

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Eine neue Alternative für die Prävention und Therapie postmenopausaler Erkrankungen, insbesondere des metabolischen Syndroms

W. Wuttke, D. Seidlová-Wuttke

RUBRIKEN

News-Screen

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Die Mädchensprechstunde

Menopause heute und morgen

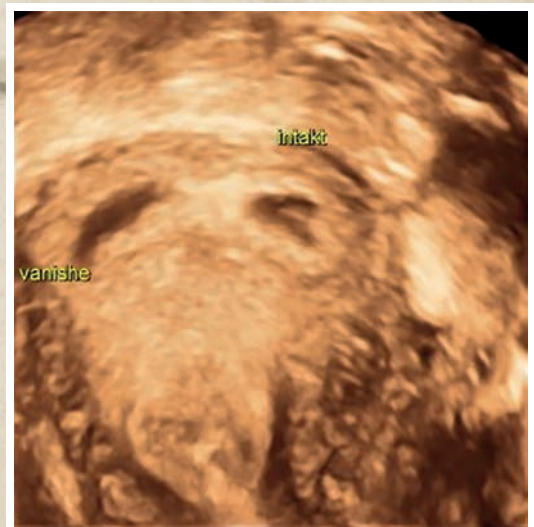
Klinische Studien/Klinische Praxis

Aktuelles

Buchbesprechung

Mitteilungen

Pharma-News



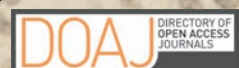
Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopausegesellschaft

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz



esmya®

Auszeit bei symptomatischen Myomen



GELBE BOX*
(RE1)

* bis auf weiteres für
die erste 3-Monats-
therapie

- **Schnelle Kontrolle von Blutungen und Schmerzen**^{1,2}
- **Signifikante und anhaltende Myom-Verkleinerung**^{1,2}
- **Therapiewiederholung zugelassen**³



 **GEDEON RICHTER**

Inhalt

Editorial F. Fischl, A. Tramontana	5
Eine neue Alternative für die Prävention und Therapie postmenopausaler Erkrankungen, insbesondere des metabolischen Syndroms W. Wuttke, D. Seidlová-Wuttke	6
RUBRIKEN	
News-Screen Assistierte Reproduktion – K. Walch	13
News-Screen Menopause – P. Frigo	15
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall C. Brezinka	18
Die Mädchensprechstunde Die Mädchensprechstunde in Österreich – A. Tramontana	22
Die Mädchensprechstunde Kontrazeption Teil I – Die Pille – A. Tramontana	24
Menopause heute und morgen Menopausekongress 2014 – A. Tramontana	28
Klinische Studien/Klinische Praxis: Expertenkommentar zur Metaanalyse „Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Supposed Normal Ovarian Responders Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis“ A. Just	29
Aktuelles: Die Therapie von Uterusmyomen bei Kinderwunschpatientinnen F. Fischl	31
Aktuelles: CMA-haltige kombinierte hormonelle Kontrazeptive und weibliche Sexualität – Die „Pille“ und die „Libido“ J. Bitzer	34
Buchbesprechung	27, 38
Mitteilungen der Österreichischen IVF-Gesellschaft	39
Pharma-News	40
Impressum	42
Richtlinien für Autoren	43
Titelbild: Aus: C. Brezinka, Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall: Die frühe Zwillingschwangerschaft und der „vanishing twin“, S. 19, Abb. 3.	

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

Herausgeber:

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

Redaktion:

A. Tramontana

Editorial Board

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

G. Freude, Wien
 L. K. Fuith, Eisenstadt
 S. Ginter, Luxemburg
 J. C. Huber, Wien
 J. Keckstein, Villach
 M. Metka, Wien

A. O. Mück, Tübingen
 W. Rossmanith,
 Karlsruhe

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

In Österreich werden jährlich circa
79.330 Babys
geboren.

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

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

Ab Kinderwunsch bis zum Ende der Stillzeit
bestens versorgt:

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

femibion®, vom Kinderwunsch
bis zum Ende der Stillzeit.



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

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Mit dieser ersten Ausgabe 2015 unseres Journals darf ich Sie gemeinsam mit unserer neuen Redakteurin recht herzlich begrüßen. Wie bereits in der letzten Ausgabe angekündigt, finden Sie in dieser Ausgabe viel Neues. Gemeinsam mit Frau Dr. Tramontana, die sich hier selbst vorstellen wird, präsentieren wir Ihnen neben alt bekannten Rubriken und neuen interessanten Artikeln ein modernes, junges Konzept mit verschiedenen Schwerpunkten in neuer Form. Wir hoffen, Sie finden an dem neuen Mix Gefallen. Natürlich runden Buchbesprechungen, Mitteilungen der Gesellschaften und Pharma-News das Bild auch dieser Ausgabe in gewohnter Weise ab.

Unsere neue Redakteurin:

Mein Name ist Dr. Alessandra Tramontana und ich bin Assistenzärztin in Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Sozialmedizinischen Zentrum Ost – Donauespital. Ich freue mich sehr, die redaktionelle Leitung des Journals zu übernehmen, und möchte mich beim gesamten Team für diese Möglichkeit und das Vertrauen sehr herzlich bedanken. Aus der Idee einer modernen Um- und Neustrukturierung des Journals ist ein neues und junges Konzept entstanden.

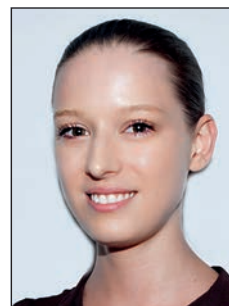
Mithilfe inhaltlicher und gestalterischer Veränderungen werde ich einerseits den Schwerpunkt auf gynäkologische Problemstellungen im jungen Erwachsenenalter mit der „Mädchensprechstunde“ legen und andererseits unterschiedliche Ansätze zum Thema Menopause unter „Menopause heute und morgen“ besprechen.

Die Mädchensprechstunde. In dieser Rubrik finden Sie innerhalb eines Themengebietes zwei neue Formate: Zum einen erscheint eine Kolumne, gewidmet der speziellen Zeit, den besonderen Herausforderungen und den spezifischen Krankheitsbildern während der Entwicklung vom Mädchen bis zur Frau. In dieser Ausgabe starten wir mit dem Begriff der Mädchensprechstunde und einem Gespräch mit Dr. Michael Elnekheli. Zum anderen gibt es die Kontrazeption als neue Fortbildungsserie. Ist doch heute das Recht der Frau auf Selbstbestimmung persönlicher, individueller Familienplanung ebenso selbstverständlich wie die Erwartungen an die verfügbare Verhütungsmethode und der Anspruch auf höchst mögliche Sicherheit, einfachste Anwendung und problemlose Langzeitwirkung ohne jegliche Nebenwirkungen oder Risiken, scheint es nicht ganz unwesentlich, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen. Den Anfang macht die am häufigsten verwendete Verhütungsmethode in Österreich: die Pille.

Menopause heute und morgen. Die Menopause erfährt in der Gynäkologie gerade wieder einen neuen Aufschwung und Durchbruch und stellt damit eingetragene Erinnerungen der WHI-Studie in ein völlig neues Licht. Die neue Rubrik wird Altes und Neues zum Thema Menopause in unterschiedlichster Form beinhalten. Zu Beginn ein Resümee des Menopausekongresses 2014.

Wir wünschen Ihnen eine interessante und spannende Lektüre mit dieser neu gestalteten Ausgabe!

Alessandra Tramontana, Redakteurin
Franz Fischl, Herausgeber



Eine neue Alternative für die Prävention und Therapie postmenopausaler Erkrankungen, insbesondere des metabolischen Syndroms

W. Wuttke, D. Seidlová-Wuttke

Kurzfassung: Viele postmenopausale, aber in zunehmendem Maße auch junge Frauen und Männer werden übergewichtig. Heute werden 2 Fetttypen unterschieden: der gynoide Birnentyp mit großen glutealen Fettdepots und der androide Apfelform mit viel viszeralem Fett. Das metabolische Syndrom entwickelt sich bei übergewichtigen bzw. fettleibigen Menschen in erster Linie durch Bildung großer viszeraler Fettdepots. Diese Patienten gehören also zu den Apfelformen mit großen androgenen Fettdepots, oder platt ausgedrückt: Sie haben einen „Bierbauch“. Bei übergewichtigen Frauen liegt in der Regel ein Mischtyp vor. Die viszeralen Fettzellen dieser Menschen sezernieren große Mengen an proinflammatorischen Zytokinen, welche den gesamten Körper in einen chronisch entzündlichen Zustand versetzen. Der daraus resultierende hohe oxidative Stress und die Zytokine führen zu einer Hyperlipidämie und es folgen Hypertonie und Arteriosklerose. Auch Insulinrezeptoren werden desensibilisiert und es entwickelt sich ein Typ-2-Diabetes. Das metabolische Syndrom hat aber nicht nur negative Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem, sondern auch auf die Muskulatur, da auch hier schädliche Fettzellen akkumulieren und den Aufbau von Muskelfasern hemmen. Fettzellen im Knochenmark und Fettzotten in Gelenken schädigen durch die dort sezernierten Zytokine die knochen- und knorpelaufbauenden Osteo- und Chondroblasten, sodass sich eine Osteoporose entwickelt und die sich durch Übergewicht anbahnende Arthrose gefördert wird. Ecdyson unterbindet den Aufbau von Fettzellen. Deshalb ist

Ecdyson in der Lage, den Anteil an Körperfett zu reduzieren und dabei gleichzeitig die Muskelmenge und -kraft zu steigern. Ecdyson kommt in Spinat vor. In Kombination mit Substanzen, welche bekanntermaßen Knochen, Knorpel oder Arterien schützen, wie Kalzium, Vitamin D oder Antioxidantien, verhindert oder reduziert ein Ecdyson-haltiges Spinatpräparat die Entwicklung des metabolischen Syndroms, einer Osteoporose bzw. einer Arthrose und – in Kombination mit Beckenbodengymnastik – einer Harninkontinenz.

Schlüsselwörter: Ecdyson, Östrogenmangel, metabolisches Syndrom, viszerales Fett

Abstract: A New Alternative for the Prevention of Postmenopausal Diseases, Particularly of the Metabolic Syndrome. Many postmenopausal, but increasingly also young females and males develop obesity. Today, 2 types of obesity are differentiated: the gynoid “pear” type with fat large gluteal and thigh fat and the android “apple” type with large visceral fat depots. The metabolic syndrome develops primarily in obese persons with large visceral fat depots. Adipocytes of the visceral type secrete proinflammatory cytokines which, in apple-type obese persons, sets the whole body in an inflammatory condition with high oxidative stress with harmful effects in many organs including arteries, which results in hypertension and insulin receptors are desensitized with the consequence

of the development of type-2 diabetes. Obese persons also suffer often from hyperlipidemia, which may result in arteriosclerosis and heart attacks. The metabolic syndrome is not only dangerous for the cardiovascular system, but also for bones, joints, and the musculature because there are accumulating fat cells in bone marrow, fat pads in joints, and adipocytes in muscles secrete also proinflammatory cytokines which inhibit the formation of bone osteoblasts, cartilage chondroblasts, and muscle myoblasts. In the bone, cytokines even stimulate the formation of bone-resorbing osteoclasts. These effects of adipocytes result in epiphenomena of the metabolic syndrome namely in osteoporosis, arthrosis, and sarcopenia. Ecdysone has proven inhibitory effects on the formation of adipocytes. Therefore ecdysone is able to inhibit the amount of body fat and thereby inhibit simultaneously the reduction of muscle, bone, and joint cartilage. Ecdysone is a compound present in spinach; in combination with substances with beneficial effects in bones, joints, muscles, and the cardiovascular system, ecdysone has clinically proven effects on symptoms of the metabolic syndrome, osteoporosis, arthrosis, and sarcopenia. In combination with training of the pelvic floor muscles and the mild, antibiotically active cranberry extract, this results in improvement of urinary incontinence. **J Gynäkol Endokrinol 2015; 25 (1): 6–12.**

Key words: ecdysone, lack of estrogens, metabolic syndrome, visceral fat

■ Einleitung

In den deutschsprachigen Ländern werden Frauenärzte immer häufiger zu Hausärzten für Frauen. Deshalb sollten sie auch viel über Erkrankungen wissen, die gehäuft postmenopausal auftreten, aber auch nichtklassische gynäkologische Organe betreffen. Postmenopausale Erkrankungen entwickeln sich meistens schleichend: Häufig werden postmenopausale Frauen, aber auch junge Menschen übergewichtig. Die Adipositas hat fast pandemische Züge angenommen und es ist unumstritten, dass Übergewicht bei Frauen zu signifikanter Häufung von polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) führt, welches eine häufige Ursache der Sterilität ist. Auch mehren sich Karzinome vieler Organe, insbesondere von Mamma und Endometrium. Bei vielen übergewichtigen Patienten entwickelt sich ein me-

tabolisches Syndrom mit einer Hyperlipidämie, welches neben Schädigung der Arterien mit der Folge von Hypertonie, Thromboembolien, Herzinfarkten und Schlaganfällen auch zur Desensibilisierung von Insulinrezeptoren führen kann, mit der Folge der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes, der immer häufiger bei jungen Menschen, ja sogar bei Kindern auftritt. Die neueste internationale Definition des metabolischen Syndroms lautet deshalb auch folgendermaßen [1]: erhöhter Bauchumfang (viszerale Obesitas; Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm); erhöhte Triglyceride (> 150 mg/dl); reduzierte HDL-Werte („gutes“ Cholesterin; Männer < 40 mg/dl, Frauen < 50 mg/dl; interessanterweise finden erhöhte LDL-Werte, also das „schlechte“ Cholesterin, in den meisten Definitionen keine Erwähnung mehr); erhöhter Blutdruck (systolisch > 130 und/oder diastolisch 85 mm/Hg) oder behandelte Hypertonie; erhöhte Nüchtern glukose (> 100 mg/dl). Auch postmenopausal gehäuft auftretende Erkrankungen der muskuloskelettären Einheit, wie Osteoporose, Arthrose und Muskelschwund, sind zu einem großen Teil auf einen Östrogenmangel zurückzuführen. Sie werden erst erkannt, wenn Knochenbrüche aufgetreten sind oder wenn durch Gelenkschmerzen und zu wenig Muskulatur

Eingelangt am 24. April 2014; angenommen nach Revision am 26. Jänner 2015

Aus der Hormon- und Gewichtssprechstunde, MEZ Göttingen, Göttingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Wolfgang Wuttke, Hormon- und Gewichtssprechstunde, MEZ Göttingen, D-37081 Göttingen, Bahnhofsallee 1d; E-Mail: w.wuttke@verdevital.de

die Beweglichkeit eingeschränkt ist. Es ist sicher richtig, dass viele dieser Erkrankungen durch eine Hormonersatztherapie (HET) gar nicht oder erst in höherem Lebensalter auftreten würden. Die HET ist aber in den letzten beiden Dekaden durch Publikation z. T. lebensgefährdender Nebenwirkungen in Verfall geraten. Das hat dazu geführt, dass besonders pflanzliche, Phytoöstrogen-haltige Präparate als Ersatz für die HET große Umsatzsteigerungen erfahren haben. In den letzten Jahren sind allerdings in mehreren Reviews Zweifel an der Wirksamkeit der Phytoöstrogene zur Linderung klimakterischer Beschwerden oder zur Prävention der Osteoporose aufgekommen [2–5]. Im Folgenden soll ein Einblick in eine neue Strategie zur Verhinderung von Erkrankungen gegeben werden, welche im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom gesehen werden müssen.

■ In Kürze: Die Hormonersatztherapie (HET)

Die HET mit Östrogenen, bei der Uterus-intakten Frau immer in Kombination mit Gestagenen, ist die noch effektivste Therapie zur Verhinderung klimakterischer Beschwerden. Diese Anwendung hat auch die besten knochenprotektiven Wirkungen; allerdings bedeutet das, dass die HET über viele Jahre erfolgen muss. Hunderte von Übersichtsartikeln zu möglicherweise leicht erhöhten Risiken, ein Mammakarzinom oder eine Arteriosklerose zu entwickeln, wurden in den letzten Jahren publiziert und sowohl für und wider eine HET ausführlich und kontrovers diskutiert. Die meisten internationalen Fachgesellschaften haben sich der Empfehlung „Globales Konsensus-Statement zur Menopausalen Hormontherapie“ [6] angeschlossen. Diese Therapie „ist eine individuell zu treffende Entscheidung unter Berücksichtigung von Lebensqualität und Gesundheitsaspekten sowie persönlichen Risikofaktoren wie Alter, Zeitspanne seit der Menopause und Risiko bezüglich Thromboembolie, ischämischer Herzerkrankungen und Mammakarzinom“, wobei darauf hingewiesen wird, dass die HET die wirksamste Behandlung vasomotorischer Beschwerden und der Osteoporose darstellt. Es wird erwähnt, dass ein erhöhtes Brustkrebsrisiko „primär mit der zusätzlichen Gestagengabe assoziiert und abhängig von der Anwendungsdauer“ ist, wobei konzipiert wird, dass eine alleinige Östrogengabe das Brustkrebsrisiko nicht erhöht, aber nur bei hysterektomierten Frauen angewendet werden darf. Für viele Frauen und Ärzte ist auch die leichte Erhöhung der Inzidenz von Brustkrebs allerdings immer noch Grund, keine HET zu empfehlen oder zu betreiben [7].

■ Postmenopause und Körpergewicht

Viele Frauen nehmen postmenopausal an Gewicht zu und entwickeln häufig ein metabolisches Syndrom; eine HET kann das verhindern [8, 9]. Aber auch Frauen mit noch erhaltener Ovarfunktion nehmen häufig an Gewicht zu. Mit der Gewichtszunahme ist ein deutlich erhöhtes Risiko für zahlreiche Erkrankungen wie das metabolische Syndrom, Osteoporose, Osteoarthritis (früher Arthrose genannt) und Abnahme der Muskelmasse verbunden.

Heute werden generell 2 Fettverteilungstypen mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften diskutiert. Der weibliche (gynoid)

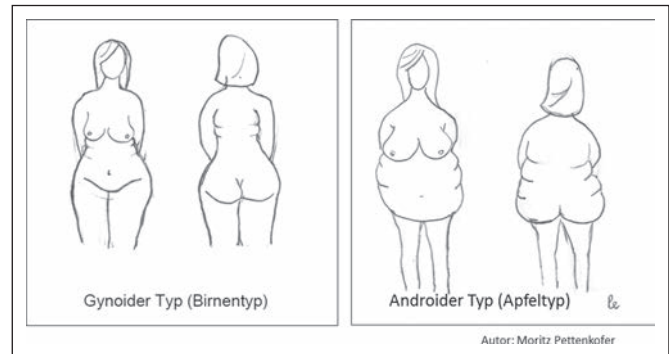


Abbildung 1: Skizze von typischer gynoider (links) und androider (rechts) Fettverteilung. Insbesondere das nicht sichtbare viszerale Fett im Bauchinneren hat schädliche Wirkungen und kann zum metabolischen Syndrom führen. Auffallend bei besonders gefährdeten Patienten sind die muskelschwachen Extremitäten. Mit freundlicher Genehmigung von Moritz Pettenkofer.

Fettverteilungstyp wird auch Birnentyp genannt, da Fettzellen (Adipozyten) vorwiegend in der glutealen Region und am Oberschenkel akkumulieren. Der männliche (androide) Verteilungstyp ist durch große Fettdepots im Bauchraum gekennzeichnet und wird als Apfeltyp mit einem „Bierbauch“ bezeichnet. Eine Karikatur beider Typen ist in Abbildung 1 dargestellt. Bei den meisten übergewichtigen Frauen liegt ein Mischtyp mit Fettdepots beider Arten vor.

Es kristallisiert sich immer deutlicher heraus, dass Adipozyten in den gynoiden Fettdepots Aromatasen exprimieren und deshalb geringe Mengen von Östrogenen produzieren. Dadurch haben übergewichtige Patientinnen möglicherweise seltener Osteoporose [1, 10], dafür aber deutlich häufiger Karzinome unterschiedlicher Organe, insbesondere der Mamma und des Endometriums [11–13], als schlanke Frauen.

Es gilt heute als zweifelsfrei belegt, dass das androide Fett, also das Bauchfett, sehr unangenehme Eigenschaften hat. Es sezerniert Substanzen (so genannte proinflammatorische Zytokine), die auch bei allgemein entzündlichen Prozessen überproduziert werden. Zusätzlich werden Makrophagen attrahiert, welche ebenfalls diese proinflammatorischen Zytokine produzieren [14–16]. Bei echten Entzündungen und Verletzungen sind diese Zytokine wichtig für immunologische Abwehrreaktionen; sie sinken nach erfolgreicher Bekämpfung der Noxe wieder in einen fast nicht messbaren Bereich. Bei großen Bauchfettdepots sind die proinflammatorischen Zytokine dauerhaft erhöht. Deshalb gelten Übergewicht und Fettleibigkeit mit großen Bauchfettdepots auch als ein Zustand chronischer Entzündung. Da bei diesen Frauen und Männern häufig das C-reaktive Protein leicht erhöht ist [16–19], sollte dieser leicht zu messende Entzündungsparameter bei allen übergewichtigen Menschen bestimmt werden.

Die proinflammatorischen Zytokine haben zahlreiche negative Wirkungen: Es kommt im gesamten Körper zu typischen entzündlichen Prozessen; insbesondere entwickelt sich ein hoher, generalisierter oxidativer Stress. Die Folgen dieser fettinduzierten Ereignisse sind in zahlreichen Reviews dargestellt [20, 21] und seien deshalb nur kurz zusammengefasst: Die Cholesterinproduktion, insbesondere das an die „low-density lipoproteins“ (LDL) gebundene Cholesterin, sowie die in den „very low-density lipoproteins“ (VLDL) gebundenen Triglyceride werden erhöht. Durch den hohen oxidativen Stress werden

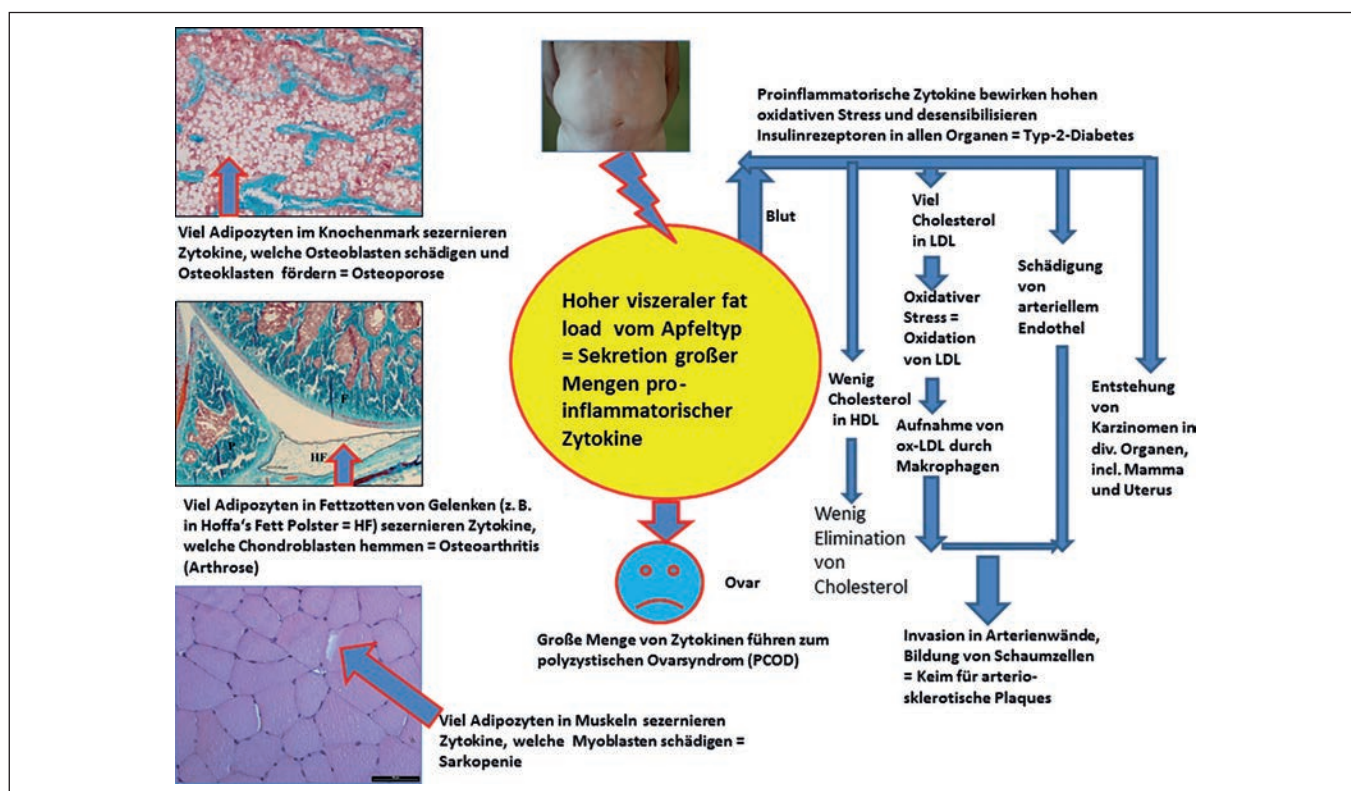


Abbildung 2: Im Mittelpunkt des metabolischen Syndroms steht die Fettzelle vom viszeralen Typ. Bei großen Depots im Bauchraum, also bei Fettverteilung vom Apfelfertyp, akkumulieren die schädigenden Fettzellen auch im Knochenmark, in Fettzotten der Gelenke und der Muskulatur. Diese Fettzellen vom viszeralen Typ sezernieren große Mengen proinflammatorischer Zytokine mit schädlichen Wirkungen in Arterien an Insulinrezeptoren, in Knochen, Gelenken und der Muskulatur. Die proinflammatorischen Zytokine schädigen auch die ovarielle Tätigkeit und führen deshalb zum polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS). © W. Wuttke

insbesondere die LDL vermehrt oxidiert und von speziellen weißen Blutkörperchen, so genannten Fresszellen (Makrophagen), aufgenommen. Diese mit oxidierten LDL beladenen Makrophagen wandern in Arterienwände ein und bilden hier als Schaumzellen die Keime für arteriosklerotische Plaques; es bildet sich rasch die gefürchtete Arterienverkalkung, die Arteriosklerose (auch Atherosklerose genannt), mit der Folge, dass der Blutdruck zu hoch wird. Aus Arteriosklerose und Hypertonie resultiert ein erhöhtes Risiko, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden [22, 23]. Bei längerem Bestehen der Fettleibigkeit werden zusätzlich Insulinrezeptoren desensibilisiert, sodass es zu der früher Altersdiabetes genannten Erkrankung kommt; da jetzt immer mehr junge Menschen übergewichtig werden, wird dieser Diabetes-Typ heute als Typ-2-Diabetes bezeichnet [24, 25]. Eine schematische Darstellung dieser Zusammenhänge ist in Abbildung 2 gezeigt. Aus dieser Abbildung geht auch hervor, dass das Krebsrisiko zahlreicher Organe erhöht ist. Bei geschlechtsreifen Frauen können durch die Zytokinproduktion auch die Ovarien geschädigt werden, woraus ein polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) entstehen kann.

Mit zunehmendem Alter, insbesondere in der Postmenopause (nach Erlöschen der Eierstockfunktion), akkumuliert Fettgewebe auch im Knochenmark. Die hier gebildeten Fettzellen haben die gleichen unangenehmen Eigenschaften wie die Fettzellen im Bauchraum, sodass auch im Knochenmark lokale entzündliche Prozesse entstehen [26–29]. Die knochenaufbauenden Zellen, die Osteoblasten, werden geschädigt, während die Zytokine eine direkte, stimulierende Wirkung auf die knochenabbauenden Zellen, die Osteoklasten, haben. Das führt zum Knochenschwund (Osteoporose), welcher bei postmeno-

pausalen Frauen und bei Männern mit niedrigen Androgenspiegeln durch die fehlende positive Wirkung von Östrogenen bzw. von Testosteron noch beschleunigt wird. In Gelenken, besonders in solchen mit hoher mechanischer Belastung wie Hüft- und Kniegelenken, gibt es Fettzotten, von denen man bisher glaubte, dass sie nur mechanische „Kissen“-Funktionen haben. Heute wissen wir, dass die Fettzellen in den Fettzotten der Gelenke auch proinflammatorische Zytokine produzieren. Bei übergewichtigen Menschen sind die Fettzotten stark vergrößert. Durch diese Vergrößerung der Fettzellmasse in Gelenkzotten kommt es zu chronischen Entzündungsprozessen [30, 31], die zusätzlich zur mechanischen Überbelastung der Gelenke durch das Übergewicht – also überwiegend des Hüft- und Kniegelenkes – die Knorpelzellen (Chondroblasten) in den Gelenken schädigen, was das Fortschreiten der Arthrose noch beschleunigt. Um diesem chronischen Entzündungsprozess gerecht zu werden, wird die Arthrose im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch auch Osteoarthritis genannt.

Schließlich wird auch die Muskulatur von übergewichtigen Menschen geschädigt, weil sich hier Fettzellen vermehren, welche ebenfalls proinflammatorische Zytokine produzieren [32, 33]. Das führt durch Hemmung der Myoblastogenese zur Abnahme von Muskelmasse. Bei postmenopausalen Frauen, aber auch bei alternden Männern, bewirkt der Östrogen- bzw. ein Androgenmangel noch eine zusätzliche Reduktion der Muskelmasse. Bei alternden Menschen wird dieser Mangel an Muskulatur Sarkopenie genannt.

Diese Effekte des Besatzes mit Fettzellen vom viszeralen Typ im Bauchraum, in Knochen, Gelenken und der Muskulatur sind ebenfalls in Abbildung 2 dargestellt. Die oben beschrie-

benen Erkrankungen gehören alle zum Krankheitsbild des metabolischen Syndroms.

Die weltweit pandemischen Ausmaße der Adipositas sind hauptsächlich zurückzuführen auf Bewegungsmangel und ungesunde Ernährung. Das liegt in erster Linie an der massenhaften Aufnahme von Fast Food und kalorienhaltigen Getränken. Übergewicht ist also zu einem weltweiten Problem geworden. Es ist definiert als ein Body-Mass-Index (BMI) > 30; ein Mensch ist fettleibig bei einem BMI > 35. Der BMI stellt allerdings ein klinisch überholtes Maß für Fettleibigkeit dar, da er nicht berücksichtigt, ob ein hoher BMI durch große Fett- oder Muskelmasse bedingt ist. Aus oben ausführlich besprochenen Gründen ist heute das klinisch wichtigere Maß der Bauchumfang: Bei Männern gilt ein Bauchumfang von 80–99 cm als normal, 100–120 cm gilt als übergewichtig, Männer mit einem Bauchumfang > 120 cm gelten als fettleibig. Bei Frauen sind die Werte naturgemäß niedriger: normal 70–89 cm, übergewichtig 90–109 cm, fettleibig sind Frauen mit einem Bauchumfang > 109 cm. Der Bauchumfang stellt also ein zuverlässigeres Maß für eine Krankheitsgefährdung dar als der BMI.

Es gibt mittlerweile verschiedene Medikamente, welche einige der aus dem metabolischen Syndrom resultierenden Krankheiten günstig beeinflussen können; diese sind jedoch teuer und können sich nicht auf das Gesamtbild des metabolischen Syndroms positiv auswirken. Außerdem mehren sich Hinweise über negative Nebenwirkungen.

Ziel unserer Bemühungen muss also die Verhinderung bzw. die Reduktion von Übergewicht und Fettleibigkeit sein. Das ist ohne weitere Maßnahmen nur durch eine gesunde Lebensführung, also durch viel körperliche Bewegung und gesunde Ernährung, zu bewerkstelligen. Dazu fehlen häufig die Zeit und der Wille.

Aus oben genannten Gründen wird eine Östrogen/Gestagen-Therapie von vielen Patientinnen und Ärzten gefürchtet und deshalb nicht praktiziert. Hilfreich können preiswerte Nahrungsergänzungsmittel sein.

■ Ecdyson (Ecd)

Ecd ist ein Steroid, welches ursprünglich aus Schmetterlingsraupen als Verpuppungshormon isoliert wurde [34]. Einige Pflanzen, so auch Spinat, produzieren Ecd, um sich vor Raupenfraß zu schützen [35]. Nach Literaturangaben sollte sich diese Substanz zum Verhindern der Fettleibigkeit und zum Aufbau von Muskulatur eignen [36, 37]. Deshalb ist Ecd seit Langem als eine muskelanabole Substanz bekannt und wird in einigen Bodybuilder-Shops zu hohen Preisen verkauft.

Zahlreiche Pflanzen produzieren Ecdyson: Ein in Deutschland weitverbreitetes Nahrungsmittel, der Spinat (*Spinacia oleracea*), beinhaltet beträchtliche Mengen (bis zu 0,05 % Feuchtgewicht). Tierversuche haben gezeigt, dass Ecdyson auch in großen Mengen nicht zu Schädigungen irgendwelcher Organe führt [36]. Es konnten in jüngster Zeit hingegen mehrere positive Wirkungen von Ecd gezeigt werden. Älteren, nicht placebokontrollierten Arbeiten zufolge soll Ecdyson muskelaufbauend und fettabbauend wirken [38, 39]. Schon früh konnte

in Insekten gezeigt werden, dass Ecd die Synthese von Aktin, einem wichtigen Bestandteil von Muskelzellen, stimuliert [40]. In der Folgezeit ist auch tierexperimentell eine Vermehrung von Muskelmasse gezeigt worden [41]. Kastration von Tieren führt in der Regel zu Fettleibigkeit, zur Abnahme der Muskel-, Knochen- und Knorpelmasse, zur Erhöhung des Cholesterins, der Triglyceride und zum so genannten Altersdiabetes (Typ-2-Diabetes). Insbesondere ovariectomierte Ratten und Mäuse entwickeln diese Erkrankungen, die heute, wie oben ausgeführt, alle dem erweiterten metabolischen Syndrom zugerechnet werden. In Insekten führt Ecd zur Bildung von apoptotischen Genen in Fettgewebe und führt so zum Untergang von Adipozyten [42]. Eine Fütterung von kastrierten oder überfütterten Tieren mit Ecd-haltigem Futter war in der Lage, die Fettleibigkeit und die Abnahme der Muskelmasse zu reduzieren [37, 43, 44]. Außerdem war in den Tieren die fäkale Ausscheidung von Lipiden bei gleicher Aufnahme gesteigert, als Zeichen, dass Ecd die enterale Resorption von Fett hemmte [45]. Im Knochen war durch Ecd die Entwicklung von Knochenschwund deutlich reduziert [46] und die nach Kastration reduzierte Knorpelmasse im Kniegelenk der Ratten blieb intakt [47]. Die Tiere hatten deutlich niedrigere Cholesterin-, insbesondere LDL- und Triglyceridspiegel. Auch die Blutzuckerspiegel normalisierten sich [37]. Damit konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass eine Ecd-angereicherte Ernährung in der Lage war, die Entwicklung nicht nur des Übergewichtes und der Fettleibigkeit, sondern des gesamten metabolischen Syndroms zu verhindern.

Wie wirkt Ecdyson?

Es ist heute hinlänglich bekannt, dass Adipozyten, Osteo-, Chondro- und Myoblasten gemeinsame Vorläuferzellen, so genannte adulte mesenchymale Stammzellen, haben. Die Entscheidung, in welche Richtung sich eine mesenchymale Stammzelle entwickelt, wird durch die Aktivierung so genannter Schaltergene („switch genes“) getroffen. Aktivierung des „peroxisome proliferator-activated receptor“ vom γ -Subtyp (PPAR γ) bewirkt die Differenzierung der adulten mesenchymalen Stammzellen zu Fettzellen. Die Aktivität dieses Transkriptionsfaktors ist durch Ecd gehemmt, sodass apoptotisch absterbende Fettzellen nicht wieder ersetzt werden. Das reduziert den gesamten Fettbesatz des Körpers, so auch die Masse an dem schädlichen viszeralen Fett.

Mit einer humanen Stammzelllinie wurde gezeigt, dass Ecd durch Stimulation des „bone morphogenetic proteins-2“ die osteogene Differenzierung stimulierte [48]. Eine kürzlich publizierte Arbeit bestätigte die von uns beschriebenen muskelaufbauenden Wirkungen von Ecd [49]. In dieser Arbeit wurden auch Hinweise dafür gefunden, welche Gene durch Ecd günstig beeinflusst wurden. Interessanterweise waren nicht nur Gene, welche in den Muskelaufbau involviert sind, beeinflusst, sondern auch Gene, die günstige Wirkungen in Knochen-, Knorpel- und Gelenkfunktionen haben. Zusätzlich werden proliferationsfördernde Faktoren für die Differenzierung von Knochen- und Muskelzellen stimuliert, weshalb Osteo- und Myoblasten und somit Knochen- und Muskelmasse unter dem Einfluss von Ecd zunehmen [37, 46, 48, 50, 51].

Alle zitierten tierexperimentellen Resultate belegen eindeutig, dass Ecd gut im Gastrointestinaltrakt von Säugetieren resor-

Tabelle 1: Wirkung des Ecdyson-haltigen Spinatextraktes auf einige Körperparameter.

	Placebo	VerdeFit®
Parameter	% Änderung vom initialen Wert	% Änderung vom initialen Wert
Körpergewicht	1,61	-1,2*
Fettanteil	0,6	-2*
Muskelanteil	-0,9	0,7
Bauchumfang	1,6	-2,8*

* p < 0,05 vs. Placebo

Tabelle 2: Wirkung des Ecdyson-haltigen Spinatextraktes auf Lipide und den Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP).

	Placebo	VerdeFit®
Parameter	% Änderung vom initialen Wert	% Änderung vom initialen Wert
Cholesterin	6,8	-10,9*
HDL	-0,9	14,2*
LDL	-4,9	-4,1
Triglyceride	15,4	-37,4*
CRP	22,4	-74,4*

* p < 0,05 vs. Placebo

biert wird und somit bioverfügbar ist. Ein möglicher Weg, wie Ecd die Muskulatur günstig beeinflussen kann, liegt in der Aktivierung von Kalzium-Influx und in der daraus resultierenden vermehrten Proteinsynthese [52].

Wie sieht es mit Daten von Untersuchungen am Menschen aus?

In einer kürzlich durchgeführten, offenen Anwendungsbeobachtung an Frauen und Männern mit leicht erhöhtem Bauchumfang, leicht erhöhten Triglyceriden und Cholesterin ist der Effekt der täglichen Aufnahme von 200 mg Ecdyson über 3 Monate evaluiert worden. Gegenüber den Befunden zu Beginn der Studie war das auffälligste Ergebnis nach 3-monatiger Einnahme von 200 mg Ecdyson eine deutliche Senkung der „schlechten“ Triglyceride um 27,7 % und der „schlechten“ LDL-Spiegel um 13,9 % bei gleichzeitiger Erhöhung der „guten“ HDL-Spiegel um 8 %. Nach international üblichen Kriterien ist das eine schwache Evidenz dafür, dass Ecdyson eine protektive Wirkung auf die Entwicklung von Arteriosklerose und die daraus resultierenden Folgeerkrankungen haben könnte. Interessanterweise war das Körpergewicht der untersuchten Personen nur geringfügig verändert (-1,1 kg). Das war durch eine Verringerung des gesamten Körperfettanteils um 5 % sowie eine daraus resultierende Verringerung des Bauchumfanges um 2 cm bei gleichzeitiger Erhöhung der Muskelmasse um 5 % zu erklären. Andere Parameter wie Leberenzyme, Blutbild etc. waren nicht verändert.

Diese Ergebnisse wurden eindrucksvoll durch Daten einer placebokontrollierten Studie bestätigt. In diese Studie wurden 84 leicht übergewichtige Patienten (Frauen: Bauchumfang > 90 cm; Männer: Bauchumfang > 100 cm), alle mit leicht erhöhtem Cholesterin oder Triglyceriden, aufgenommen und so randomisiert, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern gab. Die Verum-Gruppe erhielt

Tabelle 3: Wirkung des Ecdyson-haltigen Spinatextraktes auf Körpergewicht und Bauchumfang.

	Placebo	VerdeDry®
Parameter	% Änderung vom initialen Wert	% Änderung vom initialen Wert
Körpergewicht (kg)	-0,1	-1,5*
Bauchumfang (cm)	0,1	-4*

* p < 0,05 vs. Placebo

Tabelle 4: Wirkung des Ecdyson-haltigen Spinatextraktes auf Beckenbodenparameter von postpartal inkontinenten Frauen.

	Placebo	VerdeDry®
Parameter	% Änderung vom initialen Wert	% Änderung vom initialen Wert
ÄBB ¹	18,4	27,7*
Portio-Position ²	8,1	27,8*

* p < 0,05 vs. Placebo

¹ ÄBB: äußerer BB-Index = Kontrahierbarkeit der Beckenbodenmuskulatur, Index 1–2² Portio-Position: gynäkologische Untersuchung, Index 1–4

täglich 2× 50 mg Ecdyson in 450 mg Spinatpulver (VerdeFit® der Fa. VerdeVital GmbH®, Bovenden, Deutschland); der Placebogruppe wurden 500 mg Ecdyson-freies Spinatpulver über 3 Monate verabfolgt. Wie in der offenen nahmen auch in der Verum-Gruppe das Körpergewicht, der Bauchumfang und die Fettmasse des Körpers ab, während die Muskelmasse zunahm (Tab. 1), sodass sich am Ende des Untersuchungszeitraums alle Werte signifikant unterschieden. Die Cholesterin-, LDL- und Triglyceridspiegel im Serum der Verum-Gruppe nahmen im Vergleich zu den Eingangswerten ab, während die Werte der Placebogruppe sogar leicht zunahmen, sodass die Werte am Ende der Studie signifikant unterschiedlich waren (Tab. 2). Besonders erfreulich war die Zunahme der „guten“ HDL-Spiegel und die deutliche Abnahme der Spiegel des Inflammationsmarkers „high sensitivity“ C-reaktives Protein (hsCRP), sodass diese Werte sich wiederum signifikant von den Daten der Placebogruppe unterschieden (Tab. 2). Auch die Resultate dieser klinischen Untersuchungen belegen, dass Ecd gut resorbiert wurde und somit bioverfügbar war.

Die Zunahme einer trainingsbedingten Muskelmasse zeigte sich eindrucksvoll in einer offenen, nicht randomisierten Studie, welche in Zusammenarbeit mit Hebammen durchgeführt wurde: Frauen, insbesondere Mehrgebärende, entwickeln häufig durch Senkung des Beckenbodens eine Harninkontinenz. Das kann durch geeignetes langwieriges Training der Beckenbodenmuskulatur verbessert werden. In einer offenen Studie wurden Frauen, die nach dem Abstillen inkontinent blieben, mit 2× 30 mg Ecdyson in jeweils 300 mg Spinatpulver in Kombination mit 200 mg Cranberry-Extrakt (VerdeDry® der Fa. VerdeVital GmbH®, Bovenden, Deutschland) behandelt und erhielten durch die Hebammen Beckenbodentraining. Eine andere Gruppe erhielt nur Beckenbodentraining ohne zusätzliche Gabe des Ecdyson-haltigen Spinatextraktes. In Tabelle 3 ist gezeigt, dass das Körpergewicht und der Bauchumfang der Frauen mit Beckenbodengymnastik plus VerdeDry® signifikant mehr abnahm als der von Frauen, welche nur Be-

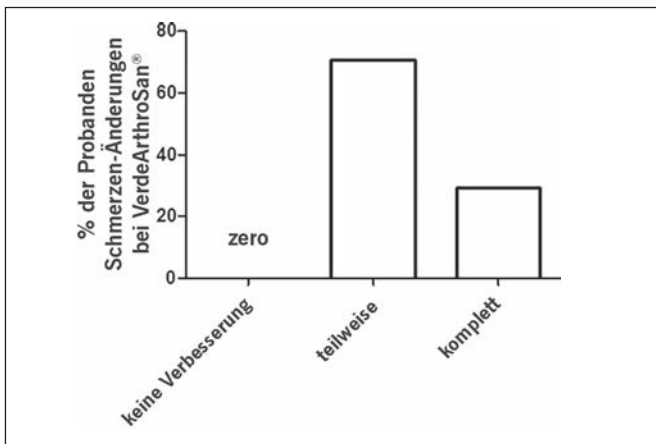


Abbildung 3: Retrospektive Analyse einer Befragung von Patienten mit osteoarthritischen Beschwerden nach 3–6-monatiger Einnahme eines Ecdyson-haltigen Spinatpulvers in Kombination mit Glukosaminsulfat. Alle 87 befragten Patienten gaben eine deutliche Verbesserung bis zu völliger Beschwerdefreiheit nach Einnahme dieses Produktes an. © W. Wuttke

ckenbodentraining praktizierten. Die Körpergewichte (Placebo: 67,1 kg; Verum: 66,0 kg) und die Bauchumfänge (Placebo: 86,9 cm; Verum: 90,6 cm) der Patientinnen vor Beginn der Studie waren vergleichbar. Diese Ergebnisse bestätigen erneut die oben beschriebenen muskelstärkenden Wirkungen von Ecdyson. In der Gruppe von Frauen mit Ecdyson-begleiteter Beckenbodengymnastik verbesserte sich die Kontrahierbarkeit der Beckenbodenmuskulatur signifikant gegenüber den nur mit Beckenbodengymnastik behandelten Frauen (Tab. 4). Durch eine manuelle Ermittlung des Standes der Portio vor und nach Beendigung der 3-monatigen Studie ergab sich ebenfalls eine signifikante bessere Rückbildung durch die VerdeDry®-begleitete Beckenbodengymnastik (Tab. 4).

In einer Umfrage bei Patienten mit arthrotischen Beschwerden gaben 65 % von 87 Patienten, welche in erster Linie Kniebeschwerden hatten, unter der Einnahme von 2 × 25 mg Ecdyson in Verbindung mit jeweils 250 mg Spinatpulver und 250 mg Glukosaminsulfat (VerdeArthroSan® der Fa. VerdeVital GmbH®, Bovenden, Deutschland) eine signifikante Verbesserung ihrer Gelenksbeschwerden an, 23 % der Patienten wurden beschwerdefrei. Die Patienten dieser retrospektiven Studie wurden nach 3–6-monatiger Einnahme durch einen Fragebogen über ihre Beobachtungen befragt (Abb. 3).

Fazit

Es bleibt festzuhalten, dass den vielfältigen positiven Wirkungen von Ecdyson auf das metabolische Syndrom, auf die Knochen, Gelenke und Muskulatur – in Organen also, die völlig andere Funktionen haben – vermutlich auf multifaktorielle Mechanismen zurückzuführen sind, wobei der wichtigste Faktor die Hemmung der Bildung von Fettzellen und die damit verbundene Reduktion entzündlicher Vorgänge in diesen Organen ist.

Interessenkonflikt

Die Autoren sind Eigentümer der Fa. VerdeVital, mit deren Produkten die klinischen Studien durchgeführt wurden.

Relevanz für die Praxis

Ecdyson-haltiges Spinatpulver hemmt den Aufbau von Fett- und fördert den von Muskel-, Knorpel- und Knochenzellen. Dadurch wird der Bauchumfang kleiner, aber die Muskelmasse größer. Ferner reduziert Ecdyson die Spiegel von Cholesterin, der LDL und der Triglyceride. Somit eignet sich ein Ecdyson-haltiges Spinatpulver für die Prävention und Therapie des metabolischen Syndroms.

Literatur:

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–5.
- Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric* 2012; 15: 115–24.
- Eden JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas* 2012; 72: 157–9.
- Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 294–301.
- Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens in the prevention of postmenopausal bone loss. *J Clin Densitom* 2013; 16: 445–9.
- de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2013; 74: 391–2.
- Shapiro S, Farmer RD, Seaman H, et al. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: Part 1. The Collaborative Reanalysis. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 103–9.
- Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122: 1016–22.e1.
- Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric* 2012; 15 (Suppl 1): 11–7.
- Lizcano F, Guzman G. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 757461.
- Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538–54.
- Belanger C, Luu-The V, Dupont P, et al. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res* 2002; 34: 737–45.
- Zhao LJ, Jiang H, Pappasian CJ, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 17–29.
- Sasano H, Miki Y, Nagasaki S, et al. In situ estrogen production and its regulation in human breast carcinoma: from endocrinology to intracrinology. *Pathol Int* 2009; 59: 777–89.
- Carlson MJ, Thiel KW, Yang S, et al. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer. *Discov Med* 2012; 14: 215–22.
- Boeing H. Obesity and cancer – the update 2013. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 219–27.
- Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, et al. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2011; 70: 408–17.
- Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 446–62.
- Laveti D, Kumar M, Hemalatha R, et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; 12: 349–61.
- Karalis KP, Giannogonas P, Kodala E, et al. Mechanisms of obesity and related pathology: linking immune responses to metabolic stress. *FEBS J* 2009; 276: 5747–54.
- Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res* 2011; 6: 30.
- Ho E, Karimi Galougahi K, Liu CC, et al. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol* 2013; 1: 483–91.
- Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 714653.
- Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 2013; 34: 309–38.
- Kelly CT, Mansoor J, Dohm GL, et al. Hyperinsulinemic syndrome: The metabolic syndrome is broader than you think. *Surgery* 2014; 156: 405–11.
- Elbaz A, Wu X, Rivas D, et al. Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocyte lipotoxicity on human osteoblasts in vitro. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 982–91.
- Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4: 61–76.
- Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med* 2012; 272: 317–29.
- Sharma S, Tandon VR, Mahajan S, et al. Obesity: Friend or foe for osteoporosis. *J Mid-life Health* 2014; 5: 6–9.
- Iannone F, Lapadula G. Obesity and inflammation – targets for OA therapy. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 586–98.
- Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 876–82.
- Jacobi SK, Gabler NK, Ajuwon KM, et al. Adipocytes, myofibers, and cytokine biology: new horizons in the regulation of growth and

body composition. J Anim Sci 2006; 84 (Suppl): E140–E149.

33. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin – mediators of inflammation and mediators of exercise. Mediators Inflamm 2013; 2013: 320724.

34. Butenandt A. [Not Available]. Arb Paul Ehrlich Inst Georg Speyer Haus Ferdinand Blum Inst Frankf A M 1954; 51: 5–18.

35. Dinan L, Lafont R. Effects and applications of arthropod steroid hormones (ecdysteroids) in mammals. J Endocrinol 2006; 191: 1–8.

36. Bathori M, Toth N, Hunyadi A, et al. Phytoecdysteroids and anabolic-androgenic steroids – structure and effects on humans. Curr Med Chem 2008; 15: 75–91.

37. Seidlova-Wuttke D, Ehrhardt C, Wuttke W. Metabolic effects of 20-OH-ecdysone in ovariectomized rats. J Steroid Biochem Mol Biol 2010; 119: 121–6.

38. Chernykh NS, Shimanovskii NL, Shutko GV, et al. [The action of methandrostenolone and ecdysterone on the physical endurance of animals and on protein metabolism in the skeletal muscles]. Farmakol Toksikol 1988; 51: 57–60.

39. Mironova VN, Kholodova Iu D, Skachkova TF, et al. [Hypocholesterolemic effect of phytoecdysterones during experimental hypercholesterolemia in rats]. Vopr Med Khim 1982; 28: 101–5.

40. Shanavas A, Nayak BP, Dutta-Gupta A. Ecdysteroid mediated muscle actin synthesis

during the larval development of rice moth, *Corcyra cephalonica*. Biochem Mol Biol Int 1996; 40: 955–63.

41. Toth N, Szabo A, Kacsala P, et al. 20-Hydroxyecdysone increases fiber size in a muscle-specific fashion in rat. Phytomedicine 2008; 15: 691–8.

42. Tian L, Liu S, Liu H, et al. 20-hydroxyecdysone upregulates apoptotic genes and induces apoptosis in the Bombyx fat body. Arch Insect Biochem Physiol 2012; 79: 207–19.

43. Kizelsztejn P, Govorko D, Komarnytsky S, et al. 20-Hydroxyecdysone decreases weight and hyperglycemia in a diet-induced obesity mice model. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 296: E433–E439.

44. Foucault AS, Mathe V, Lafont R, et al. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression. Obesity (Silver Spring) 2012; 20: 270–7.

45. Foucault AS, Even P, Lafont R, et al. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone affects energy homeostasis and intestinal fat absorption in mice fed a high-fat diet. Physiol Behav 2014; 128: 226–31.

46. Seidlova-Wuttke D, Christel D, Kapur P, et al. Beta-ecdysone has bone protective but no estrogenic effects in ovariectomized rats. Phytomedicine 2010; 17: 884–9.

47. Kapur P, Wuttke W, Jarry H, et al. Beneficial effects of beta-Ecdysone on the joint, epiphyseal cartilage tissue and trabecular bone

in ovariectomized rats. Phytomedicine 2010; 17: 350–5.

48. Jian CX, Liu XF, Hu J, et al. 20-Hydroxyecdysone-induced bone morphogenetic protein-2-dependent osteogenic differentiation through the ERK pathway in human periodontal ligament stem cells. Eur J Pharmacol 2013; 698: 48–56.

49. Cheng DM, Kutzler LW, Boler DD, et al. Continuous infusion of 20-hydroxyecdysone increased mass of triceps brachii in C57BL/6 mice. Phytother Res 2013; 27: 107–11.

50. Nsimba RY, Kikuzaki H, Konishi Y. Ecdysteroids act as inhibitors of calf skin collagenase and oxidative stress. J Biochem Mol Toxicol 2008; 22: 240–50.

51. Wu CH, Wu X, Fu XB, et al. [Effect of ecdysterone on the proliferation of human mesenchymal stem cells in vitro]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2010; 30: 1180–2.

52. Gorelick-Feldman J, Cohick W, Raskin I. Ecdysteroids elicit a rapid Ca²⁺ flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells. Steroids 2010; 75: 632–7.

Prof. Dr. med. Wolfgang Wuttke

Medizinstudium und Nebenfach Biologie an der Freien Universität Berlin, 1966 Staatsexamen und Promotion. Medizinalassistent und Beginn der FA-Ausbildung für Innere Medizin, Postdoctoral Fellow und Residency in Endocrinology Michigan State University. 1972 Habilitation, 1976 Ernennung zum Professor. Leiter einer Forschergruppe Neuroendokrinologie am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen. Direktor der Abteilung für Reproduktionsbiologie am Deutschen Primatenzentrum Göttingen. Direktor der Abteilung für Klinische und Experimentelle Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen. Seit 2013 Leiter des Hormon- und Gewichtszentrums in Göttingen.



News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ Testing and Interpreting Measures of Ovarian Reserve: A Committee Opinion

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Currently there is no uniformly accepted definition of decreased ovarian reserve (DOR), as the term may refer to three related but distinctly different outcomes: oocyte quality, oocyte quantity, or reproductive potential. Available evidence concerning the performance of ovarian reserve tests is limited by small sample sizes, heterogeneity among study design, analyses and outcomes, and the lack of validated outcome measures.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Die sog. „ovarielle Reserve“ gibt das reproduktive Potenzial gemäß der vorhandenen Eizellen und deren Qualität an, wobei Frauen mit „diminished ovarian reserve“ (DOR) jene sind, welche sich im reproduktiven Alter befinden und einen regelmäßigen Zyklus haben, jedoch deutlich schlechter auf ovarielle Stimulationstherapie (COH) ansprechen und niedrigere Befruchtungs- und Schwangerschaftsraten haben als ihre „Altersgenossinnen“.

Ziel der Bestimmung der ovariellen Reserve ist, dem Kinderwunschpaar durch diese zusätzliche prognostische Information eine bessere Beratung bezüglich der Erfolgschancen der verschiedenen Kinderwunschtherapien geben zu können. Durch das Wissen um die ovarielle Reserve kann ggf. besser zwischen den einzelnen Behandlungsoptionen gewählt werden. Die Autoren der Übersichtsarbeit weisen jedoch dezidiert darauf hin, dass alle Tests nicht als „absolut“ anzusehen sind und auch eine DOR nicht zwingend Unfruchtbarkeit und Misserfolg der Methoden der assistierten Reproduktion bedeutet, zumal es derzeit keine einheitlich akzeptierte und klare Definition für DOR gibt.

Es existieren verschiedene Screeningtests zur Evaluierung der ovariellen Reserve:

- Biochemische Tests:
 - Basale Blutabnahme: FSH, Östradiol, Inhibin B und AMH
 - Stimulationstest: Clomiphen-Citrat-Challenge-Test (CCCT)
- Ultrasonographische Bestimmung des antralen Follikelpools (AFC) und des ovariellen Volumens

Der Sinn dieser Tests ist, jene Patientinnen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für DOR aufweisen und bei denen daher ein schlechteres Ansprechen auf COH und eine niedrigere Schwangerschaftsrate zu erwarten sind.

In dieser sehr lesenswerten Arbeit werden sämtliche derzeit gängigen Tests auf die Merkmale „Sensitivität“, „Spezifität“, „positive predictive value“ (PPV) und „negative predictive value“

(NPV) hin in Abhängigkeit des gewählten Cut-off-Wertes evaluiert und jeweils Zuverlässigkeit, Vorteile und Grenzen angegeben.

Zusammenfassend weisen die Autoren darauf hin, dass

- alle diskutierten Tests eine große Anzahl falsch-positiver Ergebnisse zeigen, wenn sie in einer „Low-risk“-Population angewendet werden (z. B. bei jungen Patientinnen ohne Kinderwunsch!),
- basales Inhibin B, ovarielles Volumen und basales Östradiol als singulär angewandte Screeningtests für DOR ungeeignet sind,
- FSH der weitest verbreitete Screeningtest ist, jedoch eine große Variabilität von Zyklus zu Zyklus und innerhalb eines Zyklus aufweist – im Gegensatz zu AMH und AFC, welche diesbezüglich „stabiler“ und dadurch vielversprechender erscheinen,
- ovarielle Ansprech- und Schwangerschaftsraten jedoch besser sind, wenn das basale FSH in diesem Zyklus im Normbereich ist (wenn es in den Vorzyklen erhöht war),
- ein CCCT eine leicht höhere Sensitivität zur Detektion einer DOR aufweist als der basale FSH-Wert und
- AMH und AFC die höchste Spezifität hinsichtlich Detektion von DOR und Vorhersage des ovariellen Ansprechens auf COH aufweisen, es jedoch bisher wenig hochqualitative Daten betreffend die Korrelation zwischen AMH/AFC und Schwangerschaftsraten gibt.

■ A Retrospective Evaluation of Prognosis and Cost-Effectiveness of IVF in Poor Responders According to the Bologna Criteria

Busnelli A, et al. Hum Reprod 2015; 30: 315–22.

Abstract

Study Question: Do the Bologna criteria for poor responders successfully identify women with poor IVF outcome? **Summary Answer:** The Bologna criteria effectively identify a population with a uniformly low chance of success. **What Is Already Known:** Women undergoing IVF who respond poorly to ovarian hyper-stimulation have a low chance of success. Even if improving IVF outcome in this population represents a main priority, the lack of a unique definition of the condition has hampered research in this area. To overcome this impediment, a recent expert meeting in Bologna proposed a new definition of poor responders (‘Bologna criteria’). However, data supporting the relevance of this definition in clinical practice are scanty. **Study Design, Size, Duration:** Retrospective study of women undergoing IVF-ICSI between January 2010 and December 2012 in two independent infertility units. Women could be included if they fulfilled the definition of poor ovarian response (POR) according to Bologna criteria prior to initiation of the cycle.

Women were included only for one cycle. The main outcome was the live birth rate per started cycle. The perspective of the cost analysis was the one of the health provider. Participants/Materials, Setting, Methods: Three-hundred sixty-two women from two independent Infertility Units were selected. A binomial distribution model was used to calculate the 95 % CI of the rate of success. Characteristics of women who did and did not obtain a live birth were compared. A logistic regression model was used to adjust for confounders. The economic analysis included costs for pharmacological compounds and for the IVF procedure. The benefits were estimated on quality-adjusted life years (QALY). To develop the model, we used the local life-expectancy tables, we applied a 3 % discount of life years gained and we used a 0.07 improvement in quality of life associated with parenthood. Sensitivity analyses were performed varying the improvement of the quality of life and including/excluding the male partner. The reference values for cost-effectiveness were the Italian and the local (Lombardy) gross domestic product (GDP) pro capita per year in the studied period and the upper and lower limits suggested by NICE. Main Results and the Role of Chance: Overall, 23 women had a live birth (6 %, 95 % CI: 4–9 %), in line with the previous evidence. This proportion did not significantly differ in the different subgroups of poor responders. Positive predictive factors of success were previous deliveries (adjusted OR = 3.0, 95 % CI: 1.1–8.7, $P = 0.039$) and previous chemotherapy (adjusted OR = 13.9, 95 % CI: 2.5–77.2, $P = 0.003$). Age, serum AMH, serum FSH and antral follicle count were not significantly associated with live birth. The total cost per live birth was 87 748 Euros, corresponding to 49 919 Euros per QALY. This is above both the limits suggested by NICE for cost-effectiveness and the Italian and local GDP pro capita. Sensitivity analyses mainly support the robustness of the conclusion. Limitations, Reasons for Caution: We lack a control group and we cannot thus exclude that an alternative definition of poor responders may be equally if not more valid. Moreover, independent validations are warranted prior to concluding that IVF is not cost-effective. Women should thus not be denied treatment based on our findings. Noteworthy, there is also not yet a consensus on the most appropriate economic model to be used. Wider Implications of the Findings: We recommend the use of the Bologna criteria when designing future studies on poor responders. Large multi-centred international studies are now required to draw definite conclusions on the economic profile of IVF in this situation. Study Funding/Competing Interests: None. Trial Registration Number: Not applicable.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

„Poor ovarian response“ (POR) ist sowohl für die Patientin als auch für den behandelnden Arzt eine frustrierende Situation, deren Management unklar ist und kontrovers diskutiert wird. Die exakte Prognose dieser Patientinnengruppe ist im Wesentlichen ungewiss, was auch durch den Umstand verstärkt wird, dass > 40 verschiedene Definitionen für POR existieren und daher sämtliche Studien durch große Heterogenität charakterisiert sind.

Die im Jahr 2011 publizierten sog. „Bologna-Kriterien“ sollen nun zur einheitlichen Definition beitragen, wobei die vorlie-

gende Studie zum Ziel hat, ebendiese Kriterien in der klinischen Praxis an Patientinnen zu evaluieren, bei denen vor Beginn des IVF-Zyklus ein POR diagnostiziert war. Dabei wurden an 2 italienischen IVF-Zentren retrospektiv die Daten von insgesamt 362 Frauen evaluiert, welche die Bologna-Kriterien für POR erfüllten (2 von 3 Kriterien):

- Anamnestiche Risikofaktoren: Alter ≥ 40 Jahre, ovariäles Endometrium oder vorangegangene Operation am Ovar, St. p. Chemotherapie, genetische Auffälligkeiten/chromosomale Aberrationen, Verkürzung des Menstruationszyklus
- Vorangegangener IVF-Zyklus, bei dem ≤ 3 Eizellen gewonnen werden konnten, oder vorangegangener IVF-Zyklus, welcher vorzeitig abgebrochen werden musste (weil sich auf eine Standardstimulationsdosis von zumindest 150 IE FSH/d ≤ 3 Follikel entwickelt haben)
- Verringerte ovarielle Reserve: AFC < 5 oder AMH $\leq 0,5$ ng/ml

40 % der Frauen wurden im „Short“- , 38 % im Antagonisten- und 22 % im „Long“-Protokoll stimuliert, wobei die mittlere FSH-Startdosis bei 450 IE lag. Bei 27 % konnten keine oder lediglich pathologische Eizellen aufgefunden werden; insgesamt 44 % der Frauen hatten keinen Embryotransfer. In lediglich 9 % der Fälle kam es zum Eintreten einer klinischen Schwangerschaft, die LBR lag bei 6 %. Positiv prädiktive Faktoren waren vorangegangene Lebendgeburten (OR 3,0), welche 10 % der Frauen hatten, und St. p. Chemotherapie (OR 13,9) bei 6 Frauen (3 davon hatten im Rahmen der Studie eine Lebendgeburt). Weder Alter noch AMH-, FSH-Spiegel oder AFC waren signifikant mit der LBR assoziiert.

Aufgrund der niedrigen Erfolgschance der Subgruppe an IVF-Patientinnen, welche von POR betroffen sind, stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit der Behandlung auch vor gesundheitsökonomischem Hintergrund, wobei die vorliegende Studie klar zeigen konnte, dass IVF bei POR nicht kosteneffektiv ist: Die durchschnittlichen Kosten pro Lebendgeburt wurden mit 87.748 EUR berechnet, wohingegen die „quality-adjusted life years“ (QALY), in welche der Zugewinn an Lebensqualität durch Elternschaft mit einbezogen wird, mit 49.919 EUR angegeben wurden.

Generell halte ich diese Studie für sehr interessant und äußerst wichtig in der Aufklärung betroffener Paare, bei welchen die zu erwartende niedrige Erfolgsrate ehrlich und individuell unter Einbeziehung der Behandlungsrisiken und -kosten diskutiert werden muss. Es konnte zudem durch die italienische Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass die Bologna-Kriterien in der klinischen Praxis valide angewendet werden können, und es ist zu hoffen, dass künftige Studien in diesem prognostisch schlechten Kollektiv nach dieser einheitlichen Definition durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Katharina Walch

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

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

News-Screen Menopause

Depressive Verstimmung

P. Frigo

■ Ovarian Hormone Fluctuation, Neurosteroids, and HPA Axis Dysregulation in Perimenopausal Depression: A Novel Heuristic Model

Gordon JL, et al. *Am J Psychiatry* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: In this conceptual review, the authors propose a novel mechanistic candidate in the etiology of depression with onset in the menopause transition (“perimenopausal depression”) involving alterations in stress-responsive pathways, induced by ovarian hormone fluctuation. **Method:** The relevant literature in perimenopausal depression, including prevalence, predictors, and treatment with estrogen therapy, was reviewed. Subsequently, the growing evidence from animal models and clinical research in other reproductive mood disorders was synthesized to describe a heuristic model of perimenopausal depression development. **Results:** The rate of major depressive disorder and clinically meaningful elevations in depressive symptoms increases two- to threefold during the menopause transition. While the mechanisms by which ovarian hormone fluctuation might impact mood are poorly understood, growing evidence from basic and clinical research suggests that fluctuations in ovarian hormones and derived neurosteroids result in alterations in regulation of the HPA axis by γ -aminobutyric acid (GABA). The authors’ heuristic model suggests that for some women, failure of the GABAA receptor to regulate overall GABA-ergic tone in the face of shifting levels of these neurosteroids may induce HPA axis dysfunction, thereby increasing sensitivity to stress and generating greater vulnerability to depression. **Conclusions:** The proposed model provides a basis for understanding the mechanisms by which the changing hormonal environment of the menopause transition may interact with the psychosocial environment of midlife to contribute to perimenopausal depression risk. Future research investigating this model may inform the development of novel pharmacological treatments for perimenopausal depression and related disorders, such as postpartum depression and premenstrual dysphoric disorder.

Relevanz für die Praxis

In diesem Review wird der Zusammenhang zwischen Depression und den Geschlechtshormonen durch eine Störung der Hypophysenachse erklärt: Insbesondere in der Peri- bzw. Menopause, wo es bei Frauen zu einem 2–3-fachen Anstieg von depressiven Symptomen kommt, scheint der Abfall der Sexualhormone eine bedeutende Rolle zu spielen. Dies lässt sich auch prämenstruell und postpartal, wo es ebenfalls zu einem deutlich Abfall der Sexualsteroiden kommt, beobachten. Die Autoren generieren des Weiteren ein hypothetisches Modell

einer Modulationsstörung am GABA-Rezeptor (bzw. durch Gamma-Aminobuttersäure selbst), an dem bekanntlich neben den Sexualhormonen auch Endorphine, Glückshormone und Psychopharmaka etc. andocken.

Progesteron bzw. sein Metabolit, das Allopregnenolon, eignet sich besonders zur Therapie der depressiven Verstimmung, sei es in der Peri- und Menopause, aber auch prämenstruell und postpartal. Östradiol hat ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Stimmung.

■ Effects of Estrogen and Venlafaxine on Menopause-Related Quality of Life in Healthy Postmenopausal Women with Hot Flashes: A Placebo-Controlled Randomized Trial

Caan B, et al. *Menopause* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: This study aims to evaluate the effects of low-dose estradiol (E2) or venlafaxine on menopause-related quality of life and associated symptoms in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes. **Methods:** A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of low-dose oral 17β -E2 0.5 mg/day and venlafaxine XR 75 mg/day, versus identical placebo, was conducted among 339 women (aged 40–62 y) experiencing two or more vasomotor symptoms (VMS) per day (mean [SD], 8.07 [5.29]) who were recruited at three clinical sites from November 2011 to October 2012. The primary trial outcome, as reported previously, was frequency of VMS at 8 weeks. Here, we report on secondary endpoints of total and domain scores from the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) and from measures of pain (Pain, Enjoyment in life, and General activity scale), depression (Patient Health Questionnaire-9), anxiety (Generalized Anxiety Disorder Questionnaire-7), and perceived stress (Perceived Stress Scale). **Results:** Treatment with both E2 and venlafaxine resulted in significantly greater improvement in quality of life, as measured by total MENQOL scores, compared with placebo (E2: mean difference at 8 wk, -0.4 ; 95 % CI, -0.7 to -0.2 ; $P < 0.001$; venlafaxine: mean difference at 8 wk, -0.2 ; 95 % CI, -0.5 to 0.0 ; $P = 0.04$). Quality-of-life domain analyses revealed that E2 had beneficial treatment effects on all domains of the MENQOL except for the psychosocial domain, whereas venlafaxine benefits were observed only in the psychosocial domain. Neither E2 nor venlafaxine improved pain, anxiety, or depressive symptoms, although baseline symptom levels were

low. Modest benefits were observed for perceived stress with venlafaxine. **Conclusions:** Both low-dose E2 and venlafaxine are effective pharmacologic agents for improving menopause-related quality of life in healthy women with VMS.

Relevanz für die Praxis

In dieser Doppelblindstudie wird die Wirkung von 0,5 mg Östradiol und dem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin gegenüber Placebo bei klimakterischen Beschwerden verglichen. Interessanterweise waren beide bei vasomotorischen Symptomen statistisch signifikant hilfreich. Bei depressiven Symptomen konnten weder bei Östradiol noch bei dem Antidepressivum Venlafaxin statistisch relevante Wirkungen nachgewiesen werden. Allerdings wird eine Verbesserung der Lebensqualität im Zusammenhang von Venlafaxin und Stress genannt.

■ Hormone Replacement Therapy in the Treatment of Perimenopausal Depression

Gordon JL, et al. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16: 517.

Abstract

The menopause transition is associated with a two to four-fold increased risk in major depressive disorder (MDD) and clinical elevations in depressive symptoms. While the pathophysiological mechanisms underlying this increased risk remain uncertain, ovarian hormone fluctuation is believed to play a role. To the extent that this is the case, hormone replacement therapy (HRT), through its hormone-stabilizing effects, represents a viable antidepressant treatment. The current review summarizes the most recent literature evaluating the efficacy of HRT in treating MDD in peri- and postmenopausal women. In addition, to provide a clinical context in which to interpret this research, the endocrinology and clinical phenomenology related to depression with onset in the menopause transition (D-MT) are discussed. The available evidence suggests that HRT, specifically involving estrogen delivered through a skin patch, is a promising intervention in the treatment of D-MT. However, HRT of any form is an ineffective antidepressant in women who are well into the postmenopausal period.

Relevanz für die Praxis

In diesem Artikel wird zum einen die Anwendung einer Hormonsubstitution (engl. HRT) mit Östrogen mittels Hormonpflaster zu Beginn der Menopause als eine vielversprechende Methode zur Behandlung von depressiven Verstimmungen empfohlen. Zum anderen wird aber bei postmenopausalen Patientinnen von einer HRT bei depressiven Verstimmungen, weil nicht effizient, abgeraten.

■ Effects of Antidepressants and Soybean Association in Depressive Menopausal Women

Estrella RE, et al. *Acta Pol Pharm* 2014; 71: 323–7.

Abstract

Depression in menopausal women has been widely described for many years ago and is related to hormonal decrease, mainly estrogens. The use of soy has been proposed as a possible coadjutant alternative to treat menopausal depressive disorder. In the present pilot clinical trial the effect of soybean, antidepressants and the association of soybean with antidepressants was studied in 40 depressive menopausal women for three months. Patients were divided in four groups of 10 women: fluoxetine (10 mg), soybean (100 mg), sertraline (50 mg), and sertraline (50 mg) plus soybean (100 mg). The Hamilton and Zung Depression Scales were used to measure the treatment effects. Values at the beginning and at the end of the study were compared. In all cases a significant difference was observed when the treated groups were compared vs. their untreated situation in both scales ($p < 0.001$). When a comparison between pre- minus post-treatment Zung scale scores was done, the effect induced by the association of sertraline and soybean was significantly higher than the other groups ($p < 0.05$). These effects were also seen using the Hamilton scale scores, showing significant differences between the association vs. soybean ($p < 0.05$) and sertraline ($p < 0.05$) groups, but not vs. fluoxetine group. We conclude that soybean has an antidepressant effect per se, and the association of soybean and antidepressants increases their effects.

Relevanz für die Praxis

In dieser Studie wurde die Anwendung von Soja allein und in Kombination mit Antidepressiva bei menopausalen Patientinnen mit depressiven Verstimmungen über 3 Monate evaluiert. Es zeigte sich, dass sowohl Soja allein, aber besonders auch die Kombination mit Sertralin eine Verbesserung der depressiven Situation der Patientinnen herbeiführte. Es scheint daher, dass Soja für sich allein eine antidepressive Wirkung zu haben scheint.

■ Hormone Therapy and Mood in Perimenopausal and Postmenopausal Women: A Narrative Review

Toffol E, et al. *Menopause* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: Between 15 % and 50 % of women experience depressive symptoms during the menopausal transition; in 15 % to 30 % of perimenopausal women, they are severe enough to be regarded as a depressive disorder. Fluctuations in gonadal hormone levels are thought to contribute to these depressive conditions. Hormone therapy is com-

monly used to alleviate climacteric symptoms, but its effects on mood are less clear. We narratively reviewed the literature on the effects of different types of hormone therapy on mood. **Methods:** Using PubMed/Medline, we searched for studies of hormone therapy in relation to depressive symptoms and disorders in perimenopause and postmenopause. **Results:** A number of studies consistently reported estrogen therapy to be effective in improving mood in perimenopausal women. However, its efficacy for overt depression or during postmenopause was more questionable. The progestogenic component in combined hormone therapy was found to potentially counteract the beneficial influence of estrogens on mood and to even induce negative mood symptoms. In specifically focused studies, a combination of hormone therapy and antidepressants was effective in depressed perimenopausal and postmenopausal women. **Conclusions:** Hormone therapy may contribute to alleviating menopause-related depressive symptoms. Its administration should be followed across time and should be specifically individualized. In cases of more severe depressive

conditions, a combination of antidepressant and hormone therapy should be considered.

Relevanz für die Praxis

In dieser Übersichtsarbeit wird von bis zu 50 % menopausaler Frauen berichtet, die an depressiven Verstimmungen leiden; der Anteil an perimenopausalen Frauen beträgt bis zu 30 %. Des Weiteren berichten die Autoren über die Vorteile einer Hormontherapie in vielen Fällen und einer möglichen Kombination mit Antidepressiva: Wichtig sind eine individuelle Therapie und ein Monitoring über die Zeit.

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



GYNIALES DUO BEI SCHEIDENTROCKENHEIT



Premeno Duo

Vaginalzäpfchen mit Hyaluron- & Milchsäure

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

NEU



Hyalofemme

Vaginalgel mit Hydeal-D: ein Derivat der Hyaluronsäure

- reguliert den Feuchtigkeits Haushalt der Vagina
- unterstützt den Heilungsprozess bei starker Atrophie



HORMON FREI

MEDIZINPRODUKTE

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

GYNIAL
www.gynial.com

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Die frühe Zwillingschwangerschaft und der „vanishing twin“

C. Brezinka

Als Dionys Hellin anhand der sächsischen Pfarrbücher von 1860–1890 eine gewisse Regelmäßigkeit bei der Geburt von Mehrlingen feststellte, entwarf er die nach ihm benannte Regel, die seit über 100 Jahren in den Lehrbüchern steht:

„Während man sagen kann, dass beim Menschen durchschnittlich eine Zwillingsgeburt auf etwa 89 einfache Geburten vorkommt, tritt eine Drillingsgeburt auf $(89)^2$ einfache Geburten auf, eine Vierlingsgeburt auf $(89)^3$; überhaupt, soweit dies in Grenzen der Möglichkeit liegt, erscheint eine x -fache Geburt auf $(89)^{x-1}$ einfache Geburten“ [1].

Schon vor der Einführung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen gab es große regionale und ethnische Unterschiede bei den Zwillingsgeburten, auch was das Verhältnis von monozygoten „eineiigen“ und dizygoten „zweieiigen“ Neugeborenen betrifft. Da Zwillinge auch eine höhere Früh- und Fehlgeburtenrate haben (die in den sächsischen Taufbüchern des 19. Jahrhunderts nicht erfasst wurden), ist bis heute umstritten, was die „natürliche“ Rate an Zwillingsgeburten in einer Population sein soll [2].

Der weitverbreitete Einsatz des Ultraschalls in der Frühschwangerschaft hat viele neue Erkenntnisse gebracht, darunter auch die, dass viel mehr Zwillingschwangerschaften gezeugt als geboren werden. Dafür hat sich die Bezeichnung „vanishing twin“ eingebürgert. Als dies Ende der 1980er-Jahre bekannt wurde, war dies eine kleine Sensation, phantasievolle Boulevardzeitungen titelten: „Brudermord im Mutterleib“ und zeigten Bilder von Zwillingsfeten, wo einer dem anderen die Nabelschnur durchriss [3].

■ Vaginalschall und Abdominalschall in der Frühschwangerschaft

Wenn man im Ultraschall bei positivem Schwangerschaftstest und Amenorrhö einen Fruchtsack sieht, ist das zunächst einmal ein wichtiger Befund. Nachdem man das Bild eingefroren und den Fruchtsack gemessen hat, sollte man nicht vergessen, einen „Rundumblick“ im Uterus zu machen, ob da nicht vielleicht ein zweiter Fruchtsack oder sonst irgendeine Struktur ist. Wenn man sich unsicher ist, hilft oft ein ergänzender Abdominalschall. Durch die Fixierung auf den Vaginalschall vergisst man oft, dass ein Abdominalschall gute Übersichtsbilder in der Frühschwangerschaft liefern kann. Wer einen 3D-Schall zur Verfügung hat, sollte auch ein 3D-Volumen mit dem Fruchtsack in der Mitte anlegen und sich dabei den Bereich links und rechts davon genau anschauen.

■ Hämatom oder zweiter Fruchtsack? (Abb. 1, 2)

Man hat einen Fruchtsack von ein paar Millimetern Durchmesser erkannt und sieht daneben eine zweite flüssigkeitsgefüllte Struktur. Ist das nun eine Zwillingschwangerschaft oder eine Flüssigkeitsansammlung, die von einer Blutung herrührt? Ein Fruchtsack hat immer eine deziduale Reaktion, das ist geradezu ein Entgegenkommen der Natur, die dem Bereich, in dem der Fruchtsack dem Endometrium anliegt, einen besonders weißen, echodensen Kontrast verleiht. Eine Flüssigkeitsansammlung ohne diesen Kontrast rundherum wird wohl eher von einer Blutung herrühren.

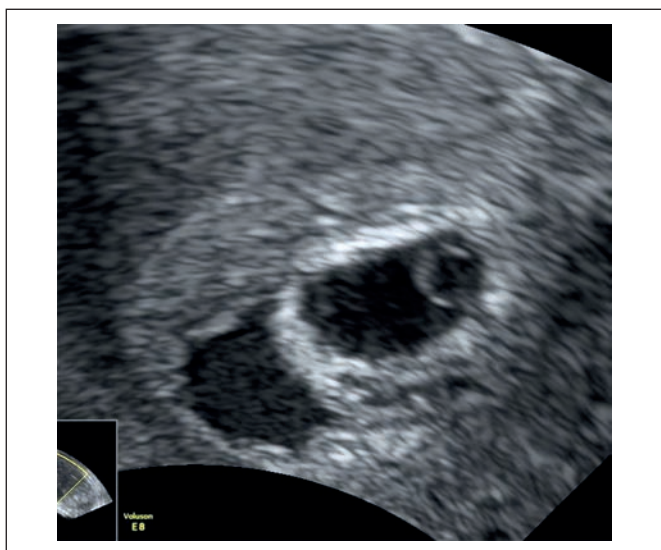


Abbildung 1: Flüssigkeitsansammlung außerhalb des unteren Eipols. Gute deziduale Reaktion um den Fruchtsack, keine solche Reaktion um die zweite Flüssigkeitsansammlung, daher kein Hinweis auf „vanishing twin“.

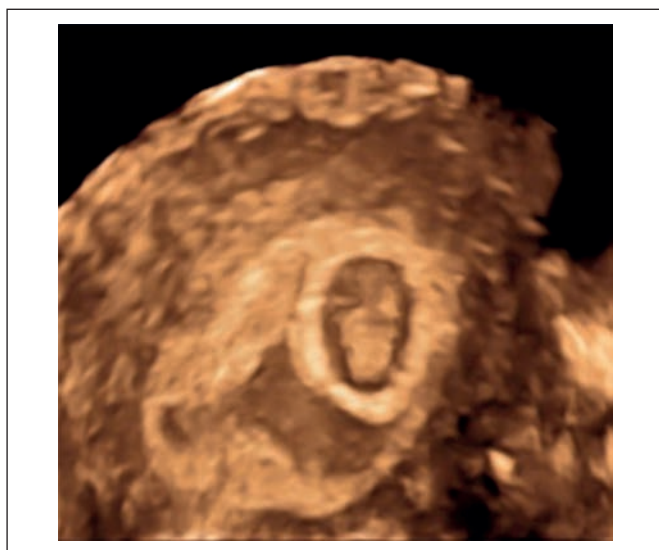


Abbildung 2: Dieselbe Aufnahme wie Abbildung 1 im 3D-Schall: Die markante deziduale Reaktion umhüllt die Schwangerschaft, unterhalb davon Flüssigkeitsansammlung, kein „vanishing twin“.

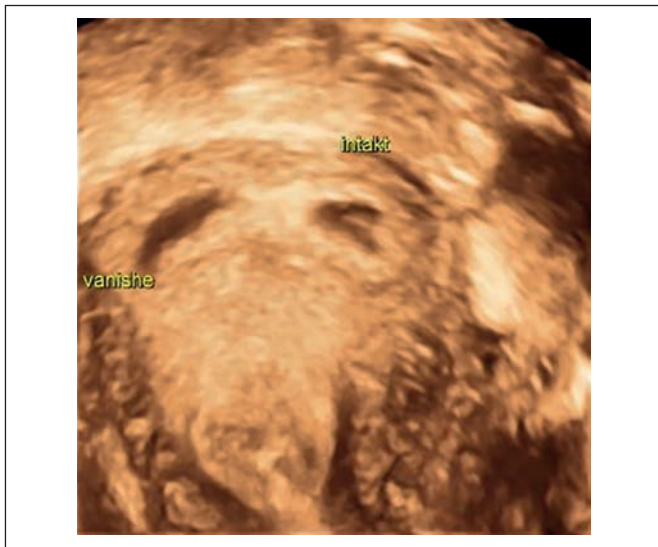


Abbildung 3: Intakte Schwangerschaft (rechts) neben „vanishing twin“ (links) im 3D-Ultraschall.

Bei einem zweiten Fruchtsack muss dieser abgemessen und genau nachgeschaut werden, ob Dottersack, embryonale Anteile und Herzaktion erkennbar sind. Zwillinge lassen sich Zeit, in der Frühschwangerschaft kann es sein, dass man im Vergleich zu Einlingen erst 1–2 Tage später eindeutige Vitalitätszeichen sieht.

■ „Vanishing twin“ – ein Fruchtsack wächst nicht mehr (Abb. 3, 4)

Dieses Ereignis ist relativ häufig, daher gilt an manchen Orten die Empfehlung, eine frühe Zwillingschwangerschaft erst dann der Schwangeren mitzuteilen, wenn man sicher weiß, dass beide vital sind und weiterwachsen. Dies ist bei uns kaum durchführbar, da jede Schwangere auf ihrem Monitor die Ultraschalluntersuchung aufmerksam mitverfolgt und aus 2 getrennt gemessenen Strukturen auch ihre Schlüsse ziehen wird. Offene Kommunikation, auch der Risiken, kann vielen Missverständnissen und späteren Vorwürfen vorbeugen.

Bei „double embryo transfers“ (DET) in der Reproduktionsmedizin weiß man, dass es in mindestens 10 % zum „vanishing twin“ kommt: dass man zunächst 2 Fruchtsäcke mit Herzaktion sieht, dann nur mehr einen [4]. Im Idealfall wird die misslungene zweite Schwangerschaft resorbiert, im ungünstigsten Fall kann ein Abortgeschehen ausgelöst werden, das auch den zunächst noch vital gebliebenen zweiten Fruchtsack mit seinem Embryo betrifft. Es gibt dafür keine als wirksam erwiesenen therapeutischen Eingriffe, auch nicht Krankenstand und lange Bettruhe. Wichtig für die Bewertung des Verlaufs und der Prognose sind die Bilddokumentation und der aufmerksame Vergleich der Bilder über mehrere Untersuchungen hindurch.

■ HCG-Verlauf beim „vanishing twin“

Eine Besonderheit des „vanishing twin“ in der frühen Frühschwangerschaft ist der auffällige HCG-Verlauf: Man sollte meinen, dass dieser zwischen dem eines gesunden Einlings und einer gesunden Zwillingschwangerschaft liegt. Tatsäch-

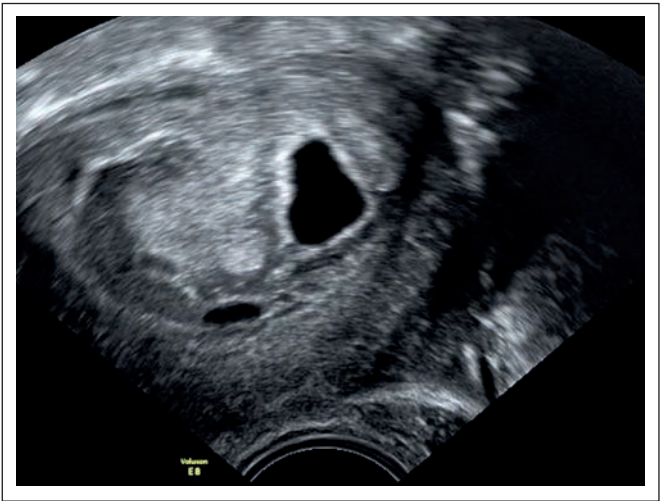


Abbildung 4: „Vanishing-twin“-Verlauf: Intakte Schwangerschaft mit klarer dezidualen Reaktion und vitalem Embryo (in der dargestellten Ebene nicht sichtbar), kleiner, verdämmender zweiter Fruchtsack unterhalb davon. Nach Blutungsintervall Weiterbestand der Schwangerschaft als Einlingsschwangerschaft.

lich zeigt die Schwangerschaft mit „vanishing twin“ einen wesentlich langsameren HCG-Anstieg, in Einzelfällen sogar einen kurzfristigen Abfall [5].

Auch bei nur schwach ansteigendem oder gar fallendem HCG innerhalb von 48 Stunden ist bei „vanishing twins“ auf jeden Fall Zurückhaltung vor einem vorzeitigen Aufgeben oder gar aktiver Beendigung einer Schwangerschaft geboten und es sollte unbedingt eine weitere HCG-Kontrolle mit Vaginalschall in 2–3 Tagen durchgeführt werden. Oft geht die Episode klinisch unbemerkt vorbei, manchmal kommt es zu einer leichten vaginalen Blutung, eher selten leider zum Abortgeschehen der zunächst noch intakt gebliebenen Schwangerschaft.

■ Weiterer Verlauf der Einlingsschwangerschaft nach „vanishing twin“

Wenn die als Zwillingschwangerschaft begonnene Gravidität nach einer im Ultraschall dokumentierten „Vanishing-twin“-Episode als intakte Einlingsschwangerschaft weitergeht, so ist dies leider kein Grund zur völligen Entwarnung und muss auch mit entsprechender Erklärung der Patientin mitgeteilt werden: Bereits beim Ersttrimester-Screening kann es bei den Serumparametern (β -HCG und PAPP-A) zu Verfälschungen kommen, die das auf den überlebenden Einling bezogene Risiko unrichtig darstellen. Dasselbe gilt auch für die nichtinvasive Pränataldiagnostik (NIPT) mit zellfreier DNA, die bei Mehrlingen und erst recht bei „vanishing twins“ eine größere Unschärfe hat [6]. Einlingsschwangerschaften, bei denen in der Frühschwangerschaft ein „vanishing twin“ im Ultraschall beobachtet wurde, weisen im weiteren Verlauf ein deutlich erhöhtes Risiko bezüglich Komplikationen auf, insbesondere hinsichtlich Wachstumsrückstand (IUGR/SGA) und Frühgeburtlichkeit [7]. Ein französischer Psychologe fand selbst Hinweise auf Verlust- und Trennungsschmerz bei Kindern, die als überlebende Einlinge nach „vanishing twin“ geboren wurden [8].

Einlingsschwangerschaften nach „vanishing twin“ muss man bei der weiteren Schwangerenbetreuung jedenfalls genau im

Auge behalten und vor allem nach der 20. SSW auf Zeichen früh einsetzender Wachstumsretardierung achten. Die Diagnose des „vanishing twin“ sollte jedenfalls sichtbar im Mutter-Kind-Pass dokumentiert werden.

■ „Vanishing twin“ im Ultraschall in der Frühschwangerschaft

- Genau dokumentieren, keine namenlosen Thermoprinterfotos herumflattern lassen!
- Im MKP vermerken, der Patientin mitteilen!
- Bei Ersttrimester-Screening und nichtinvasiver Diagnostik mit zellfreier DNA den „Vanishing-twin“-Befund unbedingt dem Labor mitteilen!
- Schwangerschaft weiter im Auge behalten, auf früh einsetzende Wachstumsretardierung im zweiten Trimenon achten!

Literatur:

1. Hellin D. Die Ursache der Multiparität der uniparen Tiere überhaupt und der Zwillingschwangerschaft beim Menschen insbesondere. Seitz und Schauer, München, 1895.
2. Fellman J, Eriksson AW. Statistical analyses of Hellin's law. Twin Res Hum Genet 2009; 12: 191–200.
3. Huter O, Brezinka C, Busch G, et al. Zur Frage des „Vanishing Twin“. Geburtshilfe Frauenheilkd 1990; 50: 989–92.
4. Sazonova A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A, et al. Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer. Hum Reprod 2011; 26: 442–50.
5. Brady PC, Correia KF, Missmer SA, et al. Early beta-human chorionic gonadotropin trends in vanishing twin pregnancies. Fertil Steril 2013; 100: 116–21.
6. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 61–6.
7. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, et al. Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: a case-control study. Fertil Steril 2008; 90: 310–4.
8. Bayle B. Perdre un jumeau à l'aube de la vie. Ères, Toulouse, 2013.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 23:

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

Stand der Information: April 2010.

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

Stand der Information: März 2012

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

Stand der Information: April 2012



Fluomizin®

10 mg Dequaliniumchlorid – Vaginaltabletten

bei bakterieller Vaginose

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



 GEDeon RICHTER

Die Mädchensprechstunde

Die Mädchensprechstunde in Österreich

A. Tramontana

Aller Anfang ist schwer. Die erste Periode. Der erste Geschlechtsverkehr. Der erste Frauenarztbesuch. Die erste Mädchensprechstunde.

Jedes 5. Mädchen im Alter von 14 Jahren hatte schon Geschlechtsverkehr. Dabei waren 23 % aller Mädchen auf diese Situation völlig unvorbereitet und 12 % von ihnen ungeschützt [1]. Die Zahl der minderjährigen Schwangeren – Österreich liegt hier im internationalen Vergleich auf Platz 17 – sowie die Zahl der statistisch erfassten Schwangerschaftsabbrüche steigen in erschreckende Höhen [2].

Aus diesen Gründen hat sich in Europa eine regelrechte Bewegung entwickelt und unter dem Begriff der „Mädchensprechstunde“ etabliert. Das Ziel ist, Mädchen in ihrer sexuellen Entwicklung zu begleiten, zu unterstützen und zu beraten. Erkenntnis, Verständnis und Umgang mit den speziellen Bedürfnissen junger Frauen scheinen in diesem Zusammenhang wegweisend.

Fragen wie „Welche verschiedenen Scheidenarten gibt es?“, „Kann man, wenn man nach dem Sex keine Regel bekommt, schwanger sein, obwohl man die Pille nimmt?“, „Sind Regelschmerzen normal?“ oder „Muss man die Pille schlucken oder lutschen?“ verdeutlichen die spezifischen Anforderungen junger Frauen und stellen den Arzt vor besondere Herausforderungen. Eine Online-Umfrage der Initiative „Mädchen-Sprechstunde“ in Deutschland, bei der 14.000 Mädchen zwischen 11 und 19 Jahren befragt wurden, hat gezeigt, dass sich mehr als die Hälfte der < 14-Jährigen das Angebot einer speziellen Mädchensprechstunde von ihrem Frauenarzt wünscht. Im Durchschnitt gehen Mädchen mit 14,5 Jahren das erste Mal zum Frauenarzt, nur 14,7 % von ihnen wollen eine gynäkologische Untersuchung. Der häufigste Grund für den ersten Frauenarztbesuch ist in 50 % der Fälle der Bedarf einer sicheren Verhütungsmethode. Zweithäufigster Grund sind Beschwerden wie Regelschmerzen oder ein unregelmäßiger Zyklus [3]. Um diesen Erwartungen gerecht zu werden, erfordert es vor allem in dieser Altersgruppe absolutes Vertrauen der Mädchen, die wichtigste Basis jeder Beratung und Therapie.

In Österreich hat die Mädchensprechstunde schon mit zahlreichen Projekten Anklang gefunden. Das Angebot reicht von kostenlosen Beratungsstellen der Wiener Gebietskrankenkasse bis zu Aufklärungsworkshops im Rahmen des Projektes „Mädchensprechzimmer“. Der Berufsverband österreichischer Gynäkologen hat zu diesem Thema die Initiative „Mädchen-sprechstunde“ ins Leben gerufen. Eine Liste sexualpädagogisch geschulter Frauenärzte in ganz Österreich steht jungen Frauen im niedergelassenen Bereich für Rat und Tat zur Seite.

■ Interview mit Dr. Michael Elnekheli, Präsident des Berufsverbandes österreichischer Gynäkologen und Gründer der Initiative „Mädchensprechstunde“



Wie ist die Initiative „Mädchensprechstunde“ entstanden?

Die Geschichte der Mädchensprechstunde hat für mich bei einem Besuch in Deutschland, ungefähr zur Zeit der neuen HPV-Impfung und der damals laufenden Diskussion über eine flächendeckende Durchimpfung der Mädchen schon ab 12 Jahren, begonnen.

Was ist die Idee der „Mädchensprechstunde“?

Die Vorgeschichte beruht auf der damals steigenden Inzidenz der Teenagerschwangerschaften. Das Ziel war, einen niederschweligen Zugang zu sexueller Aufklärung, Verhütung und gynäkologischer Beratung zu schaffen, der den sehr jungen Mädchen den Weg zum Frauenarzt erleichtert und die mögliche Angst nehmen kann.

Wie schaut das Angebot Ihrer „Mädchensprechstunde“ aus?

Unser Ansatz besteht im Wesentlichen aus zwei Standbeinen. Zum einen arbeiten wir direkt mit den Mädchen und veranstalten Führungen durch die Praxis für Schulklassen im Rahmen des Biologieunterrichts. Dabei wird den Jugendlichen in entspannter Atmosphäre die Einrichtung der Ordination vorgestellt: Von der Verwendung der e-card bis über Informationen bezüglich Verschwiegenheitspflicht der Ärzte und Teilmündigkeit ab dem 14. Lebensjahr. Zum anderen arbeiten wir direkt mit den Ärzten und bieten, gemeinsam mit dem Institut für Sexualpädagogik, Workshops zur sexualpädagogischen Schulung für Mediziner an, wobei uns dieser Ansatz besonders am Herzen liegt. Es ist sehr wichtig, dass gerade Gynäkologen aktuelle Informationen über die Lebenswelten der Jugendlichen haben, um so vertrauensvolle und verständnisvolle Ansprechpartner für die Mädchen in Österreich sein zu können. Aus unserer Sicht stellt vor allem dieses Service einen Benefit für die Mädchen dar, denn die Backgroundinfo ermöglicht, auch unkonventionellen Fragen humorvoll und gefasst zu begegnen.

Was ist bei der Arbeit mit Jugendlichen anders oder besonders?

Die Welt der Jugendlichen hat sich durch den einfachen Zugang zum Internet stark verändert. Bewegte Bilder, die

schon in der Volksschule auf Handyvideos durch die Reihen gehen, führen verständlicherweise zu Verwirrung. Es kann auch bei harmlosen Recherchen im Internet, zum Beispiel bei Eingabe in Google von „Frau und Pferd“, zu unverhofft bizarren, pornographischen Einblicken kommen. Die „Aufklärung“ der Ärzte über die sexuelle Welt der Jugendlichen dient dazu, wertfrei und entspannt diverse Sexualmythen zu entmystifizieren und kodierte Fragen der Jugendlichen richtig zu beantworten, also ein wenig zwischen den Zeilen lesen zu lernen. Ein wichtiger Aspekt ist sicher auch, die aktuelle forensische Sachlage im Kopf zu haben, damit Ärzte gerade bei schwierigen Themen wie Schwangerschaftsabbruch und sonstigen intimen Fragestellungen gemeinsam mit ihren erwachsen werdenden Patientinnen menschliche und korrekte Entscheidungen treffen können. Bei der Behandlung von Jugendlichen gilt es immer, die Urteils- und Einsichtsfähigkeit zu beachten. Diese wird ab einem Alter von 14 Jahren angenommen, davor muss im Speziellen dokumentiert werden.

Wie beurteilen Sie das Angebot der Mädchensprechstunde in Österreich?

Die Kollegen sind nach den Workshops meist erstaunt, wie anders die Welt der Jugend im Laufe der Zeit geworden ist, und dankbar, mehr darüber erfahren zu haben. Die gezielte sexualpädagogische Information gibt sowohl den Ärzten

als auch den jungen Mädchen genau die Sicherheit, auf der sich dann ein oft jahrelanges Vertrauensverhältnis vertiefen lässt. Das ist sicher der wichtigste Aspekt unseres Angebotes. Anders als in Deutschland wird eine Mädchensprechstunde, wo mehrere Mädchen in die Praxis kommen, nicht von der Krankenkasse bezahlt. Daher hält sich auch die Motivation der Ärzte ziemlich in Grenzen. Und solange sexuelle Aufklärung in Schulen nicht wirklich ernst genommen wird – zählt sie doch im Lehrplan zu den freistehenden und flexiblen Themengebieten im Biologieunterricht –, wird sich auch nicht sehr viel ändern.

Alle Informationen zur Initiative „Mädchensprechstunde“ finden Sie unter www.maedchensprechstunde.com

Literatur:

1. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg.). Jugendsexualität 2010. BZgA, Köln, 2010.
2. Stadt Wien, Magistratsabteilung 15 – Gesundheitsdienst der Stadt Wien (Hrsg.). Wiener
- Kindergesundheitsbericht 2011. Stadt Wien, 2012.
3. Presseinformation 2009, Grüenthal GmbH.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alessandra Tramontana
Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung
Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauspital
A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: allessandra.tramontana@wienkav.at



Verhütung mit Verantwortung



ÖSTROGENFREI
75 µg DSG



LEVONORGESTREL
0,02 mg EE
0,1 mg LNG



LEVONORGESTREL
0,03 mg EE
0,15 mg LNG

Die Fachkurzinformation
finden Sie auf Seite 20


GYNIAL
www.gynial.com

Die Mädchensprechstunde

Kontrazeption Teil I – Die Pille

A. Tramontana

Die Pille schreibt eine Erfolgsgeschichte von > 50 Jahren. Pille ist allerdings nicht mehr gleich Pille. Von der klassischen Kombinationspille über die Mikropille bis zur Minipille, der „natürlichen“ Pille und der Langzeitpille, von Ethinylestradiol bis 17 β -Östradiol über Gestagene aus 4 verschiedenen Generationen mit neuen therapeutischen Möglichkeiten bis zu angepassten Einnahmeschemata ohne Pillenpause – es ist alles erlaubt.

■ Was gibt es auf diesem Gebiet?

Die klassische Kombinationspille, Pearl-Index 0,09–0,9

Die Grundlage der Kombinationspille ist der kombinierte Einsatz von Östrogen mit einem Gestagen. Diese Zusammensetzung gibt es in verschiedenen Ausführungen, man unterscheidet: Einphasenpräparate mit täglich gleicher Dosis beider Wirkstoffe; Zweiphasenpräparate mit einer ersten Phase des einen Wirkstoffes und einer zweiten Phase des anderen Wirkstoffes; Zweistufenpräparate mit einmalig steigender Dosis beider Wirkstoffe; Dreistufenpräparate mit zweimaliger Steigerung der beiden Wirkstoffe; Vierphasenpräparate mit 2 Phasen des einen Wirkstoffes und 2 Phasen beider Wirkstoffe.

Die Östrogenkomponente ist in allen Pillen das gleiche synthetisch erzeugte Ethinylestradiol in unterschiedlicher Dosierung. Es ist wesentlich wirksamer als das natürliche Östradiol und kann dazu im Blut kaum nachgewiesen werden. Wirkmechanismus des exogen zugeführten Östrogens ist die Suppression von GnRH und die dadurch unterdrückte Produktion von FSH mit Hemmung der Follikelreifung sowie eine konstante Endometriumproliferation zur Zykluskontrolle.

Die Gestagen-Komponente, ursprünglich vom Progesteron oder Testosteron abgeleitete Substanzen, besteht aus einem synthetisch hergestellten Progestin aus 4 verschiedenen Generationen und unterschiedlichen Wirkungsprofilen. Alle Gruppen besitzen Gestagene und eine antiöstrogene Wirkung, unterscheiden sich aber durch ihre zusätzlichen klinisch relevanten Partialwirkungen: Die 1. Generation (Norethisteron) zeigt eine minimal androgene Partialwirkung; die 2. Generation (Levonorgestrel) besitzt eine leicht androgene Wirkung; die 3. Generation (Gestoden, Norgestimat, Desogestrel) hat weder bedeutende androgene noch antiandrogene Eigenschaften, besitzt aber ein erhöhtes Thromboembolierisiko. Die 4. Generation und ihre Vertreter – Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest, Drospirenon (gereiht nach deren Zulassungsdauer) haben eine stark antiandrogene und teilweise antimineralokortikoide Partialwirkung, bringen aber auch ein erhöhtes Thromboembolierisiko mit sich. Wirkmechanismus aller exogenen Gestagene ist einerseits, abhängig von ihrer Dosis, der Ovulationshemmdosis, die Suppression von GnRH und die somit unterdrückte Produktion von LH mit Hemmung der Ovulation

und andererseits die lokale Wirkung auf das Endometrium mit Hemmung der Endometriumtransformation, folglich Endometriumatrophie und damit der Einnistung sowie auf die Tubenmotilität und den Zervixschleim mit Hemmung des Eizell- und Spermientransports.

Die Kombinationspille wird 21, 22 oder 24 Tage immer zur gleichen Tageszeit oral eingenommen. Darauf folgen eine 7, 6 oder 4 Tage lange Pillenpause und eine Abbruchblutung. Je kürzer die Pillenpause, desto besser die Partialwirkung des Gestagens, desto stabiler die Zykluskontrolle und desto seltener Nebenwirkungen. Die kontrazeptive Wirkung ist mit einem Toleranzfenster von 12 Stunden gegeben.

Die Mikropille, Pearl-Index 0,09–0,9

Die Mikropille bezeichnet Kombinationspräparate mit einer Ethinylestradioldosis von < 50 μ g.

Die Minipille, Pearl-Index 0,5–3,0

Die Minipille ist eine Pille ohne Östrogen; ein reines Gestagen-Präparat mit täglich gleicher Dosierung. Kontrazeptive Wirksamkeit wird vor allem über die peripheren Wege erreicht. Die Ausnahme stellt Desogestrel dar, das aufgrund der erreichten Ovulationshemmdosis von 75 μ g auch die Ovulation hemmt. Allerdings ist die kontinuierliche und regelmäßige Einnahme – zur exakt immer gleichen Tageszeit ohne Toleranzfenster – absolute Voraussetzung für die Sicherheit der Methode. Es gibt keine Pillenpause und keine Abbruchblutung. Da ohne Östrogen keine Zykluskontrolle gegeben ist, sind Zwischen- und Schmierblutungen sehr häufig, können aber bei Dauereinnahme über mindestens 3 Monate minimiert werden. Empfehlenswert ist die Minipille bei Östrogenunverträglichkeit und in der Stillzeit.

■ Was ist neu bei der Pille?

Die Langzeitpille, Pearl-Index 0,0–2,78

Mit Langzeitpille oder Langzyklus bezeichnet man die verlängerte Pilleneinnahme über 21 Tage ohne Pillenpause und ohne Abbruchblutung. Empfohlen wird dafür eine einphasische Mikropille mit 20 μ g Ethinylestradiol und der gewünschten Partialwirkung eines Progestins der Wahl. Das Modell funktioniert für 6, 12 oder 24 aufeinanderfolgende Zyklen und induziert eine iatrogene Amenorrhö mit hoher kontrazeptiver Sicherheit. Sowohl medizinisch relevante Umstände wie Dysmenorrhö, Hypermenorrhö, Menorrhagien und Endometriose als auch persönliche, berufliche und gesellschaftliche Konsequenzen sind heute Indikationen für eine Reduktion der Menstruationshäufigkeit.

Befürchtete Langzeiteffekte wie eine herabgesetzte Fertilität oder die Entstehung von Endometriumphathologien haben sich

in zahlreichen Studien nicht bestätigt. Es konnte gezeigt werden, dass die Schwangerschaftsraten innerhalb der ersten 12 Monate nach Absetzen der Pille keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Methoden der hormonellen Verhütung aufweisen und weder zyklisch noch kontinuierlich eingenommene Produkte die Fertilität beeinflussen [1–6]. Die Ergebnisse haben außerdem gezeigt, dass die um ein Vielfaches verstärkte ovarielle Suppression während des Langzyklus zu einem atrophischen und inaktiven Endometrium und einem dadurch deutlich reduzierten Risiko für ein Endometriumkarzinom führt, sodass ein protektiver Effekt auf das Endometrium festgestellt werden konnte [7–12]. Langzeitstudien über die Pilleneinnahme von > 6 Zyklen sind zwar noch ausständig, Langzeiteffekte sind aber auch bei dieser Zeitspanne nicht zu erwarten. Damit scheint auch die Frage der gesamten Einnahmedauer der Pille geklärt. Bei gesunden Nichtraucherinnen ohne Risikofaktoren steht einer Anwendung bis zur Menopause nichts im Weg.

Die „natürliche“ Pille, Pearl-Index 0,42–1,01

In diesem Zusammenhang bietet sich die neue Pille mit dem natürlichen 17 β -Östradiol besonders an. Derzeit werden 2 mögliche Varianten – eine einphasische Kombination aus Estradiolvalerat und Nomac und eine Vierstufenkombination aus Estradiolvalerat und Dienogest – mit vergleichbarer Sicherheit angeboten. Zwar fehlen bisher große epidemiologische Studien, aber es werden, unter kombinierter hormoneller Kontrazeption auf Basis des natürlichen Östrogens, vielversprechende Resultate mit geringerer Veränderung der Blutgerinnung und des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel und verbesserter osteoprotektiver Wirkung sowie kardioprotektive Mechanismen diskutiert.

■ Was ist wichtig vor der ersten Pille?

Anamnese: Risikofaktoren, Kontraindikationen

Die genaue Anamnese ist die wichtigste Voraussetzung für die sichere Verschreibung der Pille. Es müssen Risikofaktoren wie Thrombophilie, Hypertonie, Lebererkrankungen, Stoffwechselstörungen, Adipositas, Anorexie und Rauchen (> 10 Zigaretten pro Tag) von relativen Kontraindikationen, wie oberflächliche Beinvenenthrombose, Thrombophlebitis oder starke Varikosität, gut eingestellte arterielle Hypertonie, Migräne ohne Aura, bevorstehende Operationen und langfristige Immobilisation, und absoluten Kontraindikationen, wie bestehende oder abgelaufene thromboembolische Erkrankungen, schlecht eingestellte arterielle Hypertonie, Migräne mit Aura und bestehende oder abgelaufene Erkrankungen an hormonsensitiven Tumoren, unterschieden werden. Hauptrisikofaktor ist das kardiovaskuläre Risiko, wie thromboembolische Ereignisse, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Das Thromboserisiko wird mit der Pille um den Faktor 2,1–4,4, bei angeborener Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation) in heterozygoter Form um den Faktor 33 und bei homozygoter Form sogar um den Faktor 80 gesteigert [13].

In puncto Anorexie kann mittels hormoneller Verhütung einerseits die Amenorrhö behandelt werden, andererseits profitieren Frauen vor allem von den knochendichtesteigernden Wirkungen. Bei Raucherinnen > 35 ist der Einsatz einer nichthormonellen Verhütungsmethode zu empfehlen. Vor ge-

planten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko oder längerfristiger Immobilisation ist die hormonelle Kontrazeption rechtzeitig 4–6 Wochen zuvor abzusetzen oder eine zusätzliche Thrombolyseprophylaxe angezeigt.

Allgemeine und gynäkologische Untersuchung

Nach den neuesten Richtlinien ist vor der Erstverschreibung lediglich eine Blutdruckmessung erforderlich [14]. Laborparameter (Blutglukose, Gerinnung, Thromboembolieriskodiagnostik, Blutfette) sind in Einzelfällen und bei bestehenden Risikofaktoren jedoch sinnvoll [13]. Die Bestimmung der APC-Resistenz bei Erstverschreibung wird kontroversiell diskutiert und ist nur bei positiver Eigen- und Familienanamnese oder unschlüssiger Anamnese indiziert. Die Möglichkeit eines APC-Resistenztests sei allerdings im Aufklärungsgespräch zu erwähnen und zu dokumentieren. Die gynäkologische Untersuchung inklusive Abnahme der Zervixzytologie mittels PAP-Abstrich und HPV-Typisierung ist zwar freigestellt, jedoch anzuraten [14, 15].

Aufklärung: Malignomrisiko

Das Aufklärungsgespräch muss ausführlich, auch die seltene Komplikation umfassend durchgeführt und dokumentiert werden. Der Arzt ist verpflichtet, das individuelle Risiko und die therapeutischen Alternativen mit der Patientin zu besprechen und entsprechend zu dokumentieren. Es sollte neben den erwähnten Risikofaktoren, Nebenwirkungen, Kontraindikation sowie Abklärungsmöglichkeiten auch auf ein mögliches karzinoogenes Potenzial hingewiesen werden. Kombinierte Ovulationshemmer reduzieren einerseits das Risiko des Endometrium- und Ovarialkarzinoms sowie des Kolon- und Rektumkarzinoms, steigern aber andererseits geringfügig das Risiko des Zervixkarzinoms. Hinsichtlich des Mammakarzinoms gibt es keine Beweise für ein erhöhtes Risiko nach hormoneller Kontrazeption, allerdings wird unter aktueller Einnahme ein Faktor unklarer Genese diskutiert [16–27].

■ Was ist das Richtige für wen?

Die jugendliche Frau

Junge Mädchen stellen aufgrund ihres speziellen Anforderungsprofils eine besondere Gruppe dar. Die Verhütungsmethode soll sehr sicher, fertilitätserhaltend, einfach anzuwenden und gut erträglich sein. Bei Erstverschreibung wird deshalb die Mikropille als einphasenpräparat einer Kombinationspille mit möglichst niedrig dosiertem Ethinylestradiol und einem Gestagen der Wahl empfohlen. Unter Berücksichtigung bestimmter Ausgangssituationen wie Blutungsstörungen, Haut- (Akne) oder Haarproblemen (Alopezie, Hirsutismus), gynäkologische Erkrankungen (Dysmenorrhö, Endometriose) oder Östrogenunverträglichkeit ist der therapeutische Effekt des diesem entsprechenden Gestagens anzupassen und auszunutzen. In diesem Zusammenhang ist allerdings noch der rechtliche Rahmen zu erwähnen beziehungsweise zu beachten. Für einen gültigen Behandlungsvertrag ist die Jugendliche bezüglich ihrer Geschäftsfähigkeit sowie ihrer Einsichtsfähigkeit zu überprüfen. Die Geschäftsfähigkeit ist bereits mit Vollendung des 7. Lebensjahres bedingt und mit 18 Jahren vollständig erfüllt. Die Einsichtsfähigkeit ist immer mit 16 Jahren erreicht, üblicherweise mit 14 Jahren vom Arzt individuell zu beurteilen

und unter 14 Jahren nicht gegeben. Daher können hormonelle Verhütungsmittel ohne Begleitung eines Erziehungsberechtigten erst ab dem vollendeten 14. Lebensjahr bedenkenlos verschrieben werden, aber verlangen zur Verschreibung bei < 14-Jährigen eine dementsprechend dokumentierte Begründung der Handlungsfähigkeit. Natürlich gilt auch hier, sobald Einwilligungsfähigkeit erreicht ist und keine Gefährdung des Kindeswohls vorliegt, immer die ärztliche Schweigepflicht.

Die stillende Frau

Trotz der in der Stillzeit auftretenden Laktationsamenorrhö besteht keine sichere Empfängnisverhütung, weshalb eine östrogenfreie Verhütungsmethode notwendig ist. Empfohlen wird die Minipille.

Die perimenopausale Frau

Im Leben der perimenopausalen Frau stehen, neben dem sicheren Schutz vor einer unerwünschten Schwangerschaft mit hohen Schwangerschaftsrisiken, die zu berücksichtigenden gesundheitlichen Begleiterscheinungen des Alters und der Risikofaktoren im Vordergrund. Es eignet sich vor allem die natürliche Pille.

■ Was, wenn nicht alles passt?

Begleiterscheinungen, Nebenwirkungen, Komplikationen

- Blutungsstörungen, Stimmungsschwankungen, Libidoverlust, Migräne, Gewichtszunahme, Thromboembolien – die Pille ist das meist diskutierte Medikament in der Geschichte der Empfängnisverhütung. Ernsthaftige Auswirkungen sind sehr selten und abhängig von der individuellen Disposition, dennoch im Vorfeld unbedingt zu bedenken, sodass eine gründliche Anamnese und sorgfältige Allgemeinuntersuchung vor Beginn der Therapie deshalb für die sichere Verschreibung hormoneller Kontrazeptiva von großer Bedeutung ist. Zu beachten ist außerdem, dass die Grundeinstellung über mindestens 3 Zyklen auch bei anfänglichen Schwierigkeiten beibehalten werden soll, bevor über eine eventuelle Feineinstellung gesprochen werden kann.
- Amenorrhö, „silent mens“: Schwangerschaftsausschluss, Dreistufenpräparat, Wechsel des Gestagens, Mikropille mit höherer Östrogendosis.
- Blutungsstörungen, Spotting, Metrorrhagien: Schwangerschaftsausschluss, Wechsel des Gestagens, Mikropille mit höherer Östrogendosis, Dreistufenpräparat.
- Hypermenorrhö: Mikropille mit höherer Östrogendosis, Dreistufenpräparat.
- Dysmenorrhö: Einphasenpräparat mit niedriger Östrogendosis.
- Stimmungsschwankungen: Wechsel des Gestagens, Mikropille mit höherer Östrogendosis, Zweistufenpräparat mit niedriger Gestagendosis, Dreistufenpräparat, Vitamin B₆.
- Libidoverlust: Wechsel des Gestagens auf Levonorgestrel.
- Kopfschmerzen und Migräne: niedrigste Östrogendosis von 15 µg Ethinylestradiol, Wechsel des Gestagens, Minipille.
- Kopfschmerzen und Migräne in der Pillenpause: niedrigste Östrogendosis von 15 µg Ethinylestradiol, Wechsel des Gestagens, Verkürzung oder Verzicht der Pillenpause, Langzeitpille.

- Gewichtszunahme: niedrigste Östrogendosis von 15 µg Ethinylestradiol, Wechsel des Gestagens.
- Thromboembolien: sofortiges Absetzen, Wechsel der Verhütungsmethode.

■ Was wird noch kommen?

Progesteronrezeptorantagonisten. Antigestagene, wie RU 486, werden vielleicht künftig in niedriger Dosierung als Kontrazeptivum eingesetzt [28–32].

Die Geschichte der Pille geht also weiter. Und ihre Zukunft hat längst begonnen.

Literatur:

1. Barnhart KT, Schreiber CA. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril* 2009; 91: 659–63.
2. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, et al. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception* 2011; 84: 465–77.
3. Farrow A, Hull MG, Northstone K, et al. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. *Hum Reprod* 2002; 17: 2754–61.
4. Davis AR, Kroll R, Soltes B, et al. Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril* 2008; 89: 1059–63.
5. Kuehl TJ, Speikermann AM, Willis SA, et al. Pituitary-ovarian hormone levels and symptoms in oral contraceptive users: comparison of a 21/7-day and extended regimen. *J Reprod Med* 2008; 53: 266–70.
6. Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ, et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception* 2008; 77: 162–70.
7. Anderson FD, Hait H, Hsiu J, et al. Endometrial microstructure after long-term use of a 91-day extended-cycle oral contraceptive regimen. *Contraception* 2005; 71: 55–9.
8. Anderson FD, Feldman R, Reape KZ. Endometrial effects of a 91-day extended-regimen oral contraceptive with low-dose estrogen in place of placebo. *Contraception* 2008; 77: 91–6.
9. Foidart JM, Sulak PJ, Schellschmidt I, et al. The use of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days. *Contraception* 2006; 73: 34–40.
10. Johnson JV, Grubb GS, Constantine GD. Endometrial histology following 1 year of a continuous daily regimen of levonorgestrel 90 micro g/ethinyl estradiol 20 micro g. *Contraception* 2007; 75: 23–6.
11. Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR, et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 420–9.
12. Miller L, Hughes JP. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 653–61.
13. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Hrsg). Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte 2004. DGGG, 2010.
14. Tepper NK, Curtis KM, Steenland MW, et al. Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. *Contraception* 2013; 87: 631–8.
15. Stewart FH, Harper CC, Ellertson CE, et al. Clinical breast and pelvic examination requirements for hormonal contraception: Current practice vs evidence. *JAMA* 2001; 285: 2232–9.
16. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med* 1998; 339: 424–8.
17. Modan B, Hartge P, Hirsch-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235–40.
18. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
19. Long-term oral contraceptive use and the risk of breast cancer. The centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. *JAMA* 1983; 249: 1591–5.
20. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1986; 315: 405–11.
21. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 65–72.
22. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025–32.
23. Davidson NE, Helzlsouer KJ. Good news about oral contraceptives. *N Engl J Med* 2002; 346: 2078–9.
24. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 2006; 95: 385–9.
25. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, et al. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994; 344: 1390–4.
26. Thomas DB, Ray RM. Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenocarcinomas of the uterine cervix. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 281–9.
27. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085–92.
28. Bygdeman M, Danielsson KG, Marions L, et al. Contraceptive use of antiprogesterin. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 103–7.

29. Spitz IM, Croxatto HB, Robbins A. Antiprogesterins: mechanism of action and contraceptive potential. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 47–81.

30. Spitz IM, Van Look PF, Coelingh Bennink HJ. The use of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in contraception. *Steroids* 2000; 65: 817–23.

31. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human Reprod Update* 2004; 10: 341–8.

32. Spitz IM. Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century. *Contraception* 2010; 82: 442–52.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alessandra Tramontana
Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung
Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital
A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: allessandra.tramontana@wienkav.at

Buchbesprechung

■ Frauenkastration – Leben nach dem Verlust von Gebärmutter und Eierstöcken

E. Schuligoi. edition riedenburg, Salzburg, 2013. 188 S., Paperback. ISBN 978-3-902647-31-3 (Print), € [A] 20,50.

Das Buch erzählt das Schicksal der Autorin und 35 weiterer Frauen im Zustandsbild der „weiblichen Kastration“ nach der operativen Entfernung der Gebärmutter und/oder der Eierstöcke. Auf 185 Seiten, in 5 Kapiteln und mit 35 Fallbeispielen schreibt die Autorin über Hilflosigkeit, Verzweiflung und Wut der Betroffenen, über Missstände und Fahrlässigkeit der Verantwortlichen und über fehlende Aufklärung und Informationsgrundlage der Ärzte. Nach detaillierter Ausführung der Leidensgeschichten im Kampf gegen die „chirurgische Menopause“ macht sie deutlich auf das „Unverständnis von medizinischer Seite“, die „gesellschaftlichen Widerstände“ und die „Fehl- und Halbinformationen“ aufmerksam.

Der Vergleich der unterschiedlichsten Fallbeispiele, der sich über einen Zeitraum von > 35 Jahren erstreckt, scheint – trotz unbestrittener Tragik der individuellen Schicksale – das Bild der realen Wirklichkeit von heute zu verzerren. So zeigen die Trends der vergangenen Jahrzehnte eine stetige Abnahme der gynäkologisch operativen Eingriffe wie der Hysterektomie. Waren es 2006 in Deutschland noch 153.000 Hysterektomien, ist die Anzahl 2012 bereits auf 133.222 Hysterektomien zurückgegangen. Mit sinkenden totalen und einem leichtem Anstieg der subtotalen Hysterektomien sind die Operationszahlen aber insgesamt rückläufig [1]. Auch in Österreich wird die eher operativ ausgelegte klassische Wiener Schule der Gynäkologie mehr und mehr verlassen und, wenn immer es möglich ist, ein organerhaltendes Vorgehen angestrebt. Waren es 1997 13.286 Hysterektomien, so ist diese Zahl 2008 auf 9488 gesunken; das entspricht einer Senkung um 29 %. Der deutliche Rückgang operativer Eingriffe an der Gebärmutter auf-

grund benigner Indikationen um > 31 % verdeutlicht bereits die stattfindende Weiterentwicklung der Medizin [2]. Die Ankündigung einer Leitlinie zur Indikation und Methodik der Hysterektomie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe leistet diesbezüglich einen weiteren wertvollen Beitrag zur Qualitätssicherung in der Zukunft der Gynäkologie.

Mit den Kapiteln „Mangelhafte Aufklärung im Vorfeld und Bagatellisierung des Eingriffs“, „Nachbetreuung operierter Frauen“ und „Mangelhafte endokrinologische Hilfe und fehlende Antworten“ gibt die Autorin bezüglich der Vor- und Nachsorge gleichermaßen zu denken. Das Kapitel „Was hilft vor der Organentfernung“ stellt – sowohl für die Patientin und ihre Eigenverantwortung einer individuell richtigen Entscheidung als auch für den Arzt und seine Aufklärungspflicht als Basis einer individuell richtigen Beratung – eine gute Grundlage. Das Kapitel „Was hilft nach der Organentfernung“ dient einerseits vor allem Betroffenen als Unterstützung, andererseits Ärzten als Denkanstoß zur Sensibilisierung für das Thema, um (weiterhin) optimale Ansprechpartner für ihre Patientinnen zu sein.

Polarisation zum Thema und ein „Hilfeschrei“ nach Aufmerksamkeit ist der Autorin und ihrem Buch jedenfalls gelungen.

Literatur:

1. Statistisches Bundesamt 2009; Statistisches Bundesamt 2012.

2. Edler KM. Hysterectomy rates for benign indications in Austria 1997–2008. Diplomarbeit, Medizinische Universität Graz, 2011.

Dr. Alessandra Tramontana
Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung,
SMZ Ost – Donauespital, Wien

Menopause heute und morgen

Menopausekongress 2014

A. Tramontana

„Die Renaissance der Hormonersatztherapie“ – der Menopausekongress im Dezember 2014 in Wien stand diesmal ganz im Zeichen der wieder neu belebten, innovativen und fortschrittlichen Hormonsubstitution in der Menopause.

■ Der Umbruch nach WHI

So hat **Univ.-Prof. Dr. Alfred O. Mueck**, Tübingen und Peking, in seinem Vortrag „Die Renaissance der HRT – Indikationen – Optionen – Perspektiven“ auf die unverändert gebliebenen Indikationen und die heutzutage vielseitigen modernen Möglichkeiten der Hormonersatztherapie eindrucksvoll aufmerksam gemacht und an ein „Umdenken in Richtung Nutzen statt Risiko“ nach WHI appelliert. In zahlreichen Studien widerlegt er die Ergebnisse der WHI-Studie und relativiert die seit Jahren vorherrschenden Überzeugungen von erhöhtem Brustkrebsrisiko und erhöhtem Risiko für venöse Thrombosen und Hirninsulte. Neben den bereits zugelassenen Indikationen wie klimakterische Beschwerden, urogenitale Symptome und Osteoporoseprävention, so Univ.-Prof. Mueck, ist aber vor allem der präventive Zusatznutzen bei koronarer Herzerkrankung, Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom, kolorektalem Karzinom, Morbus Alzheimer, rheumatoiden Erkrankungen und atrophisch-degenerativen Erkrankungen im Sinne einer individualisierten, differenzierten HRT nach Substanzen, Darreichungsform und Pharmakologie zu berücksichtigen. Wichtige allgemeine Empfehlung ist außerdem der frühe Behandlungsbeginn, wenn indiziert, um langjährige Östrogendefizite zu vermeiden.

■ Neue Therapieansätze in der Hormonersatztherapie

Ihm gleichgetan haben es **Univ.-Prof. Dr. Martin Birkhäuser**, Basel, in einem Vortrag über transdermale HT mit vergleichbaren Ergebnissen zu oraler Anwendung bezüglich Besserung klimakterischer Beschwerden und Osteoporoseprophylaxe, aber einer Überlegenheit der transdermalen Anwendung im Hinblick auf das metabolische Syndrom und das kardiovaskuläre Risiko, **Prim. Dr. Ewald Boschitsch**, Wien, mit einer Präsentation über natürliches Progesteron und dessen Vorteile auf Brust (kein erhöhtes Krebsrisiko), Gefäße (Blutdruckregulation), Skelett (gesteigerte Knochenformation) und ZNS (angstlösende und schlaffördernde Wirkung) im Vergleich zu synthetischen Gestagenen und **Univ.-Prof. Dr. Christian Egarter**, Wien, mit seinem Bericht über eine neue Generation von SERMs und deren möglichen Einsatz auch bei Frauen mit

anamnestisch erhöhtem Brustkrebsrisiko. Die präsentierten Studiendaten zeigen eine Verbesserung der klimakterischen Beschwerden und der vaginalen Atrophie, ohne Endometriumproliferation und Dichtezunahme des Brustgewebes, sowie eine wirksame Osteoporoseprophylaxe. Die Europazulassung ist bereits bestätigt und lässt hoffen, dass die 3. Generation der SERMs bereits 2015 am Markt erscheinen wird.

■ Hormonersatztherapie und Karzinom

Trotz der allgemeinen Einigkeit über großartige Erfolge der HRT bei postmenopausalen Frauen ohne Risikofaktoren scheinen die Empfehlungen bei Frauen mit Zustand nach hormonsensitiven Tumorerkrankungen unschlüssiger, wie **Univ.-Prof. Dr. Maren Goeckenjan**, Dresden, in einer schönen Übersicht der aktuellen Studienlage gezeigt hat – dementsprechend das Fazit mit einer Befürwortung einer Hormontherapie im Fall des Endometriumkarzinoms, des Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinoms (Plattenepithelkarzinom) und des Ovarialkarzinoms in Einzelfällen, jedoch einer Ablehnung einer Hormontherapie nach Mamma- und Zervixkarzinom (Adenokarzinom).

■ Nichthormonelle Behandlung und Phytotherapie in der Menopause

Entsprechend ihrer pathophysiologischen Angriffspunkte sprach **Priv.-Doz. Dr. Johannes Ott**, Wien, über die nichthormonellen Strategien von Clonininen, Phytoöstrogenen, SSRIs und SNRIs im Kampf gegen vasomotorische Störungen in der Menopause. Er zeigte vielversprechende Studiendaten, betonte allerdings die häufig nur kurzen Nachbeobachtungszeiträume und fehlende Vergleichbarkeit der Produkte untereinander. Im Bereich der Alternativmedizin im Klimakterium sind und bleiben der Mönchspfeffer, die Traubensilberkerze, das Johanniskraut, der Rotklee und Soja die wichtigsten Vertreter, mit einem Neuzuwachs aus Pflanzenpollenextrakt mit Vitamin E ganz ohne hormonelle Östrogen-Eigenschaften (Femalen® von Ratiopharm). „Der goldene Blüten-Kaviar“ scheint derart interessant, dass eine detaillierte Vorstellung in einer der nächsten Ausgaben sicher ist.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alessandra Tramontana
Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung
Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital
A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: alessandra.tramontana@wienkav.at

Expertenkommentar zur Metaanalyse „Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Supposed Normal Ovarian Responders Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis“

A. Just

Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9: e106854.

Die Datenlage zur vergleichenden Wirksamkeit von Antagonisten- und Agonistenprotokoll hat sich in den letzten Jahren immer mehr verdichtet.

Bei den bisherigen Studien [1–4] wurde bei der Definition von Ein- und Ausschlusskriterien im Hinblick auf die einzuschließende größere Studiengruppe insofern ein Kompromiss eingegangen, als vorerst das gesamte Patientenkollektiv in die Auswertung hineingenommen wurde. Die Aufteilung in und die Analyse von Subpopulationen, d. h. Normal-Responder, Poor-Responder und PCO-Patienten, wurde erst nach Veröffentlichung der Studienergebnisse vorgenommen. Dennoch gab es bereits vor dieser neuen Metaanalyse ein gutes Bild über die speziellen Subpopulationen.

Die erschienene Metaanalyse von Jin-Song Xiao et al. widmet sich ausschließlich dem Kollektiv der Normal-Responder. Allerdings wird dieses Patientenkollektiv in der Kinderwunschtherapie immer rarer.

23 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs mit rund 4000 Fällen) von 6 unterschiedlichen Datenbanken wurden inkludiert. Patienten mit mehr als 3 Versuchen, „low“ und „high response“, PCO-Patienten, Patienten mit Endometriose, Low-dose-Stimulationen und Eizellenspende wurden ausgeschlossen.

Im Antagonistenprotokoll sind das Risiko für ein Überstimulationssyndrom (OHSS), die Anzahl der Stimulationstage und der Verbrauch der verwendeten Gonadotropine signifikant geringer [1–4]. Gleichzeitig gibt es bei der „ongoing pregnancy rate“ (12. Schwangerschaftswoche), Rate an Fehlgeburten und „live birth rate“ keinen statistischen Unterschied. Die Dicke des Endometriums und die Zyklusabbruchrate unterscheiden sich nicht signifikant [1, 2, 5]. Die Anzahl der gewonnenen Eizellen ist beim Antagonistenprotokoll geringer.

Ein Trend, der sich schon in anderen Metaanalysen abzeichnete [3], wurde jetzt auch in dieser Metaanalyse nochmals klar bestätigt. Zusätzliche Erkenntnisse, die man z. B. durch die klaren Einschlusskriterien und Konzentration auf die Gruppe der Normal-Responder erhoffen hätte können, gab es aber nicht.

Die Vorteile der Antagonisten liegen auf der Hand: Der Hormonhaushalt der Frau muss nicht unterdrückt werden. Insbe-

sondere bei so genannten Poor-Respondern ist das Antagonistenprotokoll meiner Meinung nach ein großer Vorteil, da diese Frauen beim „langen Protokoll“ dazu neigen, weniger gut auf die Stimulation anzusprechen und infolge weniger Eizellen auszubilden. Aufgrund der langen Downregulation im Vorzyklus ist die Ansprechrate auf die Stimulation beim „langen Protokoll“ geringer als beim Antagonistenprotokoll. Weiters belasten die höheren Hormondosen beim „langen Protokoll“ den „älteren“ Eierstock stärker. Außerdem ist der Therapiezyklus im Antagonistenprotokoll wesentlich kürzer.

Gerade im Hinblick auf das steigende Alter der Kinderwunschpatientinnen wäre es interessant, Kollektive wie Poor-Responder und PCO-Patienten näher selektiv unter dem Aspekt der isolierten Betrachtung zu untersuchen.

In den Resultaten des Deutschen IVF-Registers (DIR) [5] schneiden Antagonisten im Vergleich zum „langen Protokoll“ schlechter ab. Dies gilt jedoch nur dann, wenn die Daten undifferenziert betrachtet werden. Schließt man negative Einflüsse, die durch die Patienten bedingt sind, aus – vergleicht also nicht mehr „Äpfel mit Birnen“ –, stellt sich ein völlig anderes Bild dar.

Vergleicht man die Ergebnisse von Patientinnen mit guten Voraussetzungen miteinander, ergibt sich für diese Untergruppe kein Unterschied hinsichtlich des Therapieerfolges, wie Professor Felberbaum mit den Daten des DIR nachweisen konnte.

Die Gleichwertigkeit der beiden Protokolle wird auch in einer Studie aus Belgien belegt, welche in einer Ausgabe der Zeitschrift *Human Reproduction* veröffentlicht wurde [6]. Hier wurden die Ergebnisse der beiden Protokolle bei Eizellspenderinnen in einer prospektiven und kontrollierten Studie miteinander verglichen. Dieses Studiendesign hat den Vorteil, dass es sich bei den Spenderinnen ausschließlich um junge Frauen mit qualitativ guten Eizellen handelte und der Ausgang der Therapie daher im Wesentlichen von der Stimulation abhing und nicht von anderen wichtigen Faktoren wie Alter, Eizellzahl etc.

■ Fazit

Das GnRH-Antagonistenprotokoll ist ein kurzes, einfaches und schonendes Protokoll ohne signifikanten Unterschied bei der Lebendgeburtenrate und anderen „key performance indicators“ zum langen GnRH-Agonistenprotokoll. Aufseiten der Sicherheit ist die Inzidenz eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) beim GnRH-Antagonistenprotokoll hochsignifikant reduziert.

Die standardmäßige Wahl eines GnRH-Antagonistenprotokolls zur zentralen Gonadotropin-Suppression im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken (ART) wurde aufgrund der vorliegenden Analysedaten erneut bestätigt.

Leider wurde auf die Verwendung des Antagonistenprotokolls im Rahmen des fixen oder variablen Protokolls nicht näher eingegangen, dies wäre eine interessante Ergänzung dieser Daten.

Literatur:

1. Al-Inany HG, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. Cochrane Database Syst Rev 2001; 4: CD001750.
2. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. Cochrane Database Syst Rev 2006; 19: CD001750.

3. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev 2011; 11: CD001750.

4. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, et al. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? Reprod Biomed Online 2012; 24: 6–22.

5. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. Hum Reprod 2005; 20: 2373–5.

6. Prapas N, Prapas Y, Panagiotidis Y, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in oocyte donation cycles: a prospective randomized study. Human Reproduction 2005; 20: 1516–20.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alexander Just

Wunschkindordination in Wien und St. Pölten

A-3100 St. Pölten, Josefstraße 39

E-Mail: ordination@wunschkindordination.net

www.ivfdrjust.at

Aktuelles: Die Therapie von Uterusmyomen bei Kinderwunschpatientinnen

F. Fischl

■ Einleitung

Uterusmyome, oder auch Leiomyome, sind gutartige hormonsensitive Tumoren der glatten Muskulatur und treten somit im hormonaktiven Alter der Frau auf. Etwa 20–40 % der Frauen im gebärfähigen Alter sind davon betroffen, wobei ab Mitte 30 die Prävalenz deutlich ansteigt [1, 2]. Die Symptomatik, welche die Lebensqualität der betroffenen Frauen mitunter äußerst negativ beeinflussen kann, ist oftmals sehr vielschichtig. Als häufigste Begleitsymptomatik dieser benignen Tumoren sind Menorrhagien, die häufig zu Anämien führen, Unterleibschmerzen und/oder Dysmenorrhöen zu finden. Abhängig von der Größe und Lage der Myome kann es des Weiteren zu einem Druckgefühl im Unterbauch, zu Pollakisurie, Nykturie sowie zu Obstipation kommen. Auch das vermehrte Auftreten einer Infertilität, verbunden mit einer erhöhten Abortus- und Frühgeburtenrate, ist zu beobachten [3, 4]. Wie bereits erwähnt kann, je nach Lage und Anzahl der Myome, die Infertilität [5] bei bestehendem Kinderwunsch das für die Frau am belastendste Symptom sein. Häufig, glücklicherweise aber immer seltener, endet die Therapie dieser Erkrankung in einer Hysterektomie [1]. Bedingt durch die Entfernung des Uterus kommt es zwangsläufig zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden, allerdings oftmals verbunden mit psychischen Problemen durch den Verlust der Gebärmutter. Die Frauen fühlen sich in ihrer Weiblichkeit eingeschränkt, was letztendlich wiederum die Lebensqualität negativ beeinflussen kann [6]. Im Folgenden sollen die besonders bei bestehendem Kinderwunsch am häufigsten auftretenden Fragen im Zusammenhang mit Uterus myomatosus, Fertilität und Schwangerschaft beantwortet werden:

- Inwieweit können Myome Fertilitätsprobleme und Frühgeburten verursachen?
- Wie beeinflussen die Myome eine Schwangerschaft und Geburt und welche Probleme können sich daraus ergeben?
- Ist der Uterus myomatosus eine Indikation für einen Kaiserschnitt?
- Gibt es eine oder „die richtige“ Behandlungsmethode bei Myomen und Kinderwunsch?

Können Myome Fertilitätsprobleme und Frühgeburten verursachen?

Durch das Auftreten von Uterusmyomen kommt es bei Frauen über Mitte 30 zu einer deutlichen Einschränkung ihrer Fertilität und im Weiteren bei Auftreten einer Schwangerschaft zu einem erhöhten Abortus- bzw. Frühgeburtsrisiko [5, 7]. Dass Myome eine der Ursachen für eine Infertilität bei sonst gesunden Frauen sein können, wurde von zahlreichen Autoren in ihren Studien beschrieben und bestätigt [5, 7–10]. Vor allem wird ab einer Myomgröße von > 30 mm, was recht einleuchtend erscheint, die Chance für eine erfolgreiche Konzeption und Implantation/Nidation zunehmend geringer [9]. Bei 5–10 % der infertilen Patientinnen werden Myome diagnostiziert und

bei 1–2,4 % der Patientinnen sind sie scheinbar die alleinige Ursache für einen nicht erfüllten Kinderwunsch [11]. Entscheidend für die negative Beeinflussung der Fruchtbarkeit ist neben der Myomgröße vor allem die Lage der Myome. Submuköse Myome, die in das Cavum uteri hineinreichen, beeinträchtigen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit die Fertilität der betroffenen Frauen. Intramurale Myome sind ebenfalls mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine reduzierte Fertilität assoziiert, aber dennoch geringer als im Vergleich zu den submukösen Myomen. Für subseröse Myome gibt es in der Literatur keine Evidenz einer Fertilitätsbeeinträchtigung [12–14].

Mögliche Mechanismen und Ursachen für die myombedingte Infertilität [11]:

- Obstruktion der Tuben mit daraus resultierender Störung der Gametenmigration
- Distorsion des Endometriumcavums
- Verringerung der endometrialen Aufnahmebereitschaft bzw. Embryo-Implantation
- Veränderung des hormonalen Milieus
- Veränderung des Endometriums

Wie können Myome eine Schwangerschaft und Geburt beeinflussen? Welche Probleme können daraus erwachsen?

Die Inzidenz von Myomen während einer Schwangerschaft liegt zwischen 0,1 und 3,9 % [6]. Über das Wachstumsverhalten von Myomen während einer Schwangerschaft gibt es in den Publikationen recht kontroverse Ergebnisse, die mit der so genannten „Drittel-Regel“ wiedergegeben werden können: Es ist bekannt, dass die Myome unter dem Einfluss des Progesterons in der Schwangerschaft einen progredienten Verlauf zeigen, aber auch, dass es Myome gibt, bei denen die Progredienz sistiert. Zu guter Letzt sind Myome beschrieben, die im Verlauf einer Schwangerschaft gar an Größe verlieren. Doch ungeachtet der Entwicklung der Myome in der Schwangerschaft zählt solch eine Schwangerschaft immer zu den Risikoschwangerschaften [4, 15]. Vor allem bei einer Myomgröße von > 30 mm können ernsthafte Komplikationen auftreten [16]. Geht man davon aus, dass das Auftreten von Myomen überwiegend zwischen dem 4. und 5. Lebensjahrzehnt stattfindet, kann man annehmen, dass die Familienplanung zu diesem Zeitpunkt in den meisten Fällen bereits abgeschlossen ist. Dem ist aber entgegenzuhalten, dass sich der Zeitpunkt eines Kinderwunsches immer mehr in Richtung Mitte bis Ende der 4. Lebensdekade verschiebt. Daraus resultierend wird die Problematik von Myomen zunehmend auch eine Thematik bei Kinderwunschpatientinnen. Die Myome bedürfen somit immer öfters einer adäquaten, fertilitätsherstellenden bzw. -erhaltenden Therapie, die auch eine nachfolgend gewünschte Schwangerschaft und Geburt möglichst wenig negativ beeinflusst. Denn nicht nur die Myome selbst, sondern auch die konservativen chirurgischen Therapiemaßnahmen können vermehrt zu

Schwangerschafts- und/oder Geburtskomplikationen, wie z. B. zum Auftreten einer Uterusruptur, führen und somit auch die Sectio-Rate deutlich erhöhen [17, 18].

Ist der Uterus myomatosus eine Sectio-Indikation?

Nach einer Übersichtsarbeit von Rabe et al. [19] entbinden die meisten Frauen mit Myomen problemlos, wobei hier die Lokalisation, aber auch die Größe der Myome eine große Rolle spielt. Bei großen, vor allem zervixnah gelegenen Myomen und bei starkem Wachstum während der Schwangerschaft ist ein Kaiserschnitt indiziert.

Gibt es die „richtige“ Behandlungsmethode bei Myomen und Kinderwunsch?

Im folgenden Abschnitt sollen anhand einer ersten retrospektiven Studie und 2 Fallberichten die individuelle, jeweils an die Patientin angepasste Therapie und neue Möglichkeiten, einen Kinderwunsch zu erfüllen, aufgezeigt werden.

■ Retrospektive Studie zu 18 Schwangerschaften nach einer Ulipristalacetat-Therapie

Die Arbeitsgruppe Luyckx et al. [20] aus der Universitätsklinik Saint-Luc in Belgien hat in einer retrospektiven Arbeit die Schwangerschaften und Geburten von 52 Patientinnen ihres Patientenkollektivs ausgewertet, wobei alle Teilnehmerinnen aus den Studien PEARL II und PEARL III waren. Diese Patientinnen hatten symptomatische Uterusmyome und wurden an diesem Zentrum entsprechend den Studiendesigns der PEARL-II- und -III-Studien behandelt. Von den 52 in diesen Studien aufgenommenen Patientinnen hatten 21 Frauen den Wunsch, nach Ende der Therapie schwanger zu werden. 19 der 21 Kinderwunschpatientinnen (90,9 %) unterzogen sich nach Therapieende einer Myomektomie. Bei 2 Patientinnen waren die Myome nicht mehr vorhanden, sodass eine weitere operative Therapiemaßnahme nicht mehr notwendig war.

In Summe wurden 15 Frauen (71 %) nach der Ulipristalacetat-Therapie schwanger (18 Schwangerschaften). Von den 18 Schwangerschaften führten 12 zu der Geburt von 13 gesunden Babys (1 Zwillingschwangerschaft), wohingegen 6 in einem frühen Abortus endeten (u. a. 3 nach einer IVF-Therapie, eine bei einer Adenomyosis uteri). Das Durchschnittsalter der behandelten Frauen betrug 38 Jahre, die mittlere Dauer von Therapieende bis zur erfolgreichen Konzeption lag bei 3 Monaten. Die viel befürchteten myombedingten Komplikationen waren weder während den Schwangerschaften noch während und nach den Geburten feststellbar und bei der Mehrzahl der Frauen konnte in einer längeren Nachbeobachtungsphase keine erneute und signifikante Größenzunahme der Myome beobachtet werden.

■ 1. Fallbericht von Frau Dr. Felderer/Feldkirchen

Es wird von einer 36-jährigen Patientin berichtet, die nach einer Uterus-myomatosus-Therapie mit Esmya® auf natürliche

Weise schwanger wurde und nach einem unauffälligen Schwangerschaftsverlauf ein gesundes Kind entband.

Im November 2011 wurde die Patientin mit der bereits seit mehreren Jahren bekannten Diagnose Uterus myomatosus erstmals in der Ordination vorstellig. Eine der Patientin vorgeschlagene operative Therapie schloss diese kategorisch aus, was zum damaligen Zeitpunkt eine effektive Behandlung unmöglich machte. Zum Zeitpunkt der Vorstellung war die bis dahin einzig durchgeführte, konservative Therapie die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums zur Blutungskontrolle, die Ursache der Symptomatik kann und konnte aber, wie allgemein bekannt ist, mit dieser Maßnahme nicht behandelt werden. Durch den vorhandenen Kinderwunsch waren auch andere medikamentöse Therapiemöglichkeiten nicht durchführbar. Wie bereits erwähnt, lehnte die Patientin chirurgische Therapiemaßnahmen kategorisch ab. Nach einer weiteren Symptomverschlechterung wurde die Möglichkeit einer konservativen Myomtherapie mit Esmya® in Erwägung gezogen und mit der Patientin besprochen. Die Patientin sah in dieser Therapieoption die Möglichkeit einer Verbesserung ihrer Beschwerden und eventuell auch eine Chance, dadurch schwanger zu werden. Im Mai 2013 wurde dann mit der 3-monatigen Esmya®-Therapie begonnen. Es kam dadurch relativ rasch zu einer Reduktion von Blutungen und Schmerzen sowie einer Myomverkleinerung. Vor allem das Blutungsgeschehen konnte auf ein für die Patientin erträgliches Maß reduziert werden.

Doch nicht nur die Symptomatik konnte reduziert und somit die Lebensqualität der Patientin verbessert werden; es kam nach der Esmya®-Therapie auch zu einer spontanen Schwangerschaft, die im Dezember 2013 bestätigt werden konnte. Die Schwangerschaft verlief im Folgenden völlig unauffällig und am 11.08.2014 (in SSW 39+3) kam es zu einer Spontangeburt einer gesunden Tochter (Apgar 9/10/10).

Entsprechend der Zulassung von Esmya® war die Verordnung in dem hier beschriebenen Fall nicht im Einklang mit der Fachinformation und Indikationsstellung, denn die Patientin lehnte eine operative Folgetherapie von vornherein ab. Trotz Ablehnung einer operativen Therapie war die Verordnung von Esmya®, als einzig sinnvoll verbliebene Therapiemöglichkeit, aus medizinischer Sicht völlig unbedenklich.

■ 2. Fallbericht von Frau Dr. Graf/Salzburg

Es wird der Fall einer an Uterus myomatosus leidenden, infertilen Frau vorgestellt, die nach einer Therapie mit Esmya® schwanger wurde und gesunde Zwillinge entbinden konnte.

Kurze Anamnese und Diagnose

Bei der Patientin wurde bereits im Alter von 27 Jahren die Diagnose Uterus myomatosus gestellt. Es handelte sich um eine Nullipara mit unregelmäßigen, zum Teil auch anovulatorischen Zyklen zwischen 32 und 70 Tagen. Weitere Fertilitätsstörungen bzw. andere Erkrankungen wurden nicht diagnostiziert. Auffällig in der Familienanamnese war, dass ihre Mutter bereits im 30. Lebensjahr wegen anämisierender Hypermenorrhöen hysterektomiert worden war. Ansonsten unauffällige Eigen- und Familienanamnese. Im Jahre 2009, 6 Jahre nach

der Erstdiagnose, mit 33 Jahren, traten bei der Patientin erstmals myombedingte Symptome in Form von verstärkten Menstruationen auf. Eine Gestagentherapie führte nicht zu einer Verbesserung des Blutungsverhaltens, kombinierte orale Kontrazeptiva waren wegen einer massiven, genetisch bedingten Hyperlipidämie kontraindiziert.

Therapie

Medikamentöse Therapiemöglichkeiten bei Uterus myomatosus waren damals inadäquat bzw. hatten nicht zum gewünschten Erfolg geführt. Daher wurde der Patientin eine operative Sanierung der Myome empfohlen. Es konnten sowohl hysteroskopisch 3 submuköse, ins Cavum uteri vorgewölbte Myome als auch laparoskopisch 2 große, links parametran sowie im Fundus gelegene Myome reseziert bzw. enukleiert werden, wobei jedoch zahlreiche weitere Myome belassen werden mussten. Eine intraoperative Chromopertubation ergab eine Durchgängigkeit beider Tuben. Diese operative Therapiemaßnahme führte jedoch nicht zur Erfüllung ihres Kinderwunsches. Die weiterhin bestehende Hypermenorrhö führte zu einer Anämie.

Nach 2 frustrierten Inseminationsversuchen im Dezember 2011 und Jänner 2012 entschied sich die Patientin für eine assistierte Reproduktion, wobei auch hier 3 IVF-Versuche im März, Juni und August 2012 ohne Erfolg blieben. Danach war die Patientin aufgrund ihres unerfüllten Kinderwunsches und der lang anhaltenden Anämie sowohl psychisch als auch physisch so erschöpft, dass sie eine Hysterektomie in Betracht zog.

Zur Operationsvorbereitung wurde im September 2012 eine medikamentöse präoperative Therapie mit Esmya® zur Verkleinerung der Myome durchgeführt. Esmya® wurde 1× täglich für die Dauer von 3 Monaten eingenommen. Nach Beendigung der Therapie waren die Myome deutlich kleiner und die Menstruationen deutlich schwächer. Insgesamt fühlte sich die Patientin nach der Esmya®-Therapie deutlich besser und sie entschloss sich im 2. Zyklus nach Beendigung der Esmya®-Therapie zu einem neuerlichen IVF-Versuch, der nun zu einer Geminischwangerschaft führte mit einem errechneten Geburtstermin am 6. November 2013.

Außer einer Hyperemesis gravidarum im 1. Trimenon verlief die Schwangerschaft problemlos, bei den 14-tägigen Ultraschallkontrollen waren keine morphologischen Auffälligkeiten zu erkennen und es zeigte sich eine normale Entwicklung

der Feten. Am 2. Oktober 2013 erfolgte in der 35. SSW aufgrund eines vorzeitigen Blasensprungs die primäre Sectio caesarea. Dabei wurden ein gesundes Mädchen mit 2060 g/46 cm, mit Apgar 9/10/10, und ein gesunder Knabe mit 2460 g/48 cm, mit Apgar 9/10/10, entbunden. Nach der Sectio nahm die Patientin aus Angst und Sorge vor neuerlichen starken Blutungen bis zur geplanten abdominalen Hysterektomie am 8. Jänner 2014 wieder Esmya® ein.

Literatur:

- Gambadauro P. Dealing with uterine fibroids in reproductive medicine. J Obstet Gynaecol 2012; 32: 210–6.
- Lackner S. Update Myomtherapie – „Die Gebärmutter im Wandel der Frauenheilkunde“. Wissenschaftliches Symposium der Firma Gedeon Richter Austria GmbH. 29. März 2014.
- Huber J. Update Myomtherapie – „Die Gebärmutter im Wandel der Frauenheilkunde“. Wissenschaftliches Symposium der Firma Gedeon Richter Austria GmbH. 29. März 2013.
- Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. Obstet Gynecol Int 2013; 2013: 173184.
- Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. Obstet Gynecol 2004; 104: 393–406.
- Vitale SG, Tropea A, Rossetti D, et al. Management of uterine leiomyomas in pregnancy: review of literature. Updates Surg 2013; 65: 179–82.
- Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC, et al. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 514–21.
- Haney AF. Clinical decision making regarding leiomyomata: what we need in the next millennium. Environ Health Perspect 2000; 108 (Suppl 5): 835–9.
- Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, et al. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. J Reprod Med 1996; 41: 483–90.
- Güven S, Kart C, Unsal MA, et al. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI-ET outcome. Reprod Biol Endocrinol 2013; 11: 102.
- Guo XC, Segars JH. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. Obstet Gynecol Clin North Am 2012; 39: 521–33.
- Kroon B, Johnson N, Chapman M, et al.; Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence (ACCEPT) group. Fibroids in infertility – consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011; 51: 289–95.
- Olive DL. The surgical treatment of fibroids for infertility. Semin Reprod Med 2011; 29: 113–23.
- Suvitie P, Perheentupa A. [Myomas and fertility]. Duodecim 2011; 127: 1848–56.
- Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 921–34.
- Deever M, Deever R, Engin-Ustun Y, et al. Comparison of pregnancy outcomes in different localizations of uterine fibroids. Clin Exp Obstet Gynecol 2012; 39: 516–8.
- Mathiesen E, Hohenwarter M, Basir Z, et al. Placenta increta after hysteroscopic myomectomy. Obstet Gynecol 2013; 122: 478–81.
- Michels KA, Velez Edwards DR, Baird DD, et al. Uterine leiomyomata and caesarean birth risk: a prospective cohort with standardized imaging. Ann Epidemiol 2014; 24: 122–6.
- Rabe T, Ahrendt HJ, Römer T, et al. Myomsprechstunde – Teil 2: Kinderwunsch. Neue diagnostische und therapeutische Optionen bei Patientinnen mit Myomen. gyn – Praktische Gynäkologie 2013; 18: 120–32.
- Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. Fertil Steril 2014; 102: 1404–9.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
A-1180 Wien, Weimarer Straße 5/16
E-Mail: franz@fischl.cc

Aktuelles: CMA-haltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva und weibliche Sexualität – Die „Pille“ und die „Libido“*

J. Bitzer

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) wurden in den letzten Jahren beschuldigt, einen negativen Effekt auf die sexuelle Funktion von Frauen zu haben, besonders auf das sexuelle Begehren (Libido) und die sexuelle Erregung. Als Erklärung dafür wird darauf verwiesen, dass die durch Ethinylestradiol (EE) bedingte Erhöhung des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) zu einer Minderung des freien Testosterons führt und dies den negativen Effekt insbesondere auf die Libido erklären würde. Dieser Effekt würde noch verstärkt werden, wenn im verwendeten KHK ein antiandrogenes Gestagen zum Einsatz kommt.

Nach einem allgemeinen Überblick auf die wissenschaftliche Kontroverse zu diesem Thema mit einer kritischen Betrachtung der methodologischen Schwierigkeiten werden die Ergebnisse der Studien zur Verträglichkeit von Belara® (30 µg EE und 2 mg Chlormadinonacetat [CMA]) dargestellt mit besonderer Berücksichtigung der sexuellen Funktion und der Zufriedenheit mit der Sexualität. Dabei zeigt sich, dass in diesen Studien keine signifikanten negativen Veränderungen der sexuellen Funktion und Zufriedenheit zu beobachten waren.

Die Frage, inwieweit orale Kontrazeptiva negative Wirkungen auf die sexuelle Funktion von Frauen ausüben, hat in den letzten Jahren zunehmend an Interesse und Bedeutung gewonnen.

Zunächst war es die Studie von Sanders, welche die Bedeutung des sexuellen Erlebens unter oraler hormoneller Kontrazeption deutlich machte und erhebliches Aufsehen auch in der Öffentlichkeit erregte.

In dieser Studie wurden vor Beginn der Pilleneinnahme zahlreiche Daten zu den Erwartungen der Frauen und zu ihrer Sexualität erhoben. 107 Frauen wurden randomisiert und erhielten entweder Ortho-Cyclen® (0,035 mg EE + monophasic norgestimate [NGM] 0,250 mg) oder Ortho Tri-Cyclen® (0,035 mg EE + triphasic NGM 0,180 mg, 0,215 mg, 0,250 mg).

Vor Beginn, nach 3, 6 und 12 Monaten oder unmittelbar nach Abbruch bzw. Wechsel zu einer anderen Verhütungsmethode wurden standardisierte Fragebögen zur Sexualität (Sexual Experience Scales), Interviewer Ratings of Sexual Function und ein Fragebogen zu Nebenwirkungen von den teilnehmenden Frauen beantwortet.

Nach 12 Monaten nahmen nur noch 30 der 79 Frauen (38 %) ihre ursprüngliche Pille ein. 37 (47 %) hatten die orale Kontra-

zeption abgesetzt und 12 (14 %) hatten auf eine andere Pille gewechselt.

Frauen, welche die Pille abgesetzt oder zu einem anderen Präparat gewechselt hatten, berichteten über eine deutliche Abnahme der Häufigkeit von Geschlechtsverkehr ($p < 0,05$), sexuellen Phantasien ($p < 0,001$) und über eine Zunahme von negativen Wirkungen auf ihre Sexualität im Vergleich zu den Frauen, welche ihre ursprüngliche Behandlung fortsetzten.

Die Regressionsanalyse zeigte, dass sowohl die Abnahme sexueller Phantasien als auch die Abnahme der Reaktion auf psychosexuelle Stimulation wichtige Prädiktoren für das Absetzen der oralen Kontrazeptiva waren [1].

Eine andere wichtige Studie kam aus Schottland. In einer Studie bei 150 Frauen aus Schottland und den Philippinen, die entweder selbst unterbunden oder deren Partner vasektomiert worden waren, verglichen die Autoren die Wirkung eines Kombinationspräparates (0,03 mg EE + 0,15 mg Levonorgestrel [LNG]: Microgynon®) mit der Wirkung einer Progestogen-only-Pille (0,03 mg LNG; Norgeston®) auf die sexuelle Funktion der Anwenderinnen. 12 der 25 Frauen aus Schottland, welche das Kombinationspräparat einnahmen, berichteten über eine Abnahme der Libido, wobei keine der Frauen aus den Philippinen eine solche Nebenwirkung angab. Interessanterweise gab keine der Frauen (weder aus Schottland noch von den Philippinen) eine Abnahme der Libido unter Einnahme der Gestagen-only-Pille an [2].

Ältere und neuere Studien kamen dann zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen und beschrieben Inzidenzen von Sexualstörungen unter kombinierten hormonellen Kontrazeptiva, die von < 1 % bis zu 50 % reichten [3].

Diese großen Unterschiede sind bedingt durch die methodischen Schwierigkeiten, die sich bei solchen Untersuchungen stellen:

1. Die sexuelle Erregung und die sexuelle Appetenz sind komplizierte Elemente des sexuellen Erlebens von Frauen, die von zahlreichen Faktoren bedingt werden: Biologische, psychologische, interpersonelle, soziologische Faktoren wirken bei der Entstehung von sexuellen Problemen zusammen. Das bedeutet, dass Studien, welche die Wirkung einer einzelnen Variablen (hier die Pille) auf einen komplexen Outcome hin untersuchen wollen, sehr kompliziert sind, weil auf ganz viele andere unabhängige, aber mit dem Outcome verbundene Variablen kontrolliert werden muss.
2. Die Untersuchungsinstrumente sind nicht einheitlich. Einerseits gibt es die diagnostischen Kriterien, wie sie im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in den USA beschrieben sind. Daneben hat die WHO ihre etwas

* Nachdruck aus dem CMA-Newsletter 2/Okttober 2014 der Fa. Gedeon Richter (Schweiz) AG

unterschiedliche Klassifikation im ICD-10-System festgelegt. Schließlich gibt es zahlreiche unterschiedlich gut validierte Fragebögen, welche allerdings nicht für die spezifische Situation der Kontrazeption entwickelt wurden. Je nach Anwendung werden damit unterschiedliche Parameter gemessen und verglichen.

3. Es gibt keine eindeutigen messbaren biologischen Variablen, welche es erlauben würden, Veränderungen der sexuellen Appetenz und sexuellen Erregung quantitativ zu beschreiben (z. B. hormonelle Veränderungen, bildgebende Verfahren etc.). Das heißt, dass man in Studien auf die subjektiven Berichte der Anwenderinnen von Kontrazeptiva angewiesen ist. Diese Berichte („patient-reported outcomes“) sind nicht wie biologische Parameter objektiv, sondern unterliegen zahlreichen nicht gut messbaren Faktoren.

■ Wie könnte die Einnahme einer Pille das sexuelle Erleben und die sexuelle Funktion von Frauen beeinflussen?

In der Literatur gibt es dazu 2 grundlegende Hypothesen [4]:

1. Die psychologische Hypothese: Durch die Einnahme der Pille wird eine hocheffiziente Trennung zwischen Sexualität und Reproduktion bewirkt. Diese Trennung ist einerseits bewusst gewünscht, wird aber andererseits möglicherweise unbewusst zu einem Problem, indem diese Trennung der Sexualität eine kreative und archaische Komponente „wegnimmt“, was sich in einem wenig bewussten Wunsch nach Schwangerschaft bemerkbar machen kann. Diese innere Ambivalenz würde sich dann auf die Wahrnehmung der Pille negativ auswirken und „Nebenwirkungen“ hervorrufen.
2. Die biologische Hypothese: Durch die Einnahme kombinierter Präparate wird infolge der starken hepatischen Wirkung des Ethinylestradiols das SHBG erhöht. Damit wird Testosteron an SHBG gebunden und die Fraktion des freien, aktiven Testosterons wird vermindert. Testosteron steht in einem positiven biologischen Zusammenhang mit Aggressivität und auch sexuellem Antrieb. Minderung des freien Testosterons würde zu einer Minderung des sexuellen Antriebes führen.

Keine der beiden Hypothesen konnte bisher für sich allein die epidemiologischen Befunde erklären. Von besonderer praktischer Bedeutung aber ist die biologische Hypothese im Hinblick auf diejenigen kombinierten Präparate, welche als Zusatznutzen eine antiandrogene Wirkung auf die Haut und die Hautanhangsgebilde haben, also jene Präparate, welche neben dem Ethinylestradiol ein antiandrogen wirksames Gestagen als Bestandteil haben.

Im Folgenden sollen die Befunde für das Kombinationspräparat aus 0,03 mg EE und 2 mg CMA dargestellt werden.

■ Wirkungen von 0,03 mg EE + 2 mg CMA auf die sexuelle Appetenz und Erregung

Als Teil der klinischen Entwicklung von 0,03 mg EE + 2 mg CMA wurden in einigen Studien Daten zur Wirkung dieses

Kontrazeptivums auf die sexuelle Funktion, insbesondere auf das sexuelle Begehren (Libido), erhoben.

In einer offenen, nichtkontrollierten Phase-III-Studie wurden 1655 gesunde Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren (30 Jahre für Raucher) mit Wunsch nach Kontrazeption über 24 Einnahmezyklen hinweg untersucht. Im Beobachtungszeitraum von insgesamt 22.337 Zyklen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Brustschmerzen und vaginaler Ausfluss. Über den Studienzeitraum hinweg gaben > 90 % der Teilnehmerinnen an, keine Veränderung in ihrem sexuellen Begehren bemerkt zu haben.

Während des ersten Zyklus berichteten 4,9 % über eine Abnahme ihres sexuellen Interesses. 2,1 % berichteten über eine Zunahme und der Rest gab keine Veränderungen an, wobei beide Raten kontinuierlich über die 2 Jahre hinweg abnahmen [5].

Denjenigen Frauen, welche die 2-Jahres-Studie abgeschlossen hatten, wurde angeboten, in einer „extension phase“ (Verlängerungsphase) weiterhin das Präparat über 45 Zyklen einzunehmen. 781 Frauen waren damit einverstanden, und damit konnten Daten zur kontrazeptiven Effizienz, Zykluskontrolle und Verträglichkeit in 23.033 Zyklen erhoben werden. Kontrollvisiten erfolgten während Zyklus 7, 13, 19, 25, 31, 36 und 42. Insgesamt gaben 89 % der Frauen an, dass sich ihre Lust auf Sexualität nicht verändert hatte. Bei jeder Visite waren es < 5 %, die über eine Abnahme der Libido, und 1–2 %, die über eine Zunahme berichteten. Man fand keinen zeitabhängigen Trend in Richtung Minderung des sexuellen Interesses [6].

In einer doppelblinden Phase-III-Studie, welche zum Ziel hatte, die Wirkung auf Androgenisierungserscheinungen zu prüfen, wurden 377 Frauen randomisiert untersucht: 251 Frauen erhielten 0,03 mg EE + 2 mg CMA und 126 Frauen Placebo. In beiden Gruppen gab es keine Teilnehmerin, die über eine Abnahme der Libido berichtete [7].

In einer weiteren randomisierten, „single-blinded“ (Investigator-) Studie wurden 0,03 mg EE + 2 mg CMA mit 0,03 mg EE + 0,150 mg LNG über einen Zeitraum von 12 Zyklen verglichen im Hinblick auf die Wirksamkeit gegen Akne. In beiden Studienarmen gab die weit überwiegende Mehrheit der Frauen keine Veränderung der Libido gegenüber der Zeit vor der Pilleinnahme an, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet wurden [8].

Post-Marketing Surveillance Studies

Weitere Daten zur Verträglichkeit von 0,03 mg EE + 2 mg CMA stammen aus einer großen Postmarketing-Studie, die auf Forderung der Deutschen Arzneimittelbehörde durchgeführt wurde.

Die Auswertung basierte auf einem Fragebogen, der von 21.820 Frauen ausgefüllt wurde, die das Präparat über 6 Zyklen hinweg eingenommen hatten, woraus sich ein Beobachtungszeitraum von 125.634 Zyklen ergibt.

Trotz der beschränkten Aussagekraft von Postmarketing-Studien erlauben diese Untersuchungen doch einen Einblick in die „Verschreibungswirklichkeit“ von oralen Kontrazeptiva.

Damit werden nicht nur die Pearl-Indizes bei typischen Anwenderinnen erfasst, sondern auch seltene Nebenwirkungen. Außerdem bekommt man auch einen Einblick in die Zufriedenheit und eventuell Nutzeffekte, die in den Zulassungsstudien nicht untersucht und erfasst werden. Keine Veränderung der Libido fand man bei 99,9 % der Frauen nach 1–6 Zyklen. Vor Beginn der Studie hatte 1 % der Frauen über geringes Interesse an Sexualität geklagt. Eine im Rahmen der Pilleneinnahme neu aufgetretene „Libidominderung“ wurde nur von 0,1 % der Frauen angegeben [9].

Eine zweite Postmarketing-Studie schloss 2620 Frauen ein, die das Präparat über 12 Zyklen hinweg einnahmen mit einem Beobachtungszeitraum von 29.262 Zyklen.

26 % waren < 19 Jahre, 45 % zwischen 19 und 28 Jahren und 24 % waren > 29 Jahre. Neun Frauen gaben eine Libidoabnahme als Nebenwirkung an (0,34 %). Von diesen 9 Frauen gaben 5 (0,19 % des Gesamtkollektivs) an, dass dieses Problem neu unter der Einnahme der Pille aufgetreten sei. Die maximale Inzidenz einer Libidominderung in einem Einzelzyklus war 0,19 %. In den Zyklen 10–12 wurde von keiner Probandin von dieser Nebenwirkung berichtet. Die Inzidenz war am größten bei den Frauen > 29 Jahre [10]. Über diese Assoziation zwischen höherem Alter und Zunahme der Libidostörung unter oralen kombinierten Kontrazeptiva wurde in einer früheren Studie berichtet [11].

Von den 31 Frauen, welche Libidomangel vor Beginn der Einnahme des Studienpräparates angaben, berichteten 27 (87,15 %) nicht von dieser Nebenwirkung während der Einnahme. Keine der 977 Frauen, die Erstanwenderinnen von 0,03 mg EE + 2 mg CMA waren, gab eine Minderung des sexuellen Interesses nach dem Beginn der Einnahme an [10].

■ Die biologischen Wirkungen von 0,03 mg EE + 2 mg CMA – ein Widerspruch zu den klinischen Studien?

Zwei wichtige Befunde zeigen eine eindeutige antiandrogene Wirkung des Präparates:

1. In verschiedenen pharmakodynamischen Studien konnte gezeigt werden, dass 0,03 mg EE + 2 mg CMA die SHBG-Konzentration um zirka das Dreifache erhöhen [8, 12].
2. In Laboruntersuchungen an androgenabhängigen Zelllinien zeigt CMA eine starke antiandrogene Aktivität vergleichbar mit Cyproteronacetat durch eine kompetitive Hemmung des Androgenrezeptors mit Minderung der Transkriptions-Aktivität desselben [13].

Daraus erklärt sich die positive therapeutische Wirkung des Präparates auf Androgenisierungserscheinungen bei Anwenderinnen.

Aber warum führt diese antiandrogene Wirkung bei der großen Mehrzahl der Frauen nicht zu einer negativen Wirkung auf ihre Sexualität?

Es gibt klare Antworten und auch Vermutungen:

1. Verschiedene Untersucher konnten zeigen, dass eine Erhöhung des SHBG nicht zu einer unphysiologischen Suppres-

sion der Testosteronkonzentrationen führt. Bancroft et al. (1980) und Nyunt et al. (2005) haben darauf hingewiesen, dass keine lineare Beziehung zwischen SHBG-Konzentrationen und Lust auf Sexualität besteht [14, 15].

2. CMA hemmt die 5-alpha-Reduktase an der Haut, aber nicht im Gehirn [16, 17]. Es scheint also einen differenziellen, gewebsabhängigen Effekt zu geben.
3. Sexuelles Begehren ist ein komplexes subjektives Phänomen, welches neben anderen zahlreichen psychosozialen Faktoren auch durch das Körperbild bzw. die Zufriedenheit mit dem Körper im Hinblick auf Attraktivität beeinflusst wird. Kontrazeptiva wie Belara® könnten durch ihre günstige Wirkung auf die Haut einen indirekten günstigen Effekt auf die Sexualität und das sexuelle Gesamterleben ausüben. Diese Wirkung würde die Minderung des freien Testosterons, welches im physiologischen Bereich bleibt, deutlich überwiegen. Diese Hypothese wird auch gestützt durch die Studie von Sabatini, die zeigen konnte, dass bei jungen Frauen mit geringem Interesse an sexueller Aktivität dieses Interesse unter der Einnahme von Belara® zunahm [18].

■ Take-Home Message

- Die Wirkung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva auf die sexuelle Funktion und sexuelle Zufriedenheit kann im Moment nicht generell beantwortet werden, sondern scheint sehr stark von individuellen biologischen und psychosozialen Variablen abhängig bzw. bedingt zu sein.
- Eine eindeutige Zuordnung von Konzentrationen des SHBG und des freien Testosterons zu sexuellen Funktionsparametern wie Libido oder Erregung konnte nicht gezeigt werden.
- Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit eines oralen Kontrazeptivums mit einem antiandrogenen oralen Ovulationshemmer (30 µg EE + 2 mg CMA) haben keine Hinweise auf eine negative Wirkung auf die sexuelle Funktion und sexuelle Zufriedenheit bei den Anwenderinnen ergeben.

Literatur:

1. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, et al. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception* 2001; 64: 51–8.
2. Graham CA, Ramos R, Bancroft J, et al. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception* 1995; 52: 363–9.
3. Davis AR, Castaño PM. Oral contraceptives and libido in women. *Annu Rev Sex Res* 2004; 15: 297–320.
4. Brotto LA, Bitzer J, Laan E, et al. Women's sexual desire and arousal disorders. *J Sex Med* 2010; 7: 586–614.
5. Zahradnik HP, Goldberg J, Andreas JO. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara. *Contraception* 1998; 57: 103–9.
6. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, non-controlled, office-based phase III study. *Contraception* 2008; 77: 337–43.
7. Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, et al. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Contraception* 2009; 80: 25–33.
8. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, et al. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001; 203: 38–44.
9. Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (Belara®). Results of a post-marketing surveillance study. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 221–31.
10. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception* 2003; 67: 305–12.

11. Martin-Loeches M, Ortí RM, Monfort M, et al. A comparative analysis of the modification of sexual desire of users of oral hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8: 129–34.
12. Winkler UH, Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. *Contraception* 2009; 79: 15–23.
13. Terouanne B, Paris F, Servant N, et al. Evidence that chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198: 143–7.
14. Bancroft J, Davidson DW, Warner P, et al. Androgens and sexual behaviour in women using oral contraceptives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12: 327–40.
15. Nyunt A, Stephen G, Gibbin J, et al. Androgen status in healthy premenopausal women with loss of libido. *J Sex Marital Ther* 2005; 31: 73–80.
16. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003; 63: 463–92.
17. Honma S, Iwamura S, Iizuka K, et al. Identification and anti-androgenic activity of the metabolites of 17 α -acetoxy-6-chloropregna-4,6-diene-3,20-dione (chlormadinone acetate) in the rat, rabbit, dog and man. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1977; 25: 2019–31.
18. Sabatini A, Orsini G, Cagiano R, et al. Non-contraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception* 2007; 67: 342–7.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Johannes Bitzer
 Frauenklinik
 Universitätsspital Basel
 CH-4031 Basel, Spitalstrasse 21
 E-Mail: jbitzer@uhbs.ch

Prof. Dr. Johannes Bitzer

ist ehemaliger Leiter und emeritierter Professor der Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie am Universitätsspital Basel. Er war 6 Jahre lang Präsident der European Society of Contraception and Reproductive Health und früherer Präsident der International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. Er ist Mitglied mehrerer internationaler Führungs- und Beratungsgremien in den Bereichen Familienplanung, Sexualwissenschaft und Menopause. Während seiner Facharztausbildung in Gynäkologie/Geburtshilfe wurde er auch in Verhaltensforschung und Psychotherapie ausgebildet. Er war als Leitender Arzt in Afrika tätig. Sein Interesse in Forschung und Praxis gilt den Bereichen gynäkologische Endokrinologie, Kontrazeptionsberatung und kontrazeptive Technologie, Epidemiologie, sexuelle und reproduktive Gesundheit und der Schnittstelle zwischen Geburtshilfe/Gynäkologie und Psychologie/Psychiatrie einschließlich Fertilitätsberatung und Psychoonkologie. Er hielt mehr als 100 Gastvorträge in aller Welt und veröffentlichte mehr als 150 Publikationen. Zurzeit ist er Chefredakteur des *European Journal of Contraception and Reproductive Health*.



Buchbesprechung

■ Endokrinologie für die Praxis. Diagnostik und Therapie von A–Z

F. Herrmann, P. Müller, T. Lohmann, H. Wallschofski (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2015. 7. Aufl., 376 S., 110 Abb., broschiert. ISBN 978-3-13-131017-0 (Print), € [A] 61,70.

Ob als Nachschlagewerk für den Kliniker oder als Leitfaden für den Arzt in der Praxis ist die erweiterte Neuauflage des Buches für jeden Mediziner ohne endokrinologische Kenntnisse die optimale Informationsgrundlage.

Die klare alphabetische Aufarbeitung der endokrinologischen Grundstrukturen in kurzen Stichworten bietet in sehr verständlicher Weise schnelle Entscheidungshilfe in Diagnostik und Therapie endokrinologischer Krankheitsbilder. Die zahlreichen Tabellen und Abbildungen geben der strukturierten Kapitelabfolge zusätzliche Übersicht und tragen maßgeblich zum Verständnis bei. Der dreiteilige Aufbau des Buches – Krankheitsbilder, Diagnostik, Medikamente – sowie auch der Kapitelaufbau – Symptome, Ursachen, Diagnostik und Therapie – ermöglichen gute Orientierung und einfache Handha-

bung. Ergänzend finden sich in der Neuauflage im Hauptteil „Erkrankungen und Symptome“ drei neu erarbeitete Kapitel: „Nebennierentumoren“, „Unerfüllter Kinderwunsch“ – besonders für die gynäkologische Endokrinologie von Relevanz – und „SIADH – Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion“ und auch im Teil „Diagnostische Methoden“ gibt es zwei Zusatzkapitel: „Molekulargenetik“ und „Tumormarker“. Besonders nützlich in Alltag und Praxis erscheinen die von den Autoren deutlich hervorgehobenen Tipps und Tricks am Ende jedes Kapitels.

Das Buch ist im Sinne einer interdisziplinären Anwendung praktisch für jede Manteltasche in der Klinik und umfasst für jeden interessierten Arzt die Basis der Endokrinologie. Es kann somit nicht nur endokrinologisch bewanderten Gynäkologen, sondern auch Kollegen aus allen Fachrichtungen wärmstens empfohlen werden.

*Dr. Alessandra Tramontana
Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung,
SMZ Ost – Donauespital, Wien*

Mitteilungen der Österreichischen IVF-Gesellschaft



Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Die gemeinsame Jahrestagung der Gesellschaften (Österreichische IVF-Gesellschaft, Österreichische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Österreichische Gesellschaft für Fertilität, Sterilität und Endokrinologie) in Salzburg vom 02.–04.10.2014 war mit über 200 Teilnehmern ein voller Erfolg. Die praxisbezogenen Themen am 1. Tagungstag sind vor allem von den niedergelassenen Kollegen sehr positiv aufgenommen worden.

Ein bestimmendes Thema in den letzten Monaten war die Änderung des Fortpflanzungsmedizingesetzes (FMedG). Diese wurde durch die Klage eines lesbischen Paares mit darauffolgendem Urteil des Verfassungsgerichtshofs vom Dezember 2013 erforderlich, das die Ausweitung der Zulassung der artifiziellen Insemination auf gleichgeschlechtliche Lebensgemeinschaften von Frauen forderte.

Im Hinblick auf die Änderung des FMedG haben wir gemeinsam mit den anderen Gesellschaften ein Positionspapier mit unseren Forderungen veröffentlicht. Eine Pressekonferenz und der Auftritt vieler Kollegen in den Medien sollten dazu beitragen, unsere Positionen darzulegen.

Eckpunkte unserer Forderungen waren die Freigabe der IVF mit Spendersamen und des „Social Egg Freezing“, Freigabe der Präimplantationsdiagnostik bei Abortus habitus, bei 3× erfolgloser IVF ab dem 35. Lebensjahr sowie bei Alter > 40 und > 2 frustrierten IVF-Versuchen, Freigabe der Eizellspende bis zu einem Alter von 50 Jahren bei primärem oder sekundärem Eierstockversagen (z. B. nach Tumorbehandlung), genetischen Vorbelastungen und befruchtungsunfähigen Eizellen sowie Verlängerung der Gültigkeit des Notariatsakts vor Durchführung einer assistierten Reproduktion.

Im November 2014 wurde der Gesetzesentwurf zur Änderung des FMedG vom Justizministerium zur Begutachtung ausgesandt. Bis auf das „Social Egg Freezing“ wurden alle unsere Forderungen im Gesetzesentwurf berücksichtigt, jedoch sind – wie ich schon im Vorfeld befürchtet habe – die Präimplantationsdiagnostik und auch die Eizellspende massiven Einschränkungen unterzogen worden.

Trotzdem entbrannten in der Begutachtungsphase massive Kampagnen konservativer und kirchlicher Kreise vor allem gegen die Berücksichtigung der Präimplantationsdiagnostik und der Eizellspende.

Das hat dazu geführt, dass bei der Parlamentsabstimmung über das FMedG im Jänner 2015 in letzter Minute von der ÖVP ein Abänderungsantrag hinsichtlich Eizellspende und Präimplantationsdiagnostik eingebracht wurde, der leider mehrheitlich angenommen wurde und extreme Verschärfungen mit sich bringt. So wurde durch ein weitreichendes Verbot von Vermittlung, Werbung und Bezahlung, das jetzt auch die Samenspende umfasst, die Durchführung einer Eizellspende extrem erschwert. In welcher Form diese dann *in praxi* überhaupt noch durchführbar sein werden, müssen die abzuwartenden Gesetzeserläuterungen zeigen. Auch der Zugang zur Präimplantationsdiagnostik wurde weiter verschärft und kompliziert.

Schwierige Verhandlungen erwarten wir mit dem IVF-Fonds, nicht nur im Hinblick auf die längst fälligen Honoraranpassungen, sondern auch bezüglich der Einarbeitung der neuen Gegebenheiten des FMedG in das IVF-Fondsgesetz.

Mit kollegialen Grüßen,

Dr. Georg Freude
Präsident der Österreichischen IVF-Gesellschaft

<http://www.ivf-gesellschaft.at>

Studie zeigt Vitamin-D- und Folatmangel bei 18–30-jährigen Frauen

In einer österreichischen Studie wurde die Verbreitung von Vitamin-D-Hypovitaminosen und Folsäure-Mangel bei jungen Frauen aus dem medizinischen Bereich (215 Teilnehmerinnen, 18–30 Jahre alt, Studentinnen der Pharmazie, Medizin, Krankenpflege, Diätwissenschaften oder Ernährungswissenschaften) erhoben, um sie mit den Ergebnissen des Österreichischen Ernährungsberichts 2008 zu vergleichen.

Interessant war, dass der medizinische Hintergrund mit dem dazugehörigen Fachwissen die untersuchten Frauen nicht vor einer Unterversorgung von Vitamin D oder Folsäure zu schützen scheint.

6,9 % der untersuchten Frauen hatten eine Hypovitaminose (Konzentration von 25-OH-Vitamin D₃ < 30 nmol/l im Plasma) und bei 89,3 % wurde ein Vitamin-D-Mangel (Konzentration von 25-OH-Vitamin D₃ < 75 nmol/l) festgestellt.

Die zweite Fragestellung dieser Studie beschäftigte sich mit der Verbreitung von Folsäure-Mangel („Red blood cell“-[RBC] Level < 140 ng/ml; signifikanter Zusammenhang von RBC-Level und Plasmafolat-Konzentration) bei den untersuchten Frauen. Auch hier konnte bei 6,9 % der Frauen ein Folatmangel festgestellt werden, welcher in Zusammenhang mit dem Risiko einer Anämie oder bei

schwangeren Frauen mit dem Risiko von fötalen Neuralrohrdefekten steht. Lediglich 9,3 % der Frauen erreichten die empfohlene Konzentration von > 400 ng/ml.

Die Bedeutung von Vitamin D und Folat im Zusammenhang mit Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit ist unumstritten. Vitamin D übernimmt eine wichtige Rolle im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel und hat damit großen Einfluss auf den Knochenbau und die Zahnentwicklung. Folat wird für Wachstums- und Zellteilungsprozesse benötigt, erst kürzlich wurde aufgezeigt, dass ein Folatmangel in der Schwangerschaft einen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden des Kindes hat.

Daher sollte die Supplementierung von Vitamin D und Folat während Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit dringend empfohlen werden.

In der Praxis wird Folat meist in Form der synthetischen, in der Natur nicht vorkommenden Folsäure verabreicht. Der beim Menschen mit einem Anteil von > 90 % wichtigste Metabolit ist 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF), das auch die überwiegende Transport- und Speicherform darstellt. Die Umwandlung von Folsäure in 5-MTHF erfolgt über das Enzym 5,10-Methylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR). Doch dieses Enzym ist nicht bei allen Menschen gleich aktiv. Eine verbreitete Punktmutation kodiert für eine eingeschränkte Aktivität von MTHFR. In Europa sind 12 %

der Bevölkerung homozygot und 45 % heterozygot betroffen. Liegt die Mutation homozygot vor, so ist die Enzymaktivität um 75 % reduziert. Folsäure kann also nur sehr schlecht verarbeitet werden.

Abhilfe schafft die Einnahme von Metafolin®, der Kalziumverbindung von 5-MTHF, einer patentierten Folatform. Aktuelle Studiendaten zeigen auch, dass nicht nur Personen mit der Mutation von der Einnahme von Metafolin® profitieren. Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Studie gelang es mit 5-MTHF, die Folatplasmaspiegel gesunder Frauen wesentlich effektiver anzuheben, als dies mit Folsäure möglich war.

Weiterführende Literatur:

Kaehler S, Baumgartner H, Jeske M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and folate deficiency in healthy young female Austrian students in a health care profession. *Eur J Nutr* 2012; 51: 1021–31.

Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Tobolski O, et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 2014–21.

Steenweg-de Graaff J, Roza SJ, Steegers EA, et al. Maternal folate status in early pregnancy and child emotional and behavioral problems: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1413–21.

Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH

Sabina Mader, BSc (WU)

Brand Manager Consumer Health

A-1147 Wien, Zimbaggasse 5

Tel.: 01/576 00 238

Fax: 01/576 00 355

E-Mail: sabina.mader@merckgroup.com

Atopobium vaginae empfindlich gegenüber Fluomizin®

Atopobium vaginae ist ein grampositives Stäbchenbakterium, das Milchsäure produziert und einen Indikatorkeim der Bakteriellen Vaginose (BV) darstellt [1].

Frauen mit A. vaginae haben ein höheres Risiko für ein Rezidiv einer BV. Eine BV ist die häufigste Ursache von Vaginalinfektionen bei Frauen im gebärfähigen Alter und führt in der Schwangerschaft zu einem erhöhten Frühgeburtenrisiko [2].

Die rezente Studie von Santos Santiago et al. [3] konnte die Sensibilität von klinischen Isolatens des Pathogens A. vaginae gegenüber Dequaliniumchlorid (Fluomizin®) zeigen. Hingegen ist Atopobium resistent gegenüber Metronidazol. Nach Prof. Dr. med Eiko E. Petersen sind die in den deutschen Leitlinien empfohlenen Therapien mit Metronidazol und Clindamycin wegen ihrer hohen Rezidivneigung gerade in der Schwanger-

schaft nicht ideal [1]. Auch ist Metronidazol gegen viele Keime der anaeroben Darmflora resistent, Clindamycin gegen E. coli. Von daher kann das Antiseptikum Dequaliniumchlorid eine valide Therapieoption zur Behandlung einer BV sein.

Fluomizin® enthält 10 mg Dequaliniumchlorid, welches breit wirksam (aerobe und anaerobe Bakterien, Pilze) [4] und gut verträglich ist. Fluomizin® kann auch während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden [5], die zusätzliche fungizide Wirkung [4] erweist sich als Vorteil bei Mischinfektionen.

Literatur:

1. Petersen EE. Bakterielle Vaginose – Auslöser und Therapiealternativen. Frauenarzt 2013; 54 (Beilage).
2. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to



the risk of spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 431–7.

3. Lopes dos Santos Santiago G, Grob P, Verstraeten H, et al. Susceptibility testing of Atopobium vaginae for dequalinium chloride. BMC Res Notes 2012; 5: 151.

4. Della Casa V, Noll H, Gonser S, et al. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. Arzneimittelforschung 2002; 52: 699–705.

5. Fachinformation Fluomizin® 10 mg Vaginaltabletten; Stand 03/2013.

Weitere Informationen:

Gedeon Richter Austria GmbH

Dr. Mark Pfeiffer

A-1030 Wien, Hainburger Straße 20

E-Mail: mark.pfeiffer@gedeonrichter.eu

Impressum

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

Herausgeber und Chefredakteur:

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

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

ESMYA® 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Ulipristalacetat ist indiziert zur Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome in erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigem Alter, für die eine Operation vorgesehen ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Schwangerschaft und Stillzeit, Genitalblutung von unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als den Gebärmutter-Myomen, Gebärmutter-, Gebärmutterhals- oder Brustkrebs. **Inhaber der Zulassung:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19–21, 1103 Budapest, Ungarn. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Progesteronrezeptor-Modulatoren. **ATC-Code:** G03XB02. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Jänner 2014

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 21:

FLUOMIZIN 10 mg Vaginaltabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Vaginaltablette enthält 10 mg Dequaliniumchlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460a), Magnesiumstearat (E470b). **Anwendungsgebiete:** Fluomizin 10 mg Vaginaltabletten sind zur Behandlung von bakterieller Vaginose indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Ulzeration des Vaginalepithels und der Portio vaginalis uteri. Junge Mädchen, die noch nicht ihre erste Menstruation hatten und somit noch nicht geschlechtsreif sind, dürfen Fluomizin nicht verwenden. **Inhaber der Zulassung:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19–21, 1103 Budapest, Ungarn. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gynäkologische Antinfektiva und Antiseptika, Chinolin-Derivate. **ATC-Code:** G01A C05. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2013

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

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

– **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.

– **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

– **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

– **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

– **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

– **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

– **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

– **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage:
www.kup.at/gynaekologie



Ultra low.

0,5 mg Estradiol / 2,5 mg Dydrogesteron



femoston® conti 0,5 mg/2,5 mg

Die erste orale ultra-niedrig dosierte HRT
kontinuierlich kombiniert mit Dydrogesteron

FACHKURZINFORMATION

Femoston conti 0,5mg/2,5mg Filmtabletten; QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: 28 Tabletten, jede Filmtablette enthält 0,5 mg 17 β -Estradiol (als Hemihydrat) und 2,5 mg Dydrogesteron; **SONSTIGE BESTANDTEILE MIT BEKANNTER WIRKUNG:** Lactose-Monohydrat 117,4 mg; **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Maisstärke, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Macrogol 3350, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Eisenoxid gelb (E172); **WIRKSTOFFGRUPPE/ATC-CODE:** Urogenitalsystem und Sexualhormone, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen; G03FA14; **ANWENDUNGSGEBIETE:** - Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren letzte Periode mindestens 12 Monate zurückliegt. Erfahrungen in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzt vor. **GEGENANZEIGEN:** Bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom oder Mammakarzinom in der Anamnese; Bestehende oder vermutete estrogenabhängige maligne Tumore (z.B. Endometriumkarzinom); Diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutung; Unbehandelte Endometriumhyperplasie; Vorangegangene oder bestehende venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie); Bestehende thrombophile Erkrankungen (z.B.: Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Störungen); Bestehende oder kürzlich aufgetretene arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt); Akute Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Anamnese, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; Porphyrie; Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; **INHABER DER ZULASSUNG:** BGP Products Ges.m.b.H., 1230 Wien; **VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig; **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** (Stand der Information: Jänner 2015).

1205272-000-0402015