

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

Mitteilungen

News-Screen

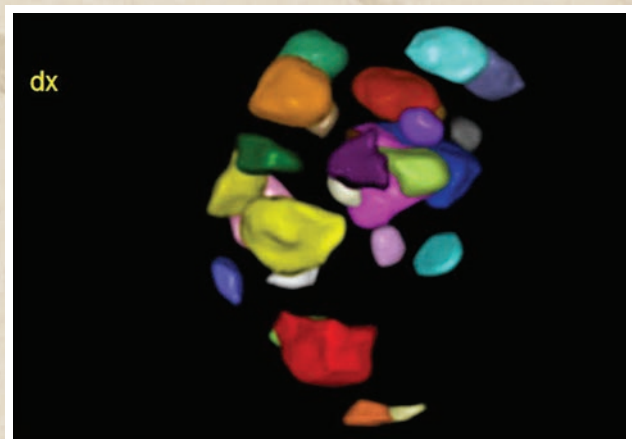
First to know

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Buchbesprechung

Medizintechnik-News

Pharma-News



Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausen-Gesellschaft

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

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in
EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the



Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Offizielles Organ der Schweizerischen Menopausegesellschaft

LESERBEFRAGUNG

Als Herausgeberin des Journals für Gynäkologische Endokrinologie habe ich grosses Interesse daran zu erfahren, was die Leserinnen und Leser über die Zeitschrift denken – natürlich in der Absicht, Gutes noch weiter zu verbessern.

Bitte nehmen Sie sich ein paar Minuten Zeit, füllen Sie den Fragebogen aus und senden Sie ihn an die folgende Fax-Nummer: **0043 / 2231 / 6125810**
Wir sind an Ihrer ehrlichen Meinung interessiert!
Ihre PD Dr. Petra Stute

1. Wieviele Ausgaben der Zeitschrift 'Journal für Gynäkologische Endokrinologie' lesen Sie pro Jahr?

- ☐ 4 ☐ 2 ☐ Keine
☐ 3 ☐ 1

2. Beurteilung von Inhalt und Layout (Schulnoten 1–6; 6 = sehr gut, 1 = sehr schlecht)

Inhalt Layout Titelseite Layout Innenteil

3. Bewertung der Rubriken (Schulnoten 1–6; 6 = sehr gut, 1 = sehr schlecht)

First to know Tipps u. Tricks Pharma-News
News-Screen im Gyn-Ultraschall

4. Wie oft nutzen Sie die Website des Journals?

- ☐ Häufig ☐ Selten ☐ Nie
(mehrmals pro Woche) (mehrmals pro Monat)

5. Schwerpunkt(e) meiner Praxistätigkeit

- ☐ Menopause ☐ Kinderwunsch Weitere:
☐ Endokrinologie ☐ Kontrazeptionsberatung

6. Weitere Anregungen

Name, Anschrift / Stempel: _____

Datum, Unterschrift: _____

(Sie können den Fragebogen auch gerne anonym einsenden!)

Verlag Krause & Pachernegg GmbH
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 / 2231 / 612580, Fax 0043 / 2231 / 61258-10
www.kup.at

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

Klimakterium? Natürlich cimifemin®!



Kassenzulässig*

Bei klimakterischen Beschwerden

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

zeller  medical

Inhalt

Editorial	5
P. Stute	
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	12
E. Lerchbaum, S. Pilz, A. Tomaschitz, K. Kienreich, W. März	

RUBRIKEN

Buchbesprechung	20
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG	22
News-Screen	
Menopause – P. Frigo	24
First to know	26
P. Stute	
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall	28
C. Brezinka	
Medizintechnik-News	34
Pharma-News	35
Kongresskalender	19
Impressum	35

Titelbild: Aus: C. Brezinka, Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall: Follikelmessung im Ultraschall mit 2D- und 3D-Ultraschall, S. 29, 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 Menopausengesellschaft
Offizielles Organ der Schweizerischen Menopausengesellschaft
Offizielles Organ der Luxemburgischen Gesellschaft für Andropause und Menopause (SLAM)

Herausgeber:

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

Editorial Board

D. Bettelheim, Wien
J. Bitzer, Basel
C. Dadak, Wien
Ch. De Geyter, Basel
A. D. Ebert, Berlin
D. Foth, Köln

G. Freude, Wien
L. K. Fuih, 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

das
ORIGINAL

intuitivo.ch

Vaginalprobleme?

Gynofit – die natürliche Lösung bei bakterieller Vaginose

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



Milchsäure Vaginalgel

Bringt die
Scheidenflora ins
Gleichgewicht

Gynofit®

endlich etwas, das wirklich hilft!



www.gynofit.ch

Rezeptfrei in Drogerien und Apotheken



hergestellt in der Schweiz



Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Vor drei Wochen fand der 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in München statt. Eine Session widmete sich der Phytotherapie, die mit etwa 200 Zuhörern auf grosses Interesse stiess. Im Fokus stand dabei *Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerze). Da Traubensilberkerzenpräparate international unterschiedlich – sei es als Arzneimittel oder aber als Nahrungsergänzung – reguliert sind, macht es Sinn, die vorhandenen Studien und ihre Aussagekraft genauer zu hinterfragen und zu bewerten. Falls Ihnen die Kongressteilnahme nicht möglich war, haben Sie nun die Möglichkeit, den Vortrag von **A. M. Beer** zum Thema *Cimicifuga racemosa* zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden in seinem Übersichtsartikel nachzulesen.

Daneben soll das bereits in der letzten Ausgabe angerissene Thema Vitamin D weiter vertieft werden. **E. Lerchbaum** fokussiert in diesem Beitrag auf die Bedeutung von Vitamin D bei gynäkologischen Erkrankungen und somit auf die Rolle des Frauenarztes für die Diagnostik und Therapie des häufigen Vitamin-D-Mangels bei Frauen aller Altersklassen.

Last but not least habe ich ein eigenes Anliegen an Sie! Um die Qualität und Attraktivität des *Journals für Gynäkologische Endokrinologie* kontinuierlich zu steigern, führen wir in der letzten Ausgabe 2014 eine Leserbefragung durch. Bitte teilen Sie uns Ihre Meinung mit!

Auch wenn man es sich bei den warmen Herbsttemperaturen noch kaum vorstellen kann: Ich wünsche Ihnen eine geruhige (Vor-) Weihnachtszeit und einen guten Start in das Jahr 2015!

Mit den besten Grüßen,

Ihre
Petra Stute



Éditorial

Chère consœur,
Cher confrère,

Le 60^e congrès de la société allemande de gynécologie et d'obstétrique (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGGG) a été tenu à Munich il y a trois semaines. Une session consacrée à la phytothérapie a suscité grand intérêt et attiré un auditoire d'environ 200 personnes. Elle s'est penchée plus particulièrement sur l'actée à grappe (*Cimicifuga racemosa*). Vu que les préparations à base d'actée à grappe sont soumises à des réglementations différentes – en tant que médicaments ou en tant que suppléments alimentaires – selon les pays, il est intéressant d'examiner les études disponibles et d'en évaluer la force probante. Si vous n'avez pas pu vous rendre au congrès, vous avez maintenant la possibilité de lire l'article d'**A. M. Beer** donnant un aperçu de son exposé au sujet de l'actée à grappe dans le traitement des troubles climatiques.

À part cela, le thème de la vitamine D – brièvement abordé dans le dernier numéro – est traité de façon plus approfondie. **E. Lerchbaum** se concentre dans cet article sur la signification de la vitamine D dans les affections gynécologiques, et donc aussi sur le rôle du gynécologue dans le diagnostic et le traitement des déficits en vitamine D (un problème fréquent chez les femmes de tout âge).

Last but not least, j'ai une demande à vous présenter! Pour améliorer continuellement la qualité et l'attractivité du *Journal d'endocrinologie gynécologique*, nous lançons un sondage auprès des lecteurs dans le dernier numéro de 2014. Faites-nous savoir ce que vous pensez!

Bien que les douces températures de cet automne ne permettent guère de penser à l'hiver, je vous souhaite une agréable période d'Avent, un joyeux Noël et un excellent début de 2015!

Bien à vous,
Petra Stute

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, zugelassene CR-Arzneimittel ihre Wirksamkeit und somit ein positives Nutzen-Risiko-Profil nach-

weisen. 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

Résumé: Le point sur l'actée à grappe – nouveaux acquis scientifiques et derniers résultats de recherches: données différenciées d'efficacité et de sécurité concernant les préparations d'actée à grappe dans le traitement des troubles climatiques. Parmi les remèdes phytothérapeutiques utilisés contre les troubles climatiques, l'actée à grappe (*Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*) est la plante la mieux documentée. La monographie de l'Herbal Medicinal Product Committee de l'Agence européenne des médicaments confirme le bon rapport avantages-risques des médicaments à base de *Cimicifuga racemosa* (CR). Une condition première est la fabrication conforme aux bonnes pratiques de fabrication, en qualité pharmaceutique démontrée. Une méta-analyse mise à jour, avec prise en compte de toutes les études randomisées

et contrôlées (ERC) adéquates, a montré que CR présente une efficacité significativement supérieure à celle d'un placebo pour soulager les troubles climatiques. Une revue actuelle de l'efficacité et de la sécurité de CR dans le traitement des troubles climatiques inclut pour la première fois une différenciation entre les extraits, leur qualité (démontrée par le statut de médicament) et leurs indications, de sorte à refléter correctement les particularités de la phytothérapie. Dans ce cadre, tous les extraits de CR examinés dans les études cliniques se sont révélés sûrs et bien tolérés. Toutefois, seules les préparations de CR de grande qualité, officiellement contrôlées et homologuées en tant que médicaments, ont fait preuve d'efficacité et présenté par conséquent un bon rapport avantages-risques. Une évidence confirmatoire avec un niveau de preuve Oxford 1 et une recommandation de grade A (le plus élevé) n'ont été obtenues que pour l'extrait spécial isopropanolique de *Cimicifuga racemosa* (iCR), qui a été évalué dans de nombreuses études totalisant > 11 000 patientes. **J Gynäkol Endokrinol 2014 (Schweiz); 17 (4): 6–10.**

Mots clés: actée à grappe, *Cimicifuga racemosa*, preuves scientifiques, troubles climatiques

■ 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. Weni-

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. Mittel- wertsdifferenz	95%-Kondfidenzintervall			
			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	

ger als die Hälfte der Studien im Cochrane-Review wurde mit 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

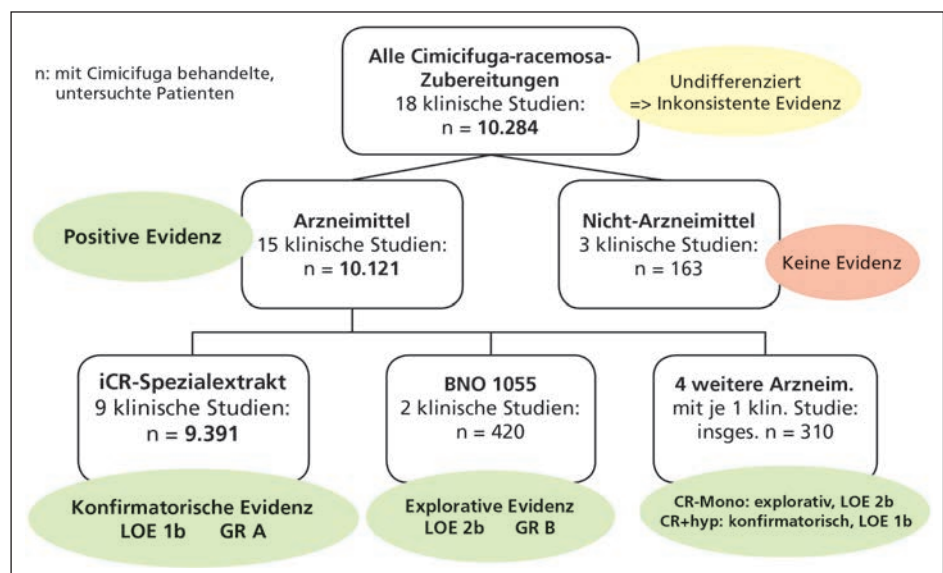
**Abbildung 1:** Datenlage zur Wirksamkeit von Cimicifuga racemosa, 2000–2012. Mod. nach [4].

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].

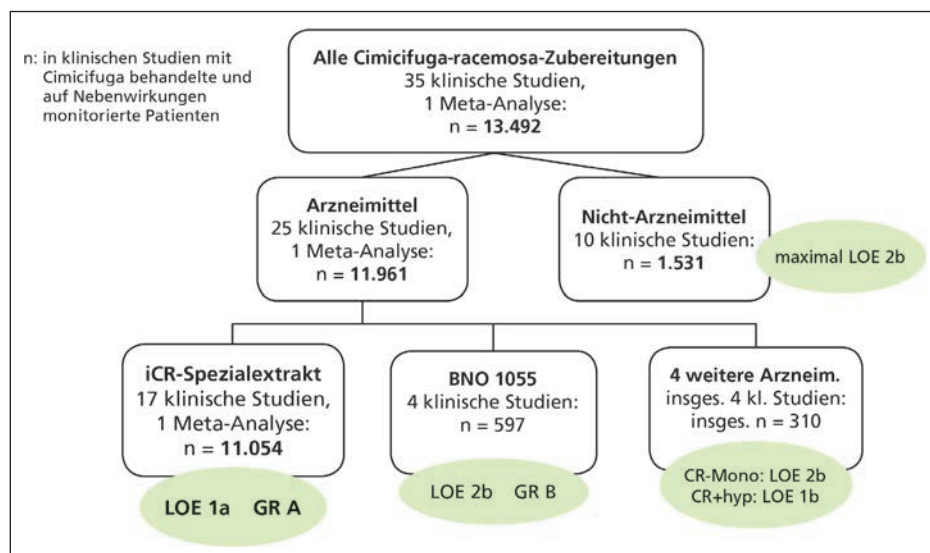
■ Datenlage zur Wirksamkeit von anderen CR-Produkten

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-

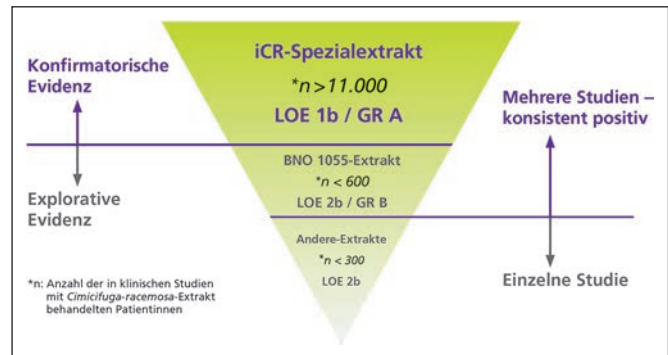


Abbildung 3: Extrakt-spezifische Oxford-Evidenzlevel (LOE) und Empfehlungsgrade (GR) für *Cimicifuga-racemosa*-Arzneimittel in Europa.

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 symptoms. *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, Graubach 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*, Cimifem[®]) bei Menopauseschwerden: Therapiebeobachtung unter Praxisbedingungen. *J Menopause* 2005; 12: 30–4.
12. Vermes G, Bánhidly 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 postmenopausal 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 onkologische 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.



Belarina®

so leicht - so schön

mit den CMA-Vorteilen



Belarina® / Belara®
die CMA-Originale



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

Referenzen

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

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

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



GEDEON RICHTER

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

Résumé: Vitamine D: ce que les gynécologues doivent savoir. La vitamine D est largement connue pour ses effets dans la prévention du rachitisme et dans le traitement standard de l'ostéoporose. Des récepteurs de vitamine (RVD) ont cependant été détectés dans pratiquement toutes les cellules du corps humain et des études récentes suggèrent que le système endocrinien de la vitamine D joue aussi un rôle important dans de nombreuses maladies extra-squelettiques. Il est donc très inquiétant que la majorité de la population générale présente des taux réduits de 25-hydroxyvitamine D (25[OH]D). Ce fait est dû essentiellement à un mode de vie avec une exposition réduite aux rayons solaires, conduisant à une synthèse réduite de vitamine D dans la peau. Cet article donne un aperçu succinct de la signification

clinique du statut de vitamine D pour certaines maladies gynécologiques. Il rapporte en particulier que le déficit en vitamine D est associé (1) à des complications pendant la grossesse, (2) à une fertilité réduite et au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et (3) à des maladies cancéreuses. Certaines études interventionnelles suggèrent qu'une supplémentation en vitamine D pourrait avoir des effets bénéfiques sur ces maladies. Les données actuellement disponibles ne sont cependant pas encore suffisantes pour formuler des recommandations spécifiques concernant un traitement par la vitamine D lors de maladies gynécologiques. Il faut cependant considérer qu'environ la moitié de la population générale présente des taux de 25(OH)D < 20 ng/ml (50 nmol/l), c'est-à-dire inférieurs aux taux minimaux recommandés pour se protéger contre les conséquences musculo-squelettiques d'un déficit en vitamine D. L'amélioration du statut de vitamine D doit donc être un objectif important pour notre système de santé et pour chaque gynécologue. Cela pourrait avoir une influence bénéfique non seulement sur les maladies musculo-squelettiques, mais aussi sur les maladies gynécologiques. **J Gynäkol Endokrinol 2014 (Schweiz); 17 (4): 12–9.**

Mots clés: vitamine D, gynécologie, grossesse, cancer, fertilité

■ 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

■ 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-Effekte 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

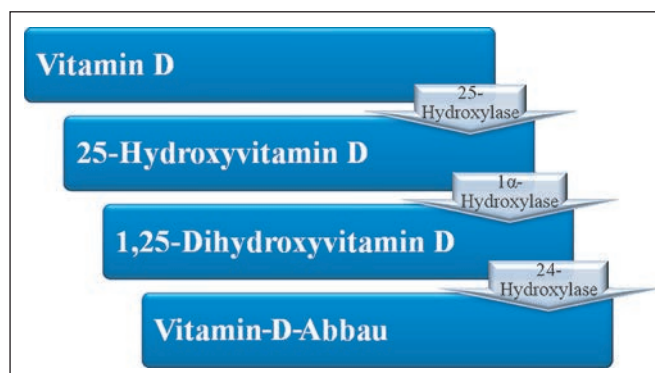


Abbildung 1: Vitamin-D-Stoffwechsel.

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 Frühgeburtlichkeit [17] sowie Schwangerschaftskomplikationen wie Gestationsdiabetes, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, bakterielle Vaginose, Infektionen und Frühgeburtlichkeit (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 Spermienogenese [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-Supplemen-

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 Tumorer invasion. 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.

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 werden [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.

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

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.
- Hintzpetter 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.
- Lamas 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 BJ, Ingles SA, 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, Haghighi 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, Wattar 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.
- Lechbaum 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.
- Lechbaum 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. Touvier 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.

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

Zoely® – die Pille mit einer innovativen Hormonkombination.¹

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



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

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



Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Dieses Jahr wird der Women's Health Kongress erneut als gemeinsamer Kongress der endokrinologisch-reproduktionsmedizinischen Schweizer Gesellschaften SGRM und SMG durchgeführt. Gemeinsam mit den lokalen Organisatoren des Inselspitals Bern haben wir unter dem Titel „Die Frau im Wandel der Zeit“ einen spannenden Kongresstag zusammengestellt, der sowohl gesellschaftliche als auch medizinische Aspekte umfasst.

Ich würde mich freuen, Sie alle dort begrüßen zu können, um gemeinsam zurück- und vorausszuschauen auf die Entwicklungen der gynäkologischen Endokrinologie.

Mit kollegialen Grüßen,

Dr. med. Katharina Schiessl
Präsidentin Schweizerische Menopausengesellschaft

<http://www.meno-pause.ch>



11. Women's Health Kongress

Donnerstag, 15. Januar 2015

Auditorium Ettore Rossi, Universitätsklinik, Inselspital Bern

Die Frau im Wandel der Zeit – Wissenschaftliches Programm

09.00 – 10.00

Preimplantation genetic diagnosis and screening – Techniken und Perspektiven

Vorsitz / Modération: Christian De Geyter, Basel; Paul Bischof, Genève

Preimplantation genetic diagnosis guided by single cell genomics

Thierry Voet, Leuven (B)

Preimplantation genetic screening: where is the evidence?

Sebastiaan Mastenbroek, Amsterdam (NL)

10.00 – 11.00

Kontrazeption – Neues und Bewährtes

Vorsitz / Modération: Sabine Steimann, Luzern

Ulipristal als postkoitale Verhütung

Maren Goeckenjan, Dresden (D)

Intrauterine Kontrazeption

Ruth Draths, Luzern

11.00 – 11.30

Kaffeepause in der Industrieausstellung / Pause-café et visite de l'exposition

11.30 – 13.00

Die Frau im Wandel der Zeit – Rückblick und Ausblick

Vorsitz / Modération: Mario Litschgi, Schaffhausen

Die Schweizer Frauenbewegung

Silvia Bühler, Bern

Die Frau im Spannungsfeld zwischen Tradition und Moderne

Margret Kiener Nellen, Nationalrätin, Bern

20 Jahre Schweizerische Menopausengesellschaft

Martin Birkhäuser, Basel

13.00 – 14.00

Mittagspause in der Industrieausstellung

14.00 – 16.00

Gesundheits-Prävention – Pro und Contra

Vorsitz / Modération: Dorothea Wunder, Lausanne; Katharina Schiessl, Zürich

Mammographie-Screening: ein diagnostischer Overkill?

Pro

Beat Thürlimann, St. Gallen

Contra

Nikola Biller-Andorno, Zürich

Lifestyle-Änderungen – mehr Mühe als Nutzen?

Eberhard Windler, Hamburg (D)

Vorsorgeuntersuchungen der Frau – was macht wirklich Sinn?

Petra Stute, Bern

16.00 – 16.30

Kaffeepause in der Industrieausstellung / Pause-café et visite de l'exposition

16.30 – 18.00

Und was kommt morgen?

Vorsitz / Modération: Michael von Wolff, Bern; Bruno Imthurn, Zürich

Pille war gestern? Konzepte für die Antikonzeption der Zukunft

Johannes Bitzer, Basel

Verschiebung des Kinderwunsches und der Menopause – Fakt oder Fiktion?

Petra Stute, Bern; Michael von Wolff, Bern

Die moderne Reproduktionsmedizin - Die Zukunft der Familie aus juristischer Sicht

Brigitte Tag, Zürich

Anmeldung zum Kongress unter: www.meeting-com.ch

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 Conn's 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 Östrogenmangelercheinungen (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 prämaures Ovarialversagen (POF) bzw. prämaures 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

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

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 Granulosa-zellschicht 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

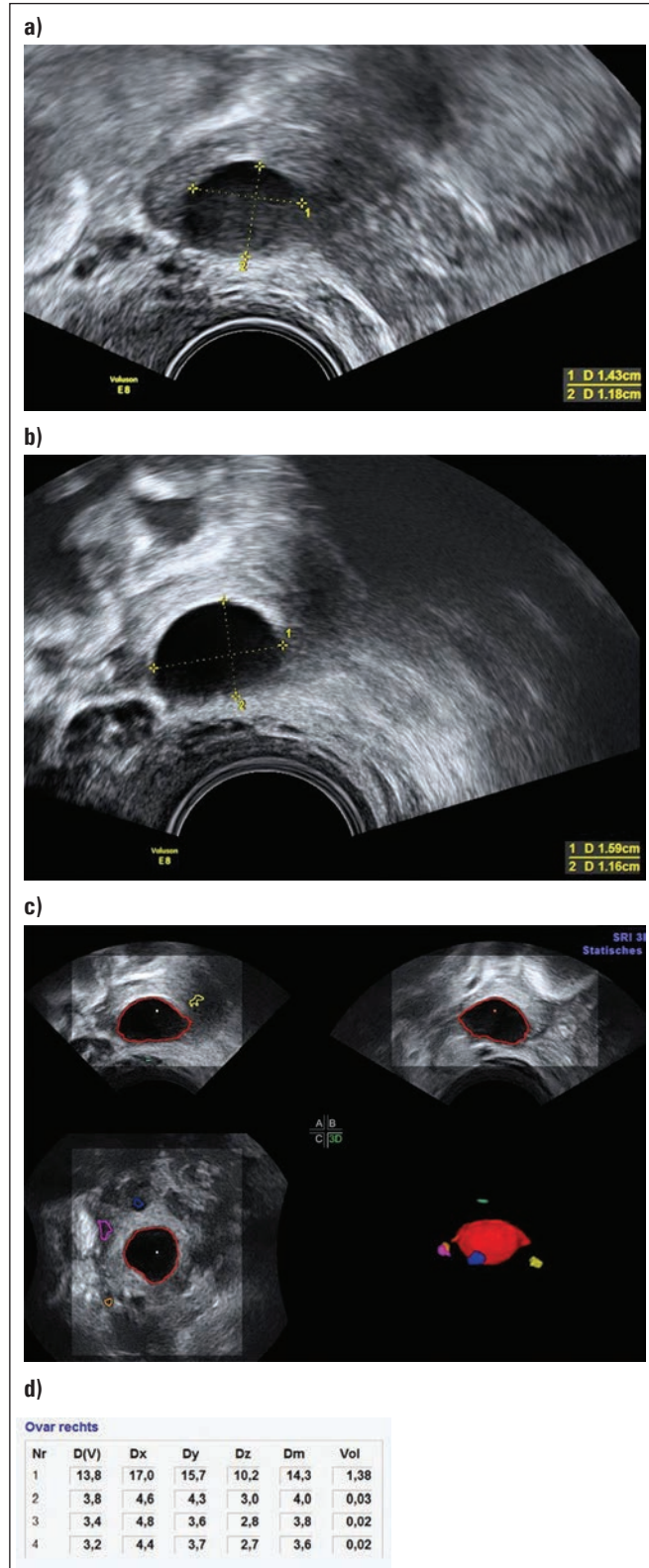


Abbildung 1: Derselbe Follikel mit verschiedenen Presets: (a) Im Preset „Penetration“ wirkt der Inhalt etwas diffus, (b) im Preset „Ovary“ zeigt sich eine klare Kontur, die (c) wiederum einen markanten Follikel im Sono-AVC ergibt. (d) Der Durchmesser beträgt knapp 14 mm, das Volumen 1,4 ml.

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. Zyklistag 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

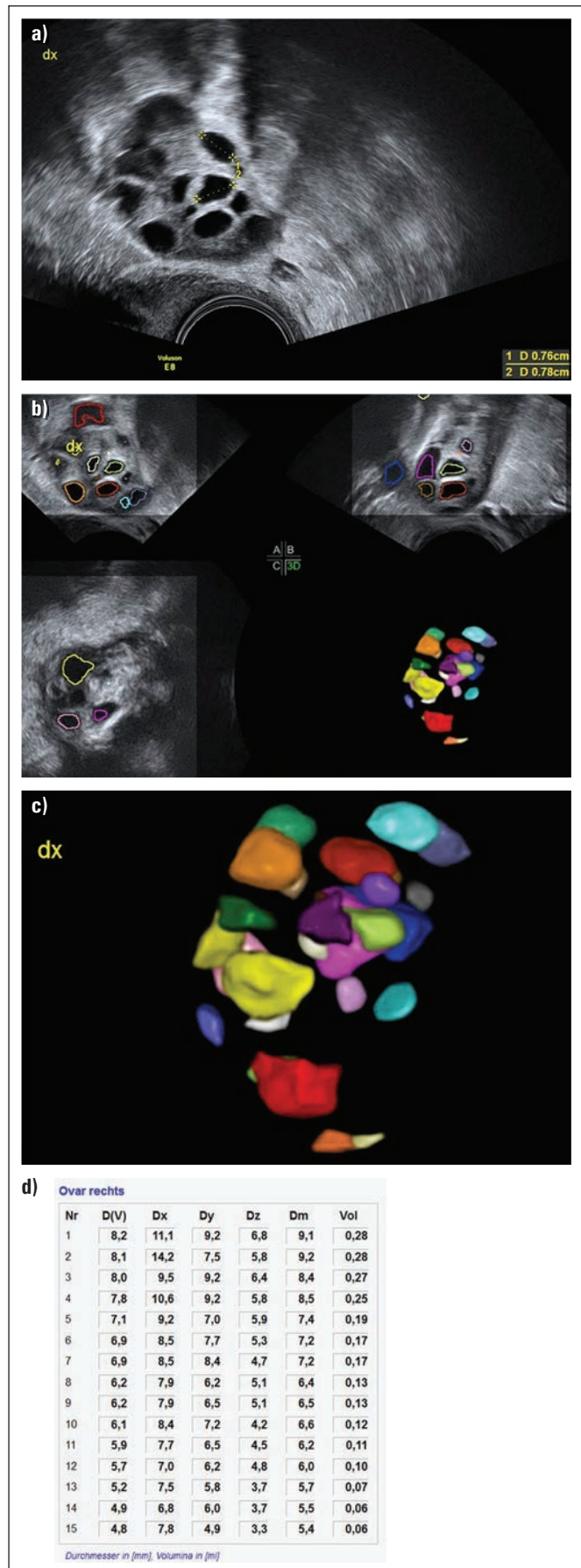


Abbildung 2: Befund bei polyzystischen Ovarien: (a) Zunächst werden 2 Follikel mit möglichst klar erkennbaren Konturen gemessen. (b) Bei der Aufnahme des Sono-AVC bleibt man mit den Augen genau am Monitor und bekommt so einen Eindruck der Ausdehnung des Ovars und der Anzahl der Follikel. (c) Mit der 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

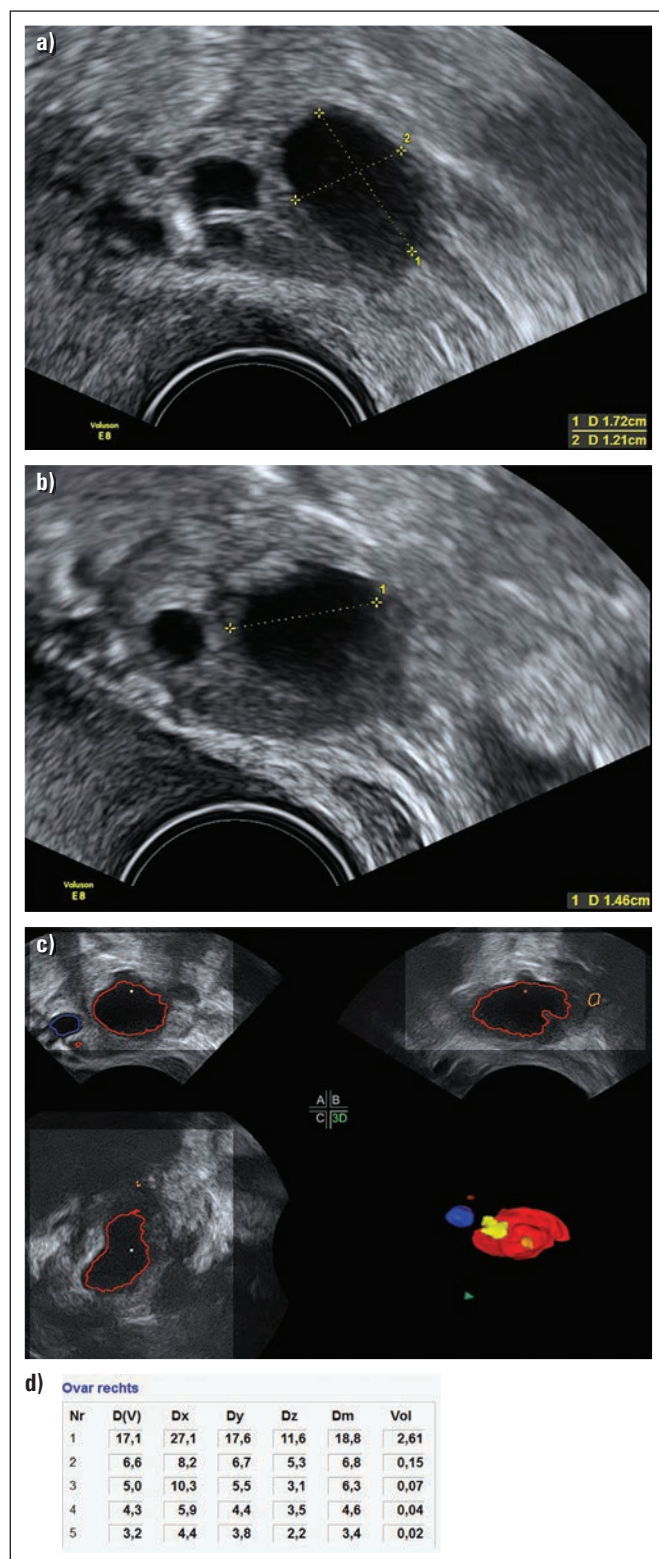


Abbildung 3: 11. Zyklustag bei Low-dose-Stimulation: (a) Zunächst wird der Follikel in der maximalen Größe dargestellt und gemessen, (b) in der Folge wird der Schallkopf 90° gedreht und eine weitere Messung durchgeführt. (c) Die Sono-AVC-Messung zeigt den größten Follikel in Rot an. (d) Die Messung zeigt 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.

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

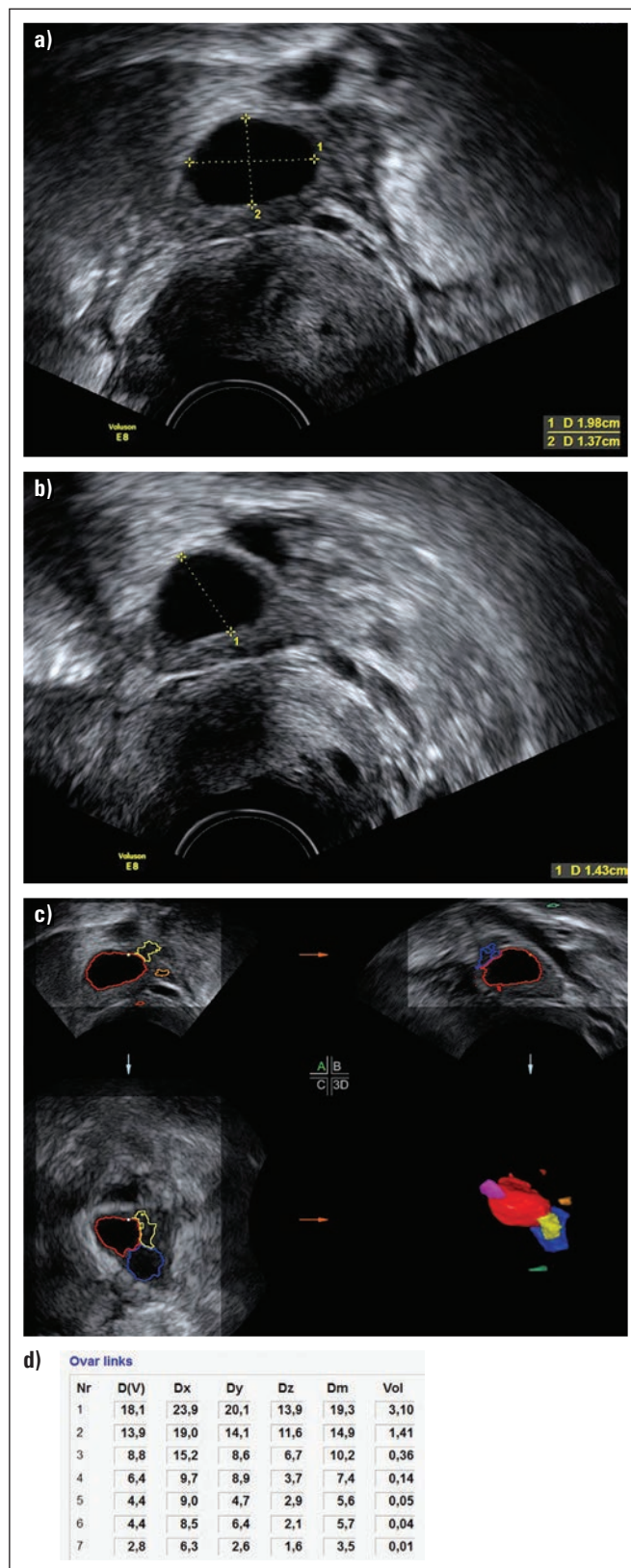


Abbildung 4: 14. Zyklustag bei Clomifen-Stimulation: (a) Zunächst wird der Follikel in der maximalen Größe dargestellt und gemessen, (b) in der Folge wird der Schallkopf 90° gedreht und eine weitere Messung durchgeführt. (c) Die Sono-AVC-Messung zeigt den größten Follikel in Rot an. (d) Die Messung zeigt 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

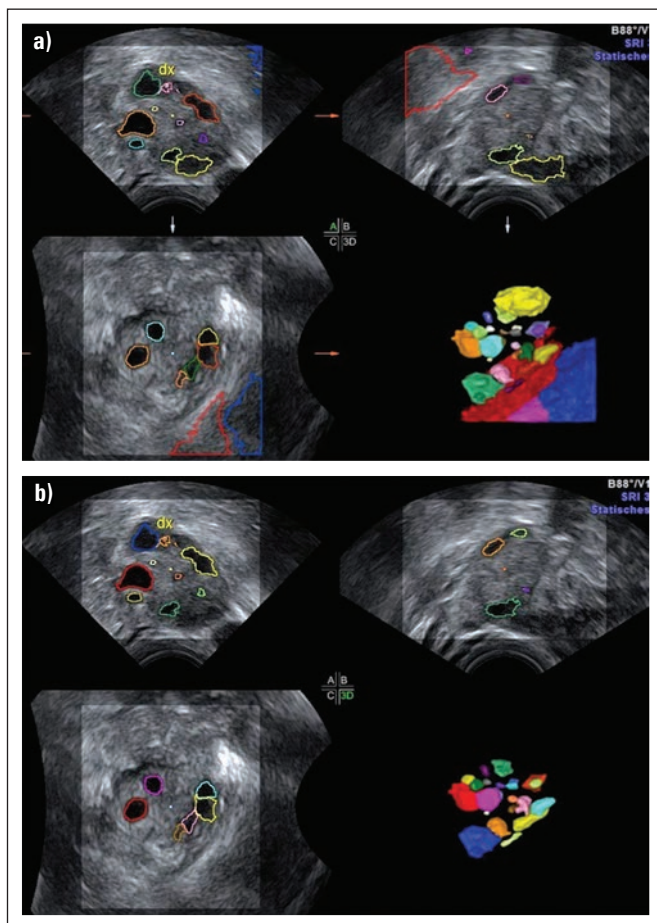


Abbildung 5: „Wegklicken“ falsch aufgenommener Strukturen: (a) Im 3D-Bild befinden sich unten rechts eine rote, eine blaue und eine lila Struktur, die sicher nicht dem Ovar zuzuordnen sind. (b) Nach vorheriger Markierung und Druck auf die obere Trackballtaste wird jede dieser Strukturen weggeklickt,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

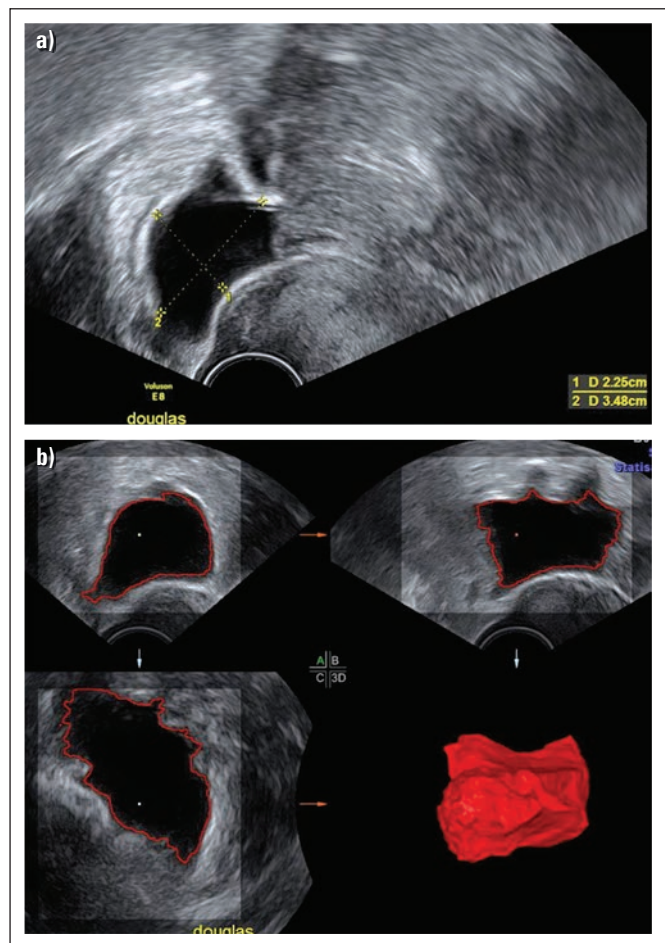


Abbildung 6: Volumenberechnung von (a) freier Flüssigkeit im Douglas'schen Raum mit (b) Sono-AVC: Das Volumen wurde auf 26 ml kalkuliert.

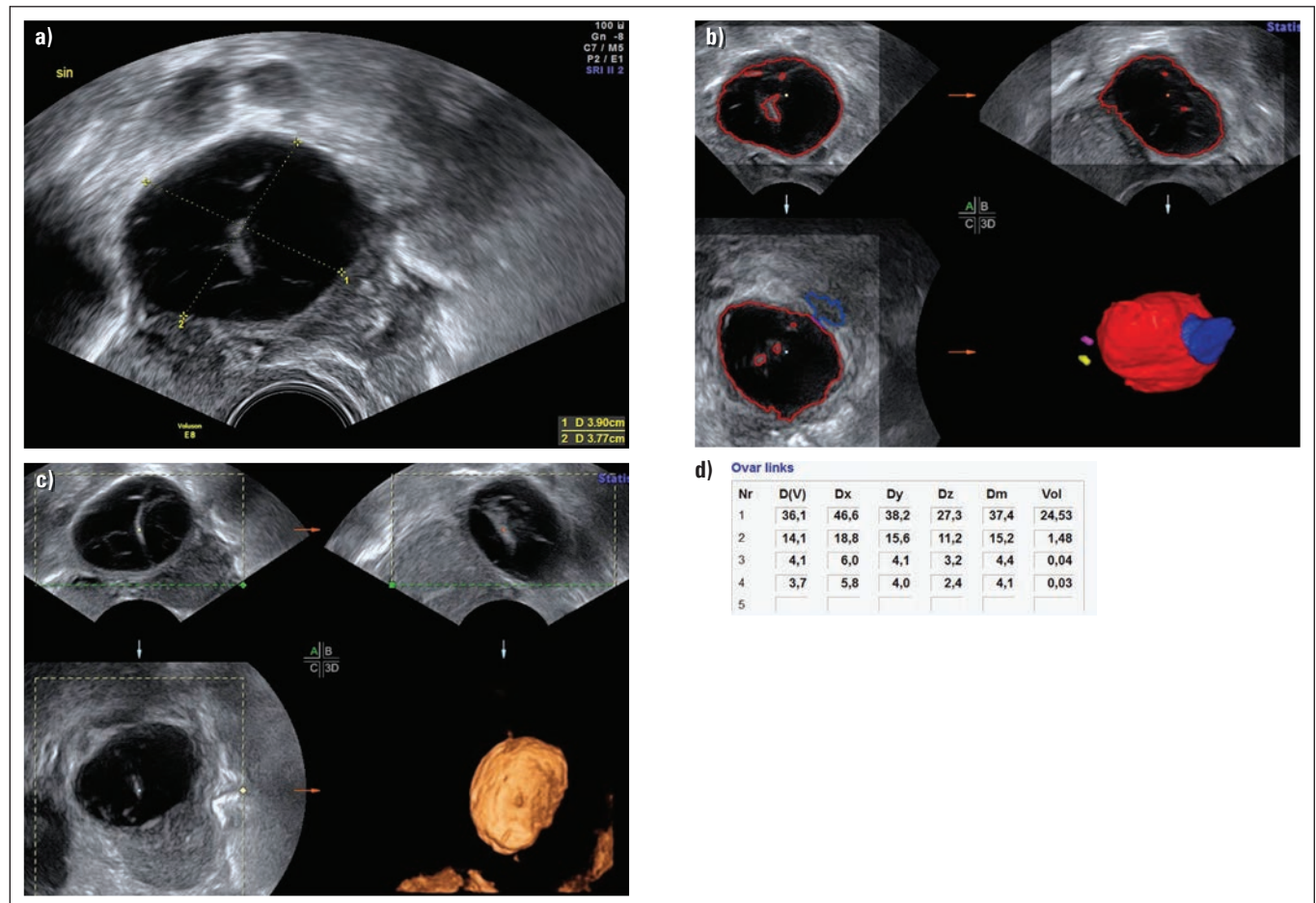


Abbildung 7: Befund bei eingebluteter Corpus-luteum-Zyste: **(a)** Zunächst wird die Zyste im größten Durchmesser gemessen. **(b)** Die echodensen eingebluteten Areale können bei Sono-AVC manchmal gewisse Unschärfen ergeben. **(c)** Im „Inverse Mode“ werden alle flüssigkeitsgefüllten Strukturen solide 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).

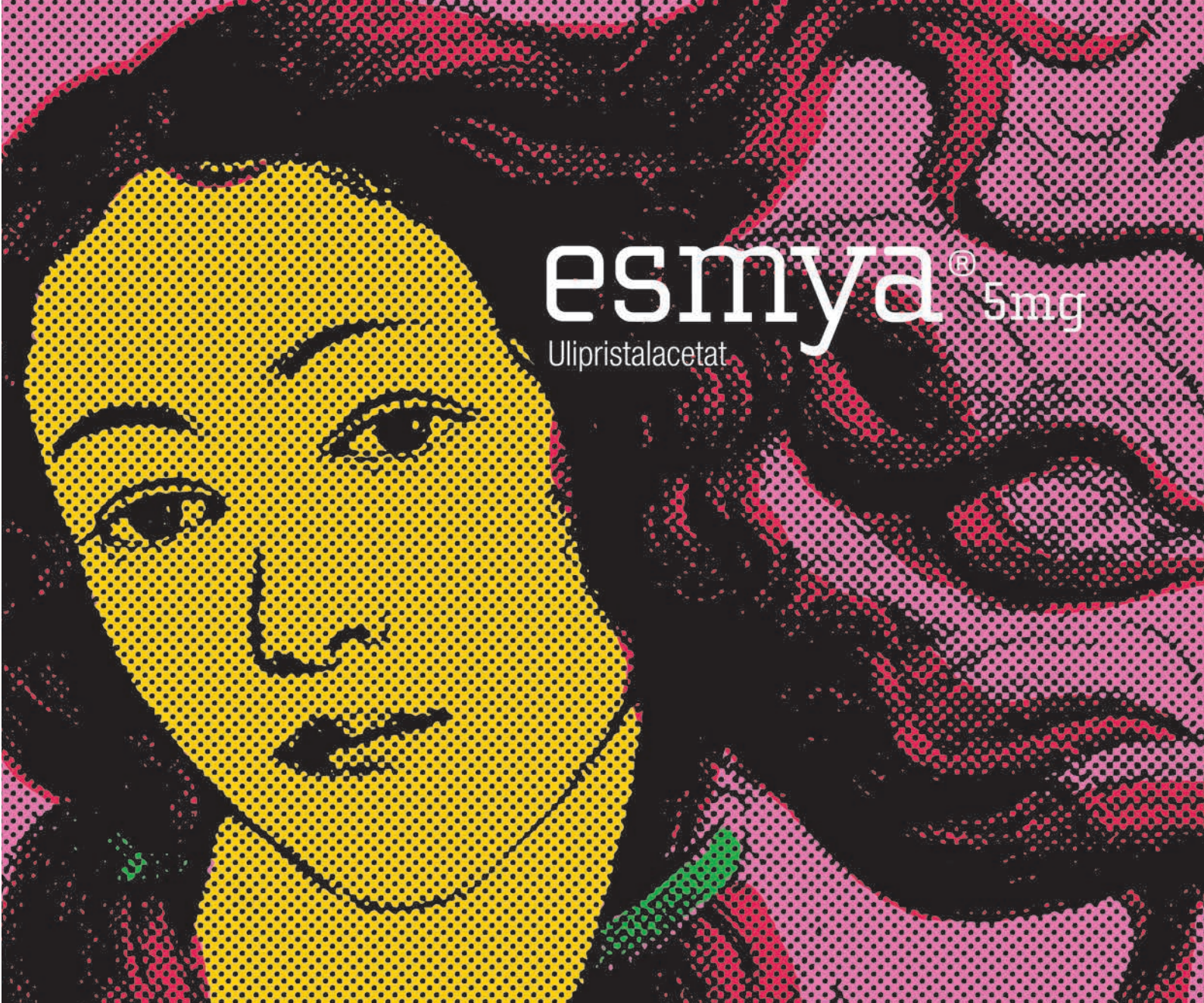
Die verschiedenen Optionen des 3D-Schalls ersparen niemandem die Mühe und die viele Übung, die das Beherrschen des gynäkologischen Ultraschalls verlangt. Allerdings kann gerade das Sono-AVC den Untersuchungsablauf deutlich beschleunigen und dabei sehr verlässliche Messresultate bieten [4]. Wie sehr man 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



esmya® 5mg
Ulipristalacetat

Die innovative Myomtherapie

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

esmya®

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

Referenzen

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



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

Erfolgsquote mit IVF vergleichbar

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

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

EVIE – Pumpt Schwangerschaftsraten in neue Höhen



EVIE ist eine kleine, mechanische Pumpe zur Einmalverwendung.

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



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

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

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

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

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

Welchen therapeutischen Nutzen bietet EVIE?

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

Welche Kinderwunschpaare profitieren von EVIE?

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

Weitere Informationen:

KAIROS

Weil Kinderwunsch nicht warten kann

KAIROS Life Sciences GmbH
A-2344 Maria Enzersdorf,
Hauptstraße 5

Tel: +43-2236-710 777-0

Fax: +43-2236-710 777-70

E-Mail: office@kairos-life.com

Pharma-News

Neue Initiative gegen Osteoporose

Die Diagnose und Behandlung von Osteoporose in der Schweiz ist lückenhaft. Gemäss den Daten von IMS Health ist die Anzahl medikamentös behandelter Patienten seit 2011 um > 10 % gesunken. Eine aktuelle Publikation zeigt, dass lediglich 36 % der Männer und 58 % der Frauen mit hohem Osteoporoserisiko adäquat behandelt werden [1]. Nun haben sich Osteoporose-Organisationen aus der ganzen Schweiz zusammenschlossen, um diesem für die Patienten schlechten Trend entgegenzuwirken.

Grüne Schleife für starke Knochen

„Gemeinsam für starke Knochen“ lautet das Motto der Initiative, die vom Biotechnologie-Unternehmen Amgen unterstützt wird. Die Initianten haben zu diesem Zwecke ein umfassendes Paket an Informationsmaterialien sowie einen Veranstaltungskalender für medizini-

sche Fachpersonen zusammengestellt. „Die Initiative soll das Bewusstsein für Osteoporose schärfen und so ermöglichen, die Signale einer Erkrankung frühzeitig zu erkennen“, sagt PD Dr. Christian Meier, vom Osteoporoserat und Präsident der SVGO. „Unser Ziel ist, damit einen signifikanten Beitrag zur Bekämpfung von Osteoporose zu leisten und die Situation aller Betroffenen zu verbessern.“

Als Symbol für die Bedeutung des Kampfes gegen Osteoporose dient eine grüne Schleife (der so genannte „green ribbon“), die zusammen mit ausführlichem Informationsmaterial an Ärztinnen und Ärzte in der ganzen Schweiz abgegeben wird.

Breite Abstützung durch Organisationen

Hinter der Initiative „Gemeinsam für starke Knochen“ stehen alle wichtigen Organisationen und Verbände, die sich

mit der Osteoporose beschäftigen, angeführt vom Osteoporoserat Schweiz mit der Patientenorganisation OsteoSwiss und der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO), in Partnerschaft mit der Rheumaliga Schweiz, Rheuma Schweiz sowie der Osteoporose-Plattform der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR).



Gemeinsam für starke Knochen: die grüne Schleife erhöht das Bewusstsein für Osteoporose.

Literatur:

1. Svedbom A, Ivergård M, Hernlund E, et al. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Switzerland. Arch Osteoporos 2014; 9: 187.

Weitere Informationen:

Amgen Switzerland AG
CH-6301 Zug, Dammstrasse 21
www.amgen.ch

Impressum

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

Herausgeber und Chefredakteur:

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

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

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

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

der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und 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.



Verhütung
kann auch
preiswert sein!

Desoreh[®] 20

Desogestrel/EE

Desoreh[®] 30



DESOREN[®] 20/Desoreh[®] 30: Filmtablette: 20 bzw. 30 µg EE, 150 µg Desogestrel. **I:** Orale Kontrazeption. **D:** 1 Tabl. / Tg. über 21 Tage. **KI:** Schwangerschaft, thrombo-embolische Prozesse, Diabetes mellitus, Lebererkrankungen, Lebertumoren, sexualhormon-empfindliche Tumoren, ungeklärte Genitalblutungen. **VM:** Sofort absetzen bei: Exazerbation von Kopfschmerzen oder Migräne, Wahrnehmungsstörungen, 4 Wochen vor Operationen, Immobilisation, signifikantem Blutdruckanstieg, generalisiertem Pruritus, starken Oberbauchbeschwerden. **IA:** Enzyminduktoren, Breitspektrumantibiotika. **UAW:** Depressive Verstimmungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Brustspannen. **Liste B.** Weitere Informationen unter www.swissmedinfo.ch. Zulassungsinhaber: **Gedeon Richter (Schweiz) AG, Cham.**

77465/DE/1 1304