 28 years' experience. Am J Obstet Gynecol 1959; 78: 446–54.
2. Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al (eds). Contraceptive technology: nineteenth revised edition. Ardent Media, New York NY, 2007; 747–826.
3. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. WHO, Geneva, 2009. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/ [gesehen: 01.10.2014].
4. D. Wildemeersch, A. Pett, S. Jandi, et al. Neue Technologie für intrauterine Verhütung und Behandlung erwachsener, nulli- und multiparer Frauen: Welches intrauterine System ist geeignet? J Gynäkol Endokrinol 2010 (Schweiz); 13 (2): 38–44.
5. Baram I, Weinstein A, Trussell J. The IUB, a newly invented IUD: a brief report. Contraception 2014; 89: 139–41.

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Macho

A-1130 Wien, Hietzinger Hauptstraße 85

E-Mail: ordination@frauenarzt-dr-macho.at

Korrigenda

Nach Redaktionsschluss hat sich in meiner Praxis herausgestellt, dass der IUB offensichtlich vor allem bei nulliparen Patientinnen im Widerspruch zu bisher vorliegenden Daten deutlich häufiger ausgestoßen wird als andere Intrauterinsysteme wie GyneFix oder Mini-IUD. In meiner Praxis hatten derzeit 4 von 16 Patientinnen eine Expulsion.

Die weitere Entwicklung vor allem in Hinblick auf die Expulsionen muss genau beobachtet werden.

Weitere Studienergebnisse bzw. rezente und stetig aktualisierte Fallzahlen für Österreich finden Sie demnächst unter: <http://www.kup.at/journals/gynaekologie/index.html>

Dr. Christian Macho

Buchbesprechung

■ Hormone. Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde

A. Römmler. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2014. 1. Aufl., 296 s., 23 Abb., broschiert. ISBN 978-3-13-167291-9, EUR [A] 41,20.

Der international bekannte und anerkannte Frauenarzt, Endokrinologe und vor allem Anti-Aging-Spezialist hat mit fünf Koautoren einen sehr klar strukturierten Leitfaden über Hormone und Hormontherapien, speziell die Anti-Aging-Medizin betreffend, herausgegeben. Als Gründungsmitglied und späterer Präsident der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging-Medizin bringt er seine jahrzehntelange Erfahrung auf diesem Spezialgebiet ein und setzt sich zu Beginn seines Buches mit der Anti-Aging-Medizin für alle interessierten Kollegen in sehr klarer und verständlicher Form auseinander. In den anschließenden Kapiteln „Androgene und anabole Hormondefizite“, „Östrogene und Gestagene“ und „Tryptophan-Serotonin-Melatonin-System“ geht er ausführlich auf diese einzelnen Hormonsysteme, deren Defizite sowie mögliche Substitutionen mit Vor- und Nachteilen ein und gibt immer

wieder gute Tipps für die Praxis, die vielleicht nicht jedem bekannt sind.

Im letzten Kapitel „Sonderthemen“ setzen sich vier der Koautoren mit speziellen Thematiken im Bereich der Anti-Aging-Medizin – wie Chronobiologie der Hormone, Orthomolekulare Medizin und Hormonsubstitution, Testosteronbehandlung beim Mann und Hormonstatus im Alter, Kasuistiken zur Interpretation von Laborwerten – auseinander.

Das Buch ist sehr gut und klar geschrieben, zeigt die große fachliche Kompetenz des Autors, aber auch der Koautoren, und kann sicherlich in vielen Fällen eine sinnvolle Ergänzung bzw. Hilfestellung im Sinne eines Leitfadens für die Anti-Aging-Sprechstunde sein. Es setzt jedoch bereits einige Kenntnisse über Hormone und deren Anwendung voraus. Dieses Buch ist nicht nur für den Anti-Aging-Spezialisten geschrieben, sondern kann allen, vor allem endokrinologisch interessierten Kollegen, bestens empfohlen werden.

Franz Fischl

47. FORTBILDUNGSTAGUNG FÜR GYNÄKOLOGIE & GEBURTSHILFE OBERGURGL, 1. BIS 6. FEBRUAR 2015



VORTRÄGE

- DYSPLASIE
- SENOLOGIE
- ONKOLOGIE
- GEBURTSHILFE
- ULTRASCHALL
- UROGYNÄKOLOGIE
- INFEKTILOGIE
- PRÄ- & PERINATAL-MEDIZIN

HANDS-ON-WORKSHOPS

POSTERPREIS – CALL FOR ABSTRACTS
DEADLINE 16. DEZEMBER 2014

DEGUM-ZERTIFIZIERTER
MAMMA-SONOGRAPHIE-KURS
AG CPC-ZERTIFIZIERTER KOLPOSKOPIE-KURS

VERANSTALTER

Univ. Prof. Dr. Günther Häusler
Prof. Dr. med. Clemens Tempfer, MBA

KONGRESS-SEKRETARIAT CONVENTIVE OG

Leopold Gatringer-Straße 7/10, 2345 Brunn am Gebirge,
Österreich
Tel: +43-(0)2236 38 27 32, Fax: +43-(0)274 222 210 015
kongress@gynobergurgl.at

www.gynobergurgl.at

Atopobium vaginae – ein „neues“ Bakterium in der Gynäkologie

Allgemeines

Mit *Atopobium vaginae* hat sich ein relativ neu beschriebenes Bakterium als möglicher Auslöser einer Bakteriellen Vaginose (BV) offenbart. *Atopobium vaginae* wurde lange Zeit nicht erkannt, da es morphologisch den Laktobazillen ähnlich ist und genau wie diese auch Milch- und Essigsäure bildet. Das strikt anaerobe, gram-positive Bakterium ist sehr schwer zu kultivieren und konnte erstmals 1999 bei gesunden Frauen mittels der damals neuen Nachweismethode Polymerase-Kettenreaktion (PCR) identifiziert werden [1, 2]. Zu der Familie der Coriobacteriaceae gehörend, umfasst *Atopobium* folgende Stämme: *A. minutum*, *A. parvulum*, *A. rimae* und eben *A. vaginae* (Abb. 1) [1]. Mittlerweile muss davon ausgegangen werden, dass *A. vaginae* bei einer BV ein häufig aufzufindendes Bakterium ist und mitunter auch als ein Leitkeim fungieren könnte [1–3].

Wichtiger Erreger einer BV

Die bakterielle Flora der Vagina im Allgemeinen und bei einer Bakteriellen Vaginose im Speziellen ist äußerst komplex. Das im Jahr 2003 erstmals als Erreger aus einem Tuboovarialabszess isolierte Bakterium [4] ist nicht nur in der Vaginalflora gesunder Frauen häufig vorzufinden (8–25 %) [2–5], sondern in 50–96 % der Fälle auch in vaginalen Biofilmen [2, 5–7]. Hohe Konzentrationen an *A. vaginalis* ($\geq 10^6/\text{ml}$) gemeinsam mit *G. vaginalis* sind demnach für eine BV nicht nur spezifisch [2, 5, 7–9],

sondern auch mit dem Risiko einer Frühgeburt signifikant assoziiert [10]. Doch auch für eine therapieresistente bzw. eine immer wiederkehrende BV kann das Vorhandensein von *A. vaginae* im vaginalen Biofilm verantwortlich sein [3, 11]. Nach Swidsinski et al. [11] spielt der Biofilm sogar eine primäre Rolle in der Entstehung und in der Rückfallrate einer BV – bei 90 % der Frauen mit einer BV konnte ein Biofilm gefunden werden. Demgegenüber waren es bei gesunden Frauen lediglich 10 % [11].

Therapie von *Atopobium vaginae*

Nachdem die ersten klinischen Isolate von *Atopobium* eine hohe Resistenz gegenüber Metronidazol gezeigt hatten, zeigten weitere Resistenztests eine große Spannweite der Minimum Inhibition Concentration (MIC) mit Werten von 2 µg/ml (sensitiv) bis > 256 µg/ml (resistent). Die Gruppe um Ferris et al. [2] stellte fest, dass über die Hälfte der getesteten Isolate gegenüber Metronidazol resistent war [2]. Ferner fand man heraus, dass jene Patientinnen, die durch eine Metronidazoltherapie gesunden, ein großes Reservoir an *A. vaginae* (in Gesellschaft mit *G. vaginalis*) im persistierenden Biofilm beherbergten [12].

Anders sieht die Empfindlichkeit von *A. vaginae* gegenüber Dequaliniumchlorid (DQC) aus. In der neuesten *In-vitro*-Untersuchung von Dos Santos et al. [13] waren alle getesteten *Atopobium*-Stämme hoch sensitiv auf DQC [3]. Hierbei wurde nicht nur das Bakterienwachstum gehemmt, sondern es zeigte sich auch

die bakterizide Wirkung von DQC. Eine mögliche Erklärung für diese sehr vielversprechende Wirkung, wie auch das Nicht-Vorhandensein von Resistenzen DQC-empfindlicher Mikroorganismen, könnte in der Wirkweise dieses Agens liegen. Das bakterizide Metronidazol mit nur einem Angriffspunkt führt zu DNA-Brüchen, wohingegen DQC drei Angriffspunkte besitzt (Abb. 2). Erster Angriffspunkt ist die Zellmembran, wo es zur Störung der Zellpermeabilität kommt. Im Zellinnern angelangt, führt DQC zu einer Denaturierung von Proteinen und der Syntheseunterbrechung in den Ribosomen. Als letzter Mechanismus kommt es zur Ausfällung von Nukleinsäuren, was im Ganzen zum Verlust der Enzymaktivität führt [14]. DQC wirkt somit nicht nur bakterio-statisch, sondern auch bakterizid [13].

Zusammenfassung

Atopobium vaginae ist ein Leitkeim der Bakteriellen Vaginose und bei schwangeren Frauen mit einer BV stellt es somit (zusammen mit *Gardnerella*) ein Risiko für eine Frühgeburt dar. In einigen *In-vitro*-Studien erwies sich über die Hälfte der getesteten *Atopobium*-Stämme als resistent gegenüber Metronidazol. Gegenüber Dequaliniumchlorid zeigen *Atopobium*-Stämme jedoch eine sehr hohe Sensitivität. Somit ist Dequaliniumchlorid durch seine hohe Wirksamkeit gegen *Atopobium vaginae*, wie auch gegen *Gardnerella vaginalis*, und aufgrund der optimalen Resistenzlage eine sehr gute Therapiealternative bei einer klinisch relevanten Bakteriellen Vaginose. Es ist bei schwangeren Frauen

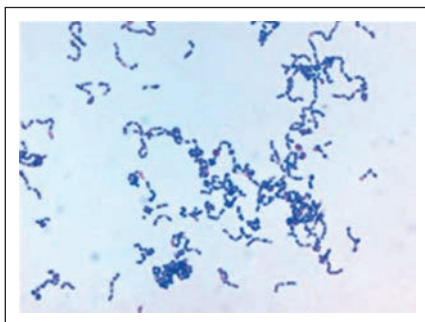


Abbildung 1: Vaginae-Kultur, gram-Färbung, 100-fache Vergrößerung. © Prof. M. Vaneechoutte, Niederlande.

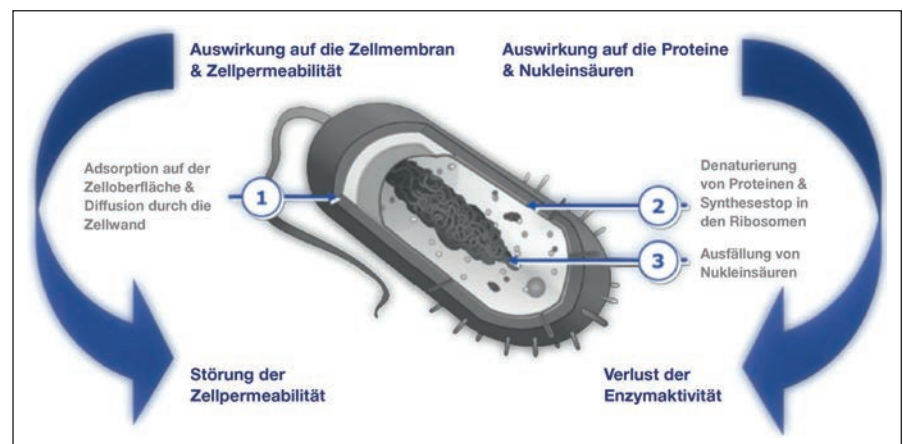


Abbildung 2: Wirkweise von Dequaliniumchlorid. © Medinova AG, Schweiz.

während aller Phasen der Schwangerschaft anwendbar [15].

Literatur:

- Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjöden B, et al. Characterization of a novel Atopobium isolate from the human vagina: description of Atopobium vaginae sp. nov. Int J Syst Bacteriol 1999; 49: 1573–6.
- Ferris MJ, Masztal A, Aldrige KE, et al. Association of Atopobium vaginae, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. BMC Infect Dis 2004; 4: 5.
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG 2011; 118: 533–49.
- Geissdörfer W, Böhmer C, Pelz K, et al. Tuboovarian abscess caused by Atopobium vaginae following oocyte recovery. J Clin Microbiol 2003; 41: 2788–90.
- Fredricks DN, Fiedler TL, Marazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. New Engl J Med 2005; 353: 1899–911.
- Burton JP, Devillard E, Cadieux PA, et al. Detection of Atopobium vaginae in postmenopausal women by cultivation-independent methods warrants further investigation. J Clin Microbiol 2004; 42: 1829–31.
- De Backer E, Verhelst R, Verstraeten H, et al. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal Lactobacillus species, Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae indicates an inverse relationship between L. gasseri and L. iners. BMC Microbiol 2007; 7: 115.
- Marconi C, Cruciana F, Vitali B, et al. Correlation of Atopobium vaginae amount with bacterial vaginosis markers. J Low Genit Tract Dis 2012; 16: 127–32.
- Verhelst R, Verstraeten H, Claeys G, et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between Atopobium vaginae, Gardnerella vaginalis and bacterial vaginosis. BMC Microbiol 2004; 4: 16.
- Menard JP, Mazouni C, Salem-Cherif I, et al. High vaginal concentrations of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in women undergoing preterm labor. Obstet Gynecol 2010; 115: 134–40.
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 2005; 106: 1013–23.
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 97.e1–6.
- Lopes dos Santos Santiago G, Grob P, Verstraeten H, et al. Susceptibility testing of Atopobium vaginae for dequalinium chloride. BMC Res Notes 2012; 5: 151.
- Hugo WB, Frier M. Mode of action of the antibacterial compound dequalinium acetate. Appl Microbiol 1969; 17: 118–27.
- Fachinformation Fluomizin 10 mg-Vaginaltabletten, 2013.

Weitere Informationen:

Gedeon Richter Austria GmbH

Dr. Mark Pfeiffer

A-1030 Wien, Hainburgerstraße 20

E-Mail: mark.pfeiffer@gedeonrichter.eu

Journal für Pneumologie



Neu – ab Ende November online

Themenheft Pädiatrische Pneumologie

Gast-Editor: **Prof. Dr. Josef Riedler, Schwarzach im Pongau**

Viele Lungenerkrankungen laufen beim Kind und Jugendlichen gänzlich anders ab als beim Erwachsenen. Die kindlichen Atemwegserkrankungen haben sich sowohl in der Pädiatrie als auch in der Pneumologie in den letzten 30 bis 40 Jahren zu einem sehr eigenständigen Bereich entwickelt. In der vorliegenden Ausgabe werden wichtige Aspekte der Pädiatrischen Pneumologie dargestellt.

Das e-Journal Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/pneumologie

Folat ist nicht gleich Folsäure

Folat ist ein für den Menschen essenzielles Vitamin der Gruppe B. Da es für Wachstums- und Zellteilungsprozesse benötigt wird, spielt es eine wichtige Rolle in der Schwangerschaft. Die Bedeutung von Folat im Zusammenhang mit Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit ist unumstritten, die katastrophalen Folgen eines Folatmangels in dieser vulnerablen Phase sind nur zu gut bekannt.

Da Folat nicht im Körper synthetisiert wird, muss es mit der Nahrung zugeführt werden. Die DACH-Referenzwerte [1] empfehlen eine tägliche Zufuhr von 300 µg Nahrungsfolat. Für Frauen mit Kinderwunsch und Schwangere wird im deutschsprachigen Raum eine tägliche Aufnahme von 550 µg Nahrungsfolat empfohlen. Das labile Vitamin wird durch Lagerung, Zubereitung und industrielle Lebensmittelverarbeitung zu einem hohen Prozentsatz zerstört. Folglich kann der Bedarf in den Industriestaaten allein über die Nahrung kaum gedeckt werden. Daher wird die Supplementierung von Folat vor sowie während und nach der Schwangerschaft dringend empfohlen. In der Praxis wird das natürliche Folat meist in Form der synthetischen, in der Natur nicht vorkommenden Folsäure verabreicht. Es wird eine zusätzliche Zufuhr von täglich 400 µg Folsäure empfohlen. Mit der Einnahme von ausreichend Folsäure und Nahrungsfolat sollte bereits ab Kinderwunsch, spätestens aber 4 Wochen vor der Konzeption begonnen werden, da das fetale Neuralrohr sich bereits zwischen

dem 22. und 28. Schwangerschaftstag schließt. In dieser sensiblen Phase kann ein Folatmangel erhebliche Folgen auf den Fetus haben. Bei Frauen mit niedrigem Folatstatus kann laut Brämwig [2] die tägliche Einnahme eines Präparates mit 800 µg Folsäure über 8 Wochen vor der Empfängnis nötig sein, um eine optimale Folatversorgung zu erreichen.

Der beim Menschen mit einem Anteil von > 90 % wichtigste Metabolit ist 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF), das auch die überwiegende Transport- und Speicherform darstellt. Die Umwandlung von Folsäure in 5-MTHF erfolgt über das Enzym 5,10-Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR). Doch dieses Enzym ist nicht bei allen Menschen gleich aktiv. Eine verbreitete Punktmutation kodiert für eine eingeschränkte Aktivität von MTHFR (Abb. 1). 55 % der Frauen sind von einer eingeschränkten Enzymtätigkeit betroffen und können herkömmliche Folsäure nur stark vermindert aufnehmen.

Abhilfe schafft die Einnahme von Metafolin®, der Kalziumverbindung der körpereigenen, biologisch aktiven Folatform. Metafolin® ist eine patentierte Form der Folsäure, die direkt verwertbar ist und daher nicht metabolisiert werden muss. Metafolin® erhöht daher

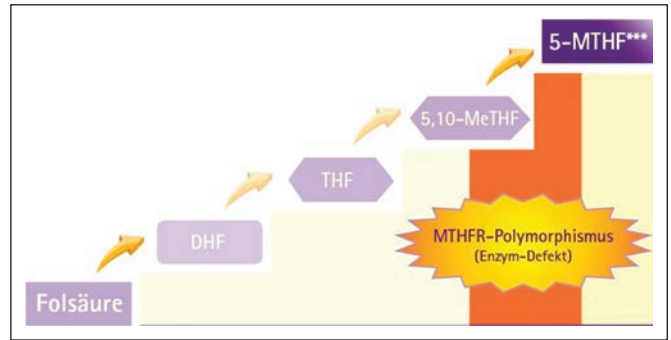


Abbildung 1: Die Umwandlung von Folsäure in seine bioaktive Form 5-MTHF*** = Metafolin®.

den Erythrozyten-Folat-Spiegel effektiver als Folsäure [3, 4] und kann von nahezu allen Frauen optimal verwertet werden.

Literatur:

1. DACH. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl., 5. korr. Nachdruck. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt an der Weinstraße, 2013.
2. Brämwig S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y, et al. Supplementation with a multivitamin containing 800 µg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Int J Vitamin Nutr Res* 2009; 29: 61–70.
3. Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Tobolski O, et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 2014–21.
4. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämwig S, et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 156–61.

Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH

Sabina Mader, BSc (WU)

A-1147 Wien, Zimbagasse 5

Tel.: 01/576 00 238

Fax: 01/576 00 355

E-Mail: sabina.mader@merckgroup.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

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

Stand der Information: Mai 2011

NEU bei Gynial: Hormonfrei verhüten mit dem Caya® contoured Diaphragma!

Das Caya® Diaphragma ist das erste Barriere-Verhütungsmittel, das über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren getestet wurde. Entwickelt wurde es von einer internationalen Non-Profit-Organisation und mehreren Forschungsinstituten in den USA, um für Frauen die Möglichkeiten nichthormoneller Verhütung zu verbessern. Weltweit gibt es bereits mehr als 18.000 Anwenderinnen – Tendenz steigend.

Form & Material

Die neue Form wurde mit dem Ziel einer leichten Handhabung sowie nur einer Größe, die einen zuverlässigen Sitz für fast alle Frauen* verspricht, entwickelt. Als weitere Veränderung gegenüber herkömmlichen Diaphragmen enthält Caya® eine Griffmulde zum besseren Entfernen sowie Noppen am Rand, die das sichere Halten beim Einführen erleichtern sollen. Caya® ist latexfrei, besteht aus weichem Silikon und hat eine neue, der weiblichen Anatomie angepasste Form.

Passt ohne Anpassen

Ein Vorteil ist die einmalige Passform – Caya® passt (fast) allen Frauen*. Durch die Einheitsgröße ist keine Größenanpassung mehr erforderlich. Dennoch empfehlen wir die einmalige Kontrolle des korrekten Sitzes durch einen Arzt, um sicherzustellen, dass der Muttermund vollständig bedeckt ist.

* Kontraindikationen: wenn beim herkömmlichen Diaphragma 60 mm oder 85 mm und größer benutzt wurden; bei starker Absenkung des Beckenbodens/Gebärmutter-senkung; innerhalb der ersten 6 Wochen nach einer Entbindung.

Einfache Anwendung

Caya® wird vor dem Sex wie ein Tampon in die Scheide eingeführt, liegt zwischen dem hinteren Scheidengewölbe und der Nische am Schambein und bedeckt den Muttermund vollständig. Es wird empfohlen, Caya® immer in Kombination mit einem kontrazeptiven Gel (z. B. Caya® Gel mit Zellulose und Milchsäure) anzuwenden.

3-fache Sicherheit

Zusammen mit dem kontrazeptiven Caya® Gel (aus Zellulose und Milchsäure) bietet Caya® 3-fache Sicherheit:

- Silikonmembran als mechanische Barriere
- Zellulose im Caya® Gel als zusätzliche mechanische Barriere
- Saurer pH-Wert (3,8) und Viskosität des Caya® Gels hemmen die Beweglichkeit (Motilität) der Spermien

Indikationen

Für Frauen,

- die hormonfrei verhüten wollen oder müssen (z. B. bei erhöhtem Thromboserisiko),
- die keine Spirale benutzen wollen oder dürfen,
- in der Stillzeit,
- die nur dann verhüten wollen, wenn sie Sex haben,
- nach einer Entbindung/zwischen zwei Schwangerschaften,
- die eine Latexallergie haben,
- in Kombination mit natürlichen Methoden der Familienplanung und
- für Frauen nach Krebs, die absolut keine hormonelle Verhütung mehr betreiben dürfen und ggf. auch nicht schwanger werden dürfen.

Eigenschaften

- Hormonfrei
- Einfache Handhabung



- Keine Nebenwirkungen
- Wiederverwendbar: 2 Jahre lang
- Latexfrei
- Kein Anpassen erforderlich
- Ökologisch und ökonomisch
- Keine Beeinträchtigung sexueller Empfindungen beider Partner
- Immer nur dann anzuwenden, wenn es notwendig ist

Caya® Diaphragma kaufen

Das Caya® Diaphragma (PHZNR 4251549) & Caya® Gel (PHZNR 4251532) sind bei ausgewählten Ärzten sowie in Apotheken erhältlich. Im Gynial Onlineshop unter www.gynial.com/caya kann man das Caya® Diaphragma und Caya® Gel diskret bestellen.

Weitere Informationen:

Gynial GmbH

A-1150 Wien, Gablenzgasse 11/III

Tel.: 01/890 14 54

Fax: 01/890 14 54-15

E-Mail: info@gynial.com

www.gynial.com/caya

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

DECAPEPTYL 0,1 mg – Fertigspritzen. Zusammensetzung: 1 Fertigspritze mit 1 ml gebrauchsfertiger Injektionslösung enthält als Wirkstoff 105 Mikrogramm Triptorelinacetat entsprechend 95,6 Mikrogramm Triptorelin und 9 mg Natriumchlorid sowie Wasser, Essigsäure. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 3,54 mg/ml Natrium (0,154 mmol/ml). **Anwendungsgebiete:** DECAPEPTYL 0,1 mg – Fertigspritzen werden angewendet bei Frauen: Zur Downregulation im Rahmen der Reproduktionsmedizin (In-vitro-Fertilisation [IVF], Gamete Intrafallopian Transfer [GIFT], Follikelreifungsinduktion bei nicht-assistierten Behandlungsmethoden etc.). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Überempfindlichkeit gg. Gonadotrophin-Releasing-Hormon (GnRH) oder ein anderes GnRH-Analogon; Schwangerschaft, Stillzeit und nicht abgeklärte vaginale Blutungen. **Zulassungsinhaber:** Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Warnhinweisen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: Juni 2014

Ferring Wissenschafts-Preis 2014

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

Im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der österreichischen IVF-Gesellschaften, welche 2014 in Salzburg stattfand, wurden die Ferring-Preise in Höhe von je € 500,- an die vier jungen Wissenschaftler übergeben (Abb. 1).

Die Gewinner und Forschungsprojekte 2014 waren:

Dr. Sarrah Ayuandari (Universitätsklinik Innsbruck): „Follicular growth after xenotransplantation of cryopreserved/thawed human ovarian tissue in SCID mice“

Dr. Valeria Colleselli (Universitätsklinik Innsbruck): „Medikamentöses Management bei gestörter Frühschwangerschaft: Retrospektive Analyse der Erfolgsrate eines neuen Protokolls an der Frauenklinik Innsbruck“

Dr. Julia Kremshofer (Universitätsklinik Graz): „Der G-Protein gekoppelte



Abbildung 1: Dr. S. Ayuandari, Prim. Dr. G. Freude, Dr. V. Colleselli, Dr. G. Weiss, Dr. J. Kremshofer, C. Eichberger (Ferring) und Univ.-Prof. Dr. W. Urdl.

Rezeptor (GPR) 55 und seine Funktion in der humanen Plazenta“

Dr. Gregor Weiss (Universitätsklinik Graz): „Einfluss unterschiedlicher Sauerstoffkonzentrationen auf die Wechselwirkung zwischen der humanen Trophoblastzelllinie ACH-3P und adulten Endothelzellen“

Weitere Informationen:

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H.
Mag. Christina Thaller

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

Wienerbergstraße 11

Tel.: 01/608 08 – DW 0

E-Mail: christina.thaller@ferring.com

Impressum

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

Herausgeber und Chefredakteur:

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

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

MENOPUR 75/75 I.E. – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Zusammensetzung: 1 Durchstechflasche mit Pulver enthält hochgereinigtes Menotropin (humanes Menopausengonadotropin, HMG) entsprechend 75 I.E. FSH und 75 I.E. LH. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: ca. 0,05 mg Natrium pro Durchstechflasche. Sonstige Bestandteile: **Pulver:** 20 mg Lactose-Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumhydroxid und Salzsäure-Lösung zur pH-Einstellung. **Lösungsmittel:** Natriumchlorid, Salzsäure-Lösung, Wasser. **Anwendungsgebiete:** MENOPUR ist zur Behandlung der weiblichen Infertilität in folgenden Fällen bestimmt: 1.) Anovulation, inklusive polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS), oder bedingt durch hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz, zur Stimulation des Follikelwachstums bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifenzitrat nicht ansprechen. 2.) Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation zur Entwicklung multipler Follikel im Rahmen der assistierten Reproduktionsmedizin (ART) [z. B.: In-vitro-Fertilisation/Embryotransfer (IVF/ET), Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)]. MENOPUR ist zur Behandlung der männlichen Infertilität in folgenden Fällen bestimmt: Sterilität des Mannes bedingt durch hypogonadotropen Hypogonadismus zur Anregung der Spermatogenese. **Gegenanzeigen:** Allgemein: Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Tumoren des Hypothalamus und der Hypophyse. **Frau:** Schwangerschaft, Stillzeit; Ovarvergrößerung oder Zysten, die nicht auf ein polyzystisches Ovarialsyndrom zurückzuführen sind; gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache; Uterus-, Ovar- und Brusttumore; primäre Ovarialinsuffizienz; Missbildung der Sexualorgane oder massive Myome, die eine Schwangerschaft ausschließen. **Mann:** Prostatakarzinom; Hodentumore; primäre Hodeninsuffizienz mit hypergonadotropen Werten; jede Infertilität, die nicht auf einem hypogonadotropen Hypogonadismus beruht (normale Hypophysenhormonwerte). **Zulassungsinhaber:** Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstraße 11, 1100 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Warnhinweisen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Juni 2014

MISODEL 200 Mikrogramm vaginales Wirkstofffreisetzungssystem. Zusammensetzung: Misodel enthält 200 Mikrogramm Misoprostol. Misoprostol wird *in vivo* mit einer mittleren Rate von ca. 7 Mikrogramm pro Stunde über einen Zeitraum von 24 Stunden freigesetzt. Die Wirkstofffreisetzung hält so lange an wie sich Misodel in der Vagina befindet. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,13 mg Butylhydroxyanisol pro Dosis. **Anwendungsgebiete:** Misodel wird zur Einleitung der Wehen bei Frauen mit unreifer Zervix ab der 37. Schwangerschaftswoche eingesetzt, wenn eine Geburtseinleitung klinisch indiziert ist. **Gegenanzeigen:** Misodel ist kontraindiziert: bei Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteile; nach dem Einsetzen der Wehen; bei Verdacht oder Hinweisen auf fetale Gefährdung vor der Einleitung (z. B. fehlgeschlagener Non-Stress-Test oder Stress-Test; mekoniumhaltiges Fruchtwasser oder die Diagnose oder Anamnese eines non-reassuring fetal status); bei Verabreichung von Oxytocin und/oder anderen Wehen induzierenden Wirkstoffen; bei Verdacht oder Hinweisen auf uterine Vernarbungen infolge einer vorausgegangenen Uterus- oder Zervixoperation, z. B. Kaiserschnitt; bei Vorliegen einer Uterusfehlbildung (z. B. Uterus bicornis); bei Placenta praevia oder ungeklärten Vaginalblutungen ab der 25. Schwangerschaftswoche während der vorliegenden Schwangerschaft; bei geburtsunfähiger Lage des Fetus; bei Anzeichen und Symptomen von Chorioamnionitis, außer wenn zuvor eine adäquate Therapie eingeleitet wurde; vor Ende der 36. Schwangerschaftswoche. **Zulassungsinhaber:** FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstrasse 11, 1100 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Warnhinweisen sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. **Stand der Information:** Oktober 2013

NORPROLAC 0,075 mg – Tabletten. Zusammensetzung: Wirkstoff: Quinagolidhydrochlorid. 1 Tablette Norprolac 0,075 mg enthält 81,9 Mikrogramm Quinagolidhydrochlorid (entsprechend 75 Mikrogramm Quinagolid), 86,99 mg Lactosemonohydrat, Cellulose, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 86,99 mg Lactosemonohydrat/0,075 mg Tablette. **Anwendungsgebiete:** Norprolac wird angewendet bei Erwachsenen. Zur Behandlung der Hyperprolaktinämie (idiopathisch oder als Folge eines Prolaktin-seziernden Mikro- oder Makroadenoms der Hypophyse). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion; EPH-Gestose (Präeklampsie). **Zulassungsinhaber:** Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstrasse 11, 1100 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Warnhinweisen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Juni 2014

PABAL 100 Mikrogramm/ml – Injektionslösung. Zusammensetzung: Carbetocin 100 Mikrogramm/ml, Oxytocin-Aktivität: ca. 50 I.E. Oxytocin/Ampulle. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Essigsäure, Wasser. Anwendungsgebiete: Prävention von Uterusatonie nach Kaiserschnittgeburten unter epiduraler oder spinaler Anästhesie. **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft und Wehen vor der Geburt des Kindes; Darf nicht zur Induktion der Wehentätigkeit verwendet werden; Überempfindlichkeit gg. Carbetocin oder Oxytocin, oder einen der sonstigen Bestandteile; Nieren- oder Lebererkrankungen; Präeklampsie oder Eklampsie; schwerwiegende Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Epilepsie. **Zulassungsinhaber:** Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstraße 11, 1100 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Warnhinweisen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** September 2010

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

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

In Österreich werden jährlich circa
79.330 Babys
 geboren.

Zusammen mit Ihnen helfen wir mit,
 dass sie gesund zur Welt kommen.*

Empfehlen Sie femibion®, das
 einzige Versorgungskonzept
 mit Metafolin® und DHA.

Ab Kinderwunsch bis zum Ende der Stillzeit
 bestens versorgt:

- femibion® 1 mit der patentierten Folatform Metafolin®
- femibion® 2 mit Metafolin® und 200mg DHA
- Beide Produkte sind frei von Schweinegelatine, Soja, Laktose, Hefe und Gluten

femibion®, in jeder
 Entwicklungsphase entscheidend.



*Folat trägt zum Wachstum der Plazenta während der Schwangerschaft bei. Die Aufnahme von DHA durch die Mutter trägt zur normalen Entwicklung des Gehirns und der Augen beim Fötus und beim gestillten Säugling bei. Hierfür sollten zusätzlich zu der für Erwachsene empfohlenen Tagesmenge von 250 mg Omega-3-Fettsäuren täglich 200 mg DHA zugeführt werden.