

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

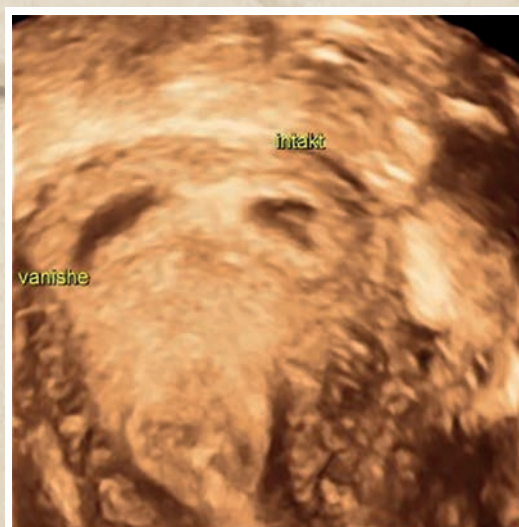
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Mitteilungen

Die Mädchensprechstunde

Menopause heute und morgen

Buchbesprechung



**Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausen-Gesellschaft**

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

www.kup.at/gynaekologie

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

Member of the  **DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS**

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



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

Gekürzte Fachinformation NuvaRing®: Wirkstoffe: Etonogestrel, Ethinylestradiol. Hilfsstoffe: Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Magnesiumstearat. Biegsamer, durchsichtiger, fast farbloser Ring aus Kunststoff mit einem Aussendurchmesser von 54 mm und einem Querschnittsdurchmesser von 4 mm. **Indikation:** Hormonale Kontrazeption zur vaginalen Anwendung. **Dosierung/Anwendung:** NuvaRing® kann von der Frau selbst in die Vagina eingesetzt werden. Zum Einsetzen sollte die Haltung gewählt werden, die der Frau am bequemsten erscheint. NuvaRing® muss zusammengedrückt und soweit in die Vagina geschoben werden, bis er bequem sitzt. Die genaue Lage von NuvaRing® in der Vagina spielt keine Rolle für die empfängnisverhütende Wirkung. Wenn NuvaRing® eingesetzt worden ist, verbleibt er für die folgenden drei Wochen in der Vagina. Die Frau kann jederzeit prüfen, ob sich der NuvaRing® tatsächlich in der Vagina befindet. Drei Wochen später ist NuvaRing® am gleichen Wochentag zu entfernen und eine 1-wöchige Anwendungspause einzuhalten, bevor wieder ein neuer Ring eingesetzt wird. Die Entfernung von NuvaRing® aus der Vagina erfolgt entweder durch Einheften des Zeigefingers unter den vorderen Rand oder durch Festhalten des Randes zwischen Daumen und Zeigefinger und Herausziehen. **Kontraindikationen:** Vermutete oder bestehende Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einem der übrigen Bestandteile von NuvaRing®, bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle Thrombosen mit oder ohne Lungenembolie, sowie Vorstadien einer Thrombose, bekannte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen mit oder ohne positive Familienanamnese, Migräne mit neurologischen Symptomen, Diabetes mellitus mit Gefässerkrankungen, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, abnorme Leberfunktionsparameter, bestehende oder vorausgegangene Lebertumore, bestehende oder vermutete sexualhormonabhängige Erkrankungen des Genitales oder der Mammae, nicht abgeklärte Genitalblutungen. **Interaktionen:** Es können Interaktionen mit Induktoren von microsomal Enzymen wie u.a. CYP 3A4 stattfinden, die die Clearance der Sexualhormone beschleunigen (z.B. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiram, Felbam, Ritonavir, Griseofulvin und Johanniskraut-Präparate (Hypericum)). Es wurde auch über Versagen der kontrazeptiven Wirkung bei der gleichzeitigen Einnahme von Antibiotika wie z.B. Penicilline und Tetracycline berichtet. Hormonale Kontrazeptiva können die Plasma- und Gewebekonzentrationen anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Weiter kann auch die pharmakologische Wirkung folgender Arzneimittel beeinflusst werden: Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine, β -Blocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien und Theophyllin. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufigste unerwünschte Wirkungen waren: Kopfschmerzen, Vaginitis und Fluor vaginalis. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen waren: Vaginale Moniliasis, vulvovaginale Pilzinfektionen, Gewichtszunahme, Depression, verringerte Libido, Kopfschmerzen, Migräne, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Akne, Unterbauchschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Dysmenorrhö, Genitaler Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Ausstossung des Rings. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werfstrasse 4, 6005 Luzern. Die vollständige Fachinformation ist auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Stand September 2010. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-1074773-0000

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

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



MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werfstrasse 4, 6005 Luzern



Inhalt

Editorial P. Stute	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
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG	21
Die Mädchensprechstunde Kontrazeption Teil I – Die Pille – A. Tramontana	22
Menopause heute und morgen Menopausekongress 2014 – A. Tramontana	26
Buchbesprechung	25, 27
Impressum	27
Titelbild: Aus: C. Brezinka, Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall: Die frühe Zwillingsschwangerschaft und der „vanishing twin“, S. 19, Abb. 3.	

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

Herausgeber:

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

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

Z: 1 Filmtablette enthält: 20 mg Trockenextrakt aus Mönchspfeffer, Drogen-Extrakt-Verhältnis 6:12:1, Auszugsmittel Ethanol 60% (m/m), Hilfsstoffe, u.a. Lactose. **I:** Prämenstruelles Syndrom wie Kopfschmerzen, Hautprobleme, leichtes Spannungsgefühl in den Brüsten, Unterleibsbeschwerden sowie Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, nervliche Angespanntheit, Ver Stimmungszustände, Müdigkeit und Schlafprobleme, Menstruelle Zyklusstörungen. **D:** 1 x 1 Filmtablette täglich, während mind. 3 Monaten. **UW:** Keine bekannt. Beim Auftreten von Hautausschlägen, -jucken ist die Therapie abzubrechen. **KI:** Bekannte Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe resp. die Früchte von Mönchspfeffer, Schwangerschaft, Stillzeit. **IA:** Keine bekannt. **P:** 30 und 90 Filmtabletten. **VK:** D. V.F. Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn. Ausführliche Angaben entnehmen Sie dem Arzneimittel-Kompendium über Schweiz¹, Kassenzulässig. ¹ Bringer D. et al. Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet. 2000; 264 (3): 150-153. ² Seibellenberg K. et al. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 2001; 322: 134-137. ³ ESCOP Monographie. Stand: Dezember 2009

Prämenstruelles Syndrom – natürlich kausal behandeln!



Kassenzulässig

Bei prämenstruellen Beschwerden:

- Behandelt den gesamten Beschwerdekomples^{1,2}
- Signifikant Placebo überlegen²
- Senkt und normalisiert den Prolaktinspiegel³
- Traditionell eingesetzt auch bei Zyklusanomalien

zeller  medical

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Gefühlte 100 % der Frauen 40+ klagen über eine unerklärliche Gewichtszunahme. Das entspricht den Angaben der Internationalen Menopausegesellschaft (IMS), die von einer jährlichen Gewichtszunahme um 0,5 kg während der Wechseljahre spricht [1]. Subjektiv werden „die Hormone“ meist schnell als Übeltäter identifiziert. Objektiv betrachtet ist die Gewichtszunahme aber eher anderen Faktoren wie dem altersbedingt reduzierten Grundumsatz anzulasten. Die Therapieoptionen sind überschaubar: Optimierung von Ernährung und Bewegung einerseits und bariatrische Chirurgie in ausgeprägten Situationen andererseits. „Dazwischen“ gibt es wenig.

Umso mehr stürzen wir und unsere Patientinnen uns gerne auf Präparate, die eine Gewichtsreduktion und Verbesserung der Körperzusammensetzung versprechen. Der Artikel von **Wuttke & Seidlovà-Wuttke** beschäftigt sich mit Ecdyson aus dem Spinat. Erste Untersuchungen an Mensch und Tier erscheinen vielversprechend. Hier gilt es, zukünftige Studien am Menschen von unabhängigen Forschungsgruppen abzuwarten.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei den Lesern und Leserinnen bedanken, die sich an der Umfrage zum *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* beteiligt haben. Ihr Input war und ist von grosser Relevanz!

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre und verbleibe mit den besten Grüßen,

Ihre
Petra Stute



Éditorial

Chère consœur, Cher confrère,

On a l'impression que 100 % des femmes à partir de la quarantaine se plaignent d'une prise de poids inexplicable. Cela correspond aux indications fournies par la Société internationale de ménopause (IMS), qui mentionnent une prise de poids annuelle de 0,5 kg dans le cadre de la ménopause [1]. On a subjectivement tendance à identifier rapidement «les hormones» comme responsables du problème. D'un point de vue objectif, la prise de poids est cependant plutôt imputable à d'autres facteurs tels que la réduction du métabolisme de base avec l'âge. Les options thérapeutiques sont relativement limitées: d'une part optimisation de la nutrition et de l'exercice physique, d'autre part chirurgie bariatrique dans les situations sévères. À part ces deux approches, il reste peu de choix «intermédiaires».

Nos patientes et nous mêmes nous jetons d'autant plus volontiers sur les préparations promettant une perte de poids et une amélioration de la composition du corps. L'article de **Wuttke & Seidlovà-Wuttke** se penche sur l'ecdysone extraite des épinards. Les premières études chez l'homme et chez l'animal semblent prometteuses. Il reste cependant à attendre des études réalisées chez l'homme par des groupes de chercheurs indépendants.

Enfin, je tiens à remercier les lecteurs et lectrices ayant participé au sondage du *Journal d'endocrinologie gynécologique*. Leur contribution était et reste toujours de grande importance!

Je vous souhaite une excellente lecture!

Bien à vous,
Petra Stute

Literatur/Bibliographie:

1. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012; 15: 419–29.

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 Muskel-

menge 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

Résumé: Nouvelle option pour la prévention et le traitement des affections postménopausiques, dont en particulier le syndrome métabolique. Beaucoup de femmes ménopausées – mais aussi de plus en plus souvent des jeunes adultes des deux sexes – prennent trop de poids. On distingue aujourd'hui 2 types d'obésité: le type gynoïde (en forme de poire, avec une forte accumulation de graisse au niveau des fesses) et le type androïde (en forme de pomme, avec une forte accumulation de graisse viscérale). Chez les personnes obèses ou en surpoids, le syndrome métabolique se développe essentiellement sur le terrain de fortes accumulations de graisse viscérale. Ces patients appartiennent donc au type en forme de pomme, présentant de fortes accumulations de graisse androïdes. Autrement dit: ils ont une bedaine. Les femmes en excès de poids présentent généralement un type mixte. Les cellules adipeuses viscérales de ces personnes sécrètent de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires qui mettent le

corps entier dans un état d'inflammation chronique. Le stress oxydatif élevé qui en résulte et les cytokines présentes causent une hyperlipidémie suivie d'hypertension et d'artériosclérose. Les récepteurs insuliniques sont désensibilisés, ce qui entraîne le développement d'un diabète de type 2. Le syndrome métabolique a des effets délétères non seulement sur le système cardio-vasculaire, mais aussi sur la musculature, où des cellules adipeuses nuisibles peuvent s'accumuler et inhiber la construction de fibres musculaires. Les cellules adipeuses de la moelle osseuse et les franges graisseuses dans les articulations sécrètent des cytokines qui perturbent les ostéoblastes et chondroblastes (responsables de la construction de tissu osseux et cartilagineux), ce qui entraîne le développement d'une ostéoporose et favorise la progression d'un début d'arthrose dû à la surcharge pondérale. L'ecdysone inhibe le développement de cellules adipeuses. L'ecdysone permet donc de réduire la masse corporelle grasse tout en augmentant la masse et la force musculaires. Les épinards contiennent de l'ecdysone. En association avec des substances connues pour protéger les os, les cartilages et les artères (par exemple calcium, vitamine D ou antioxydants), une préparation à base d'ecdysone extraite d'épinards inhibe le développement du syndrome métabolique, de l'ostéoporose, de l'arthrose et – en combinant le traitement avec des exercices pour le plancher pelvien – de l'incontinence urinaire. **J Gynäkol Endokrinol 2015 (Schweiz); 18 (1): 6–12.**

Mots clés: ecdysone, manque d'œstrogène, syndrome métabolique, graisse viscérale

■ 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 metabolisches 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 Nüchternglukose (> 100 mg/dl). Auch postmenopausal gehäuft auf-

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

treten 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 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,

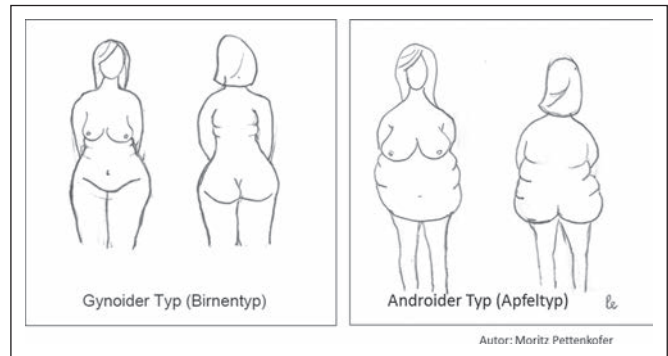


Abbildung 1: Skizze von typischer gynoider (links) und androider (rechts) Fettverteilung. Insbesondere das nicht sichtbare viszerale Fett im Bauchinneren hat schädliche Wirkungen und kann zum metabolischen Syndrom führen. Auffallend bei besonders gefährdeten Patienten sind die muskelschwachen Extremitäten.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

Osteoarthritis (früher Arthrose genannt) und Abnahme der Muskelmasse verbunden.

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

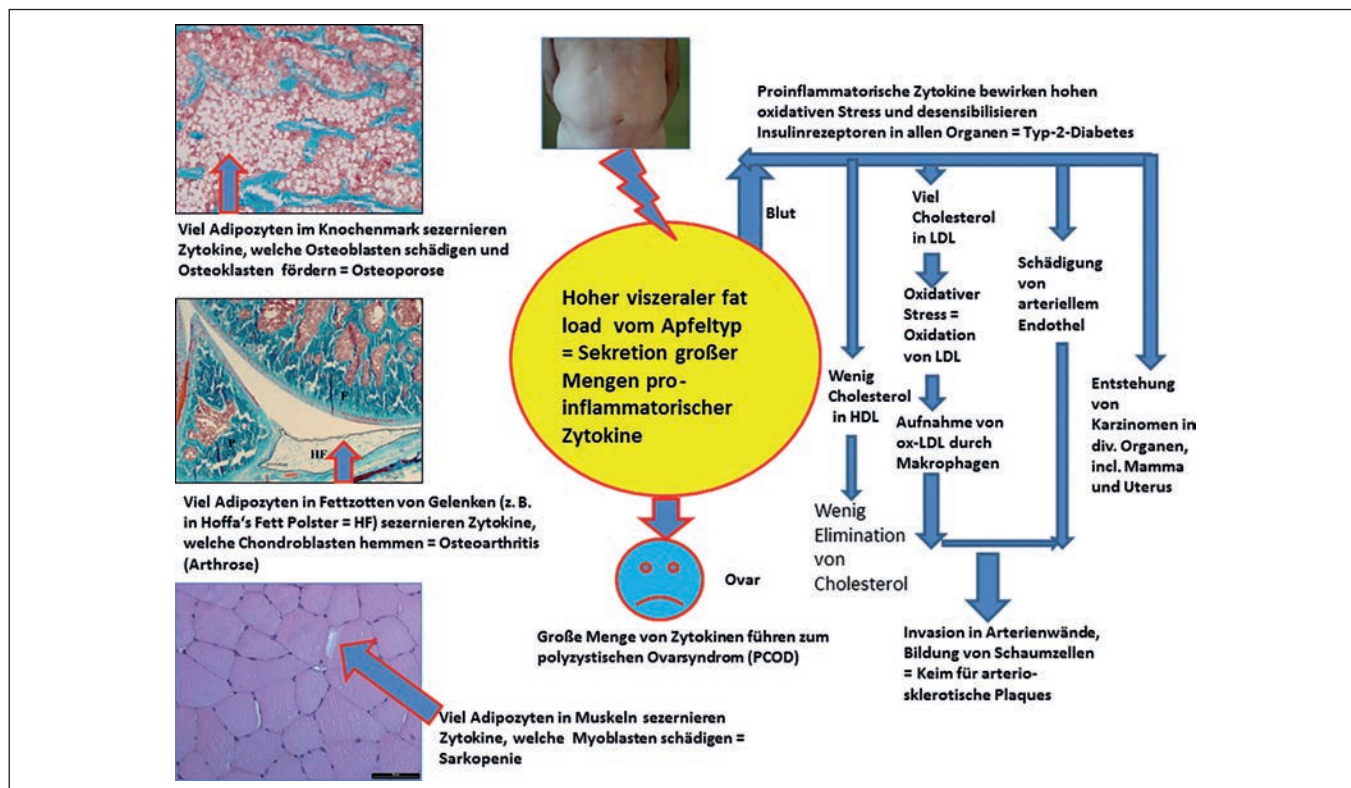


Abbildung 2: Im Mittelpunkt des metabolischen Syndroms steht die Fettzelle vom viszeralen Typ. Bei großen Depots im Bauchraum, also bei Fettverteilung vom Apfeltyp, akkumulieren die schädigenden Fettzellen auch im Knochenmark, in Fettzotten der Gelenke und der Muskulatur. Diese Fettzellen vom viszeralen 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

ten 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 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 postmenopausalen 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 alternenden 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 beschriebenen 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 Raupenfressern 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 % Feucht-

gewicht). 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 ovariektomierte 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 Differenzie-

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

rung 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 resorbiert 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

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

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 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.

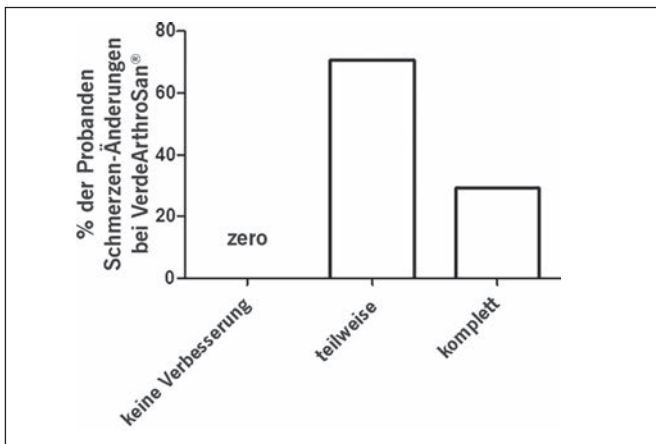


Abbildung 3: Retrospektive Analyse einer Befragung von Patienten mit osteoarthritischen Beschwerden nach 3–6-monatiger Einnahme eines Ecdyson-haltigen Spinatextraktes in Kombination mit Glukosaminsulfat. Alle 87 befragten Patienten gaben eine deutliche Verbesserung bis zu völlige Beschwerdefreiheit nach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

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 Beckenbodentraining 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.

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.

Interessenkonflikt

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

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, Papanicolaou CJ, et al. Correlation of body mass 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 Galoughi 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 estrogen 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.

31. 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.
32. 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. Chernomykh 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 IuD, Skachkova TF, et al. [Hypocholesterolemic effect of phytoecdysones 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 singular 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, ovarielles 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 Hypophysenhypothalamus-Achse 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 17 β -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

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.

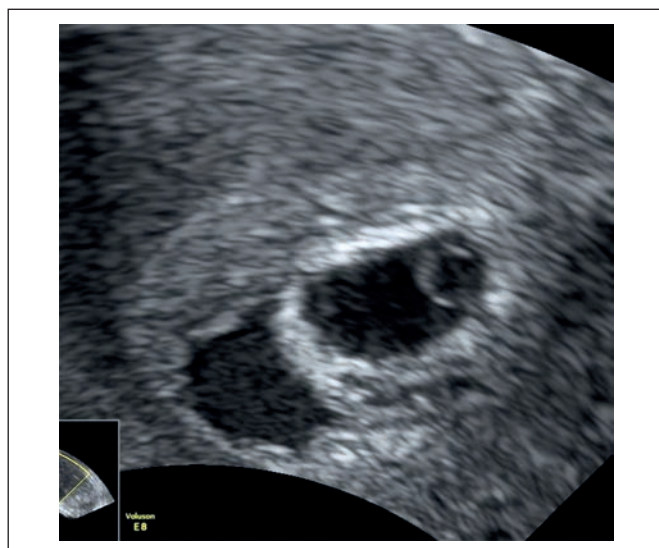


Abbildung 1: Flüssigkeitsansammlung außerhalb des unteren Eipols. Gute deziduale Reaktion um den Fruchtsack, keine solche Reaktion um die zweite Flüssigkeitsansammlung, daher kein Hinweis auf „vanishing twin“.

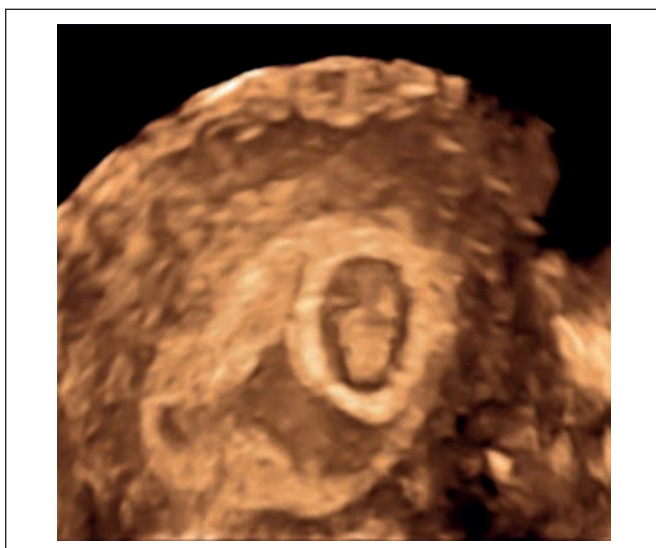


Abbildung 2: Dieselbe Aufnahme wie Abbildung 1 im 3D-Schall: Die markante deziduale Reaktion umhüllt die Schwangerschaft, unterhalb davon Flüssigkeitsansammlung, kein „vanishing twin“.

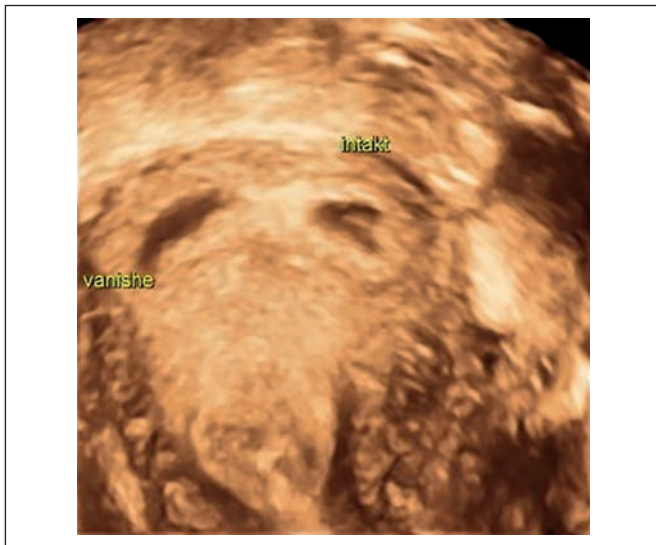


Abbildung 3: Intakte Schwangerschaft (rechts) neben „vanishing twin“ (links) im 3D-Ultraschall.

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-

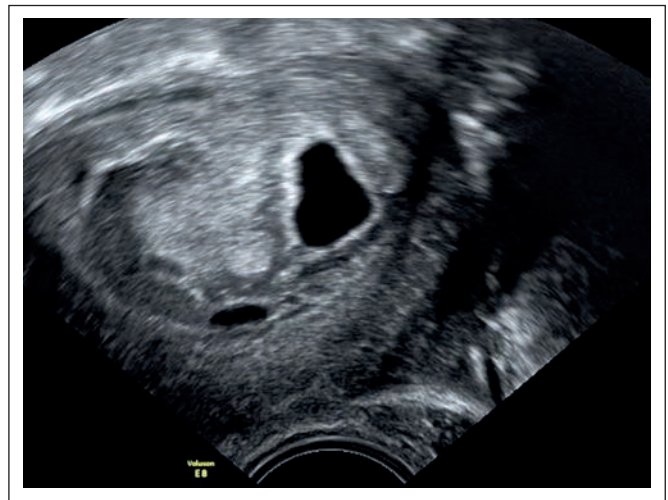


Abbildung 4: „Vanishing-twin“-Verlauf: Intakte Schwangerschaft mit klarer dezidualen Reaktion und vitalem Embryo (in der dargestellten Ebene nicht sichtbar), kleiner, verdämmender zweiter Fruchtsack unterhalb davon. Nach Blutungsintervall Weiterbestand der Schwangerschaft als Einlingsschwangerschaft.

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*. Érès, 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



Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Wir dürfen uns über einen gelungenen Women's Health Congress freuen! Speziell interessant war das Zentrum der Tagung mit Vorträgen über die Geschichte der Frauenbewegung in der Schweiz, aktuellen Themen der Frauenpolitik und dem Rückblick auf 20 Jahre Schweizerische Menopausengesellschaft. Prof. Dr. Martin Birkhäuser, neu ernanntes Ehrenmitglied der SMG und aktiver Unterstützer von der ersten Stunde an, führte uns noch einmal durch die bewegte Geschichte der menopausalen Hormontherapie bis hin zu den neuesten Studiendaten.

Insgesamt repräsentierte der fiktive Rundgang durch ein Frauenleben mit Reproduktion, Antikonzipation, Gesundheitsprävention und Ausblick auf zukünftige Entwicklungen in unserem Fach den Kongresstitel: „Frau im Wandel der Zeit“.

In der Generalversammlung wurden Prof. Dr. Johannes Bitzer (Vizepräsident) und PD Dr. Christian Meier (Beisitzer) aus dem Vorstand verabschiedet und für ihre wertvolle Mitarbeit verdankt. Dr. Katharina Schiessl (Präsidentin), PD Dr. Dorothea Wunder (Sekretärin) und Dr. Anna Raggi (Beisitzerin) wurden für eine weitere Wahlperiode bestätigt.

Und schon als erste Ankündigung: Am diesjährigen SGGG in Lugano (24.–26. Juni 2015) wird es von endokrinologischer Seite einen Workshop zu PCOS, zu Spezialfällen der Menopausentherapie und Hauptvorträge zu konservativer und chirurgischer Myomtherapie geben.

Ich freue mich darauf, Sie alle dort wieder begrüßen zu können!

Einen guten Jahresanfang und kollegiale Grüsse,

Dr. med. Katharina Schiessl
Präsidentin Schweizerische Menopausengesellschaft

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

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 Kofaktor 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 ein 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 auszunützen. 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. Ernsthafte 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, Hirsh-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 gleichgebliebenen 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 – Donauspital
A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: allessandra.tramontana@wienkav.at

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*

Impressum

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

Herausgeber und Chefredakteur:

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

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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



esmya® 5mg

Ulipristalacetat

Die innovative Myomtherapie

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

esmya®

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

Referenzen

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



GEDEON RICHTER

