

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Thromboserisiko und kombinierte orale Kontrazeption

M. Martinez, D. A. Tsakiris

***Vitex-agnus-castus*-Extrakt (Ze 440) zur Symptombehandlung bei Frauen mit menstruellen Zyklusstörungen**

R. Eltbogen, M. Litschgi, U. E. Gasser, A. Flüeli, S. Nebel, C. Zahner

RUBRIKEN

News-Screen

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Die Mädchensprechstunde

Fallbericht

Aktuelles

Buchbesprechung



**Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausen-Gesellschaft**

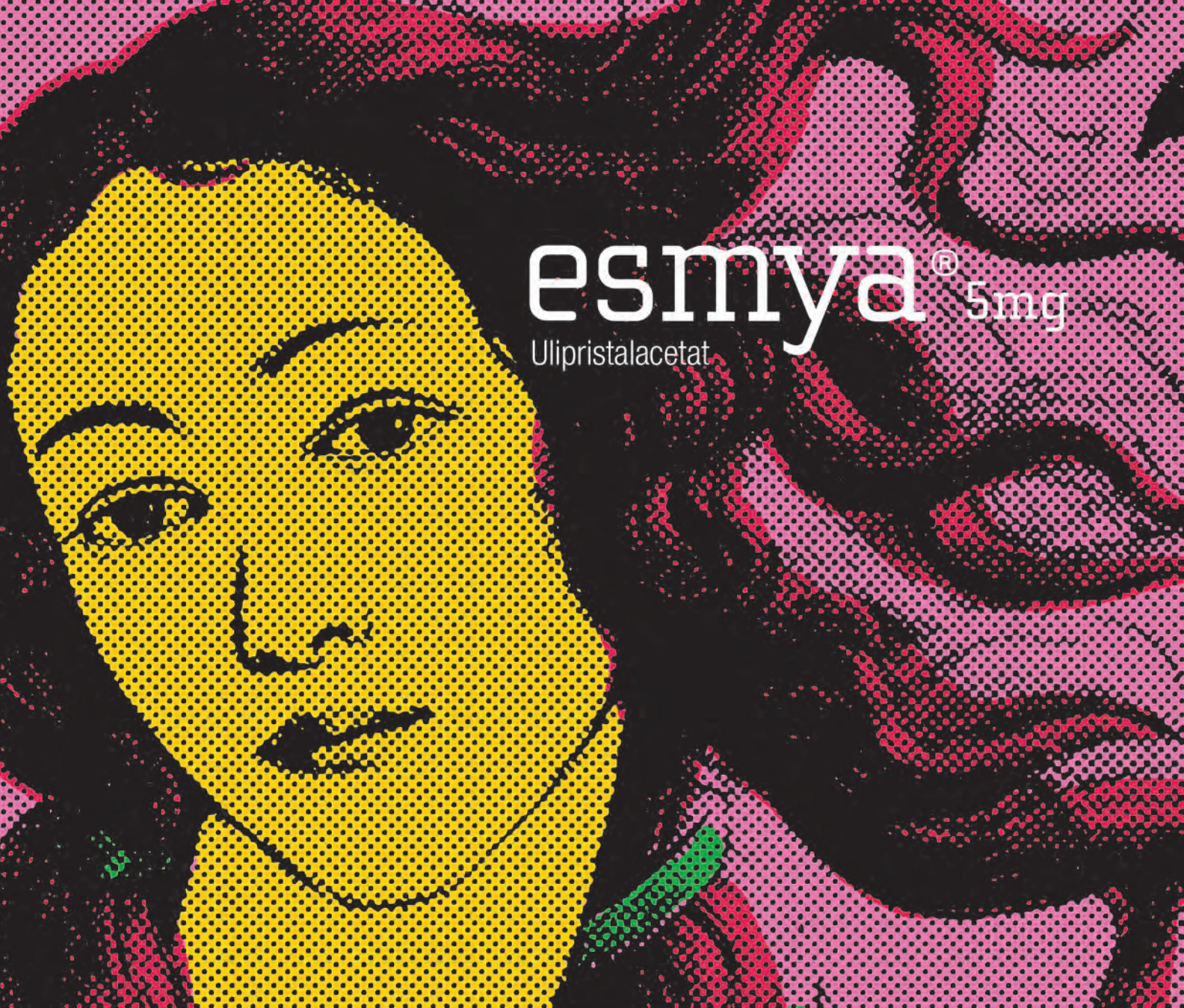
**Offizielles Organ der Luxemburgischen Gesellschaft
für Andropause und Menopause (SLAM)**

www.kup.at/gynaekologie

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

Member of the





esmya® 5mg
Ulipristalacetat

Die innovative Myomtherapie

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

esmya®

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

Referenzen

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

Inhalt

Editorial	4
P. Stute	
Thromboserisiko und kombinierte orale Kontrazeption	6
M. Martinez, D. A. Tsakiris	
Vitex-agnus-castus-Extrakt (Ze 440) zur Symptombehandlung bei Frauen mit menstruellen Zyklusstörungen	9
R. Eltbogen, M. Litschgi, U. E. Gasser, A. Flüeli, S. Nebel, C. Zahner	
RUBRIKEN	
News-Screen	
Assistierte Reproduktion – K. Walch	15
News-Screen	
Menopause – P. Frigo	17
Buchbesprechung	18
Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall	19
C. Brezinka	
Die Mädchensprechstunde	
Kontrazeption Teil II – Intravaginale und transdermale Kontrazeption: Vaginalring und Pflaster – A. Tramontana	21
Fallbericht: Erfolgreiche Schwangerschaft nach kombinierter präoperativer Ulipristalacetat-Vorbehandlung und laparoskopischer Myomenukleation bei tiefsitzendem Zervixhinterwandmyom und Kinderwunsch	24
T. Römer	
Aktuelles: Die „Hormonlüge“ – eine Fehlinterpretation	27
M. Birkhäuser	
Impressum	26
Titelbild: Mönchspfeffer (<i>Vitex agnus-castus</i> L. [VAC]). Zur Verfügung gestellt von Zeller Medical AG, Romanshorn, Schweiz.	

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

Herausgeber:

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

Redaktion:

A. Tramontana

Editorial Board

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

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

A. O. Mück, Tübingen
 W. Rossmanith,
 Baden-Baden

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

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Im April hat eine Studie aus Dresden (D) für eine mediale Welle gesorgt. In einer Querschnittsstudie an Frauen zwischen Pubertät und Senium wurde die Prävalenz und Intensität klimakterischer Beschwerden per Fragebogen (MRS-II) erfasst. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass bis auf Hitzewallungen keine anderen Beschwerden typisch für die Menopause seien. Die Existenz des klimakterischen Syndroms wurde infrage gestellt. Stimmt das? Dieser Frage geht **M. Birkhäuser** umfassend nach.

In der Praxis ist Mönchspfeffer ein häufig eingesetztes Phytotherapeutikum bei Zyklusstörungen. Nun wurde die Wirksamkeit von *Vitex agnus-castus* im Rahmen einer Beobachtungsstudie an einem Schweizer Kollektiv untersucht. Einige von Ihnen werden an dieser Studie teilgenommen haben und warten gespannt auf die Ergebnisse – hier sind sie, präsentiert von **R. Eltbogen et al.!**

Themenwechsel: Das Risiko für venöse Thromboembolien während der Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva taucht in gewisser Regelmässigkeit in der internationalen Presse auf. Viele Frauen sind verunsichert. In einigen Ländern ist es inzwischen verpflichtend, bei Wunsch nach Kontrazeption mit einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum primär ein Präparat der 2. Generation zu wählen. Der Artikel von **M. Martinez & D. A. Tsakiris** greift die Problematik aus hämostaseologischer Sicht auf und erläutert u. a. die Hintergründe für ein erhöhtes Thromboserisiko unter der „Pille“.

Wie immer wünsche ich Ihnen eine spannende Lektüre und viel Spass bei EMAS in Madrid, sollten Sie dort sein!

Ihre
Petra Stute

Éditorial

Chère consœur, Cher confrère,

En avril, une étude réalisée à Dresde (Allemagne) a déclenché une déferlante médiatique. Cette étude transversale auprès de femmes de tout âge (de la puberté au grand âge) a saisi la prévalence et l'intensité des troubles climatériques à l'aide d'un questionnaire (MRS-II). Les auteurs ont conclu qu'à part les bouffées de chaleur, aucun des symptômes n'était typique de la ménopause. L'existence du syndrome climatérique a été mise en question. Qu'en est-il réellement? **M. Birkhäuser** examine cette question de façon approfondie.

Le gattilier (*Vitex agnus-castus*) est un remède phytothérapeutique souvent utilisé pour traiter les troubles menstruels. Son efficacité a maintenant été évaluée dans le cadre d'une étude observationnelle auprès d'un collectif suisse. Certains d'entre vous auront participé à cette étude et seront impatients d'en connaître les résultats. Les voici, présentés par **R. Eltbogen et al.**!

Changement de sujet: Le risque de thromboembolies veineuses au cours de l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés est un thème qui réapparaît avec une certaine régularité dans la presse internationale. Beaucoup de femmes sont insécurisées. Le choix d'une préparation de 2^e génération en tant que produit de première intention pour les femmes souhaitant un contraceptif hormonal œstro-progestatif est devenu obligatoire dans de nombreux pays. L'article de **M. Martinez & D. A. Tsakiris** examine la problématique du point de vue de l'hémostase et explique entre autres le contexte et les bases d'un risque accru de thromboses chez les femmes prenant la pilule.

Je vous souhaite comme toujours une excellente lecture, et si vous faites partie des participants au congrès de l'EMAS à Madrid, je vous souhaite également un congrès passionnant!

Bien à vous,
Petra Stute



Thromboserisiko und kombinierte orale Kontrazeption

M. Martinez, D. A. Tsakiris

Kurzfassung: Die Entwicklung der Antibabypille zur Lifestyle-Behandlung brachte zunehmendes Risiko für thromboembolische Ereignisse mit sich. Die heutigen Kombinationen von Ethinylestradiol mit Gestagenen, welche antiandrogene Eigenschaften besitzen (Drospirenon, Cyproteron), haben die Kontrazeption komfortabler gemacht, allerdings zulasten eines höheren Risikos für thromboembolische Komplikationen. Gestagene der früheren Generationen, insbesondere das Levonorgestrel, können die ungünstige Wirkung von Ethinylestradiol auf die Gerinnungsproteine teilweise kompensieren und das Thromboserisiko tiefer halten. Levonorgestrel bewirkt allerdings einen leichten androgenen Effekt und hat diesbezüglich ein schlechteres Nebenwirkungsprofil als die neueren KOKs. Die Monogestagenprodukte (Pille, Spirale) gehen mit eindeutig tieferen Thromboseraten als die kombinierten Produkte einher. Im Folgenden werden Mecha-

nismen, Erkennungsmöglichkeiten und Behandlung dieser Risiken aus hämatologischer Sicht diskutiert.

Schlüsselwörter: kombinierte orale Kontrazeption, Thromboseneigung, Antibabypille, Estrogen, Gestagen

Résumé: Risque de thrombose et contraception orale œstro-progestative. L'évolution de la pilule contraceptive dans le sens d'un traitement permettant un mode de vie souhaité a généré un risque croissant d'incidents thromboemboliques. Les associations actuelles d'éthinylestradiol avec des progestatifs présentant des propriétés anti-androgéniques (drospirénone, cyprotérone) ont rendu la contraception plus confortable, mais au pris d'un risque accru de complications thromboemboliques. Les progestatifs d'anciennes gé-

nérations, dont en particulier le lévonorgestrel, peuvent partiellement compenser les effets défavorables de l'éthinylestradiol sur les protéines de la coagulation et maintenir ainsi le risque de thromboses à un plus faible niveau. Le lévonorgestrel exerce toutefois de légers effets androgéniques et présente ici un profil d'effets indésirables plus accentué que les nouveaux COC. Les produits purement progestatifs (qu'il s'agisse de pilules ou de stérilets) sont associés à des taux de thromboses nettement plus faibles que les produits œstro-progestatifs. Nous nous proposons de discuter les mécanismes, les possibilités d'identification et le traitement de ces risques d'un point de vue hématologique. **J Gynäkol Endokrinol 2015 (Schweiz); 18 (2): 6–8.**

Mots clés: contraceptifs oraux combinés, contraception œstro-progestative, pilule contraceptive, œstrogène, progestatif

■ Einleitung

Wie keine andere Medizin hat die Antibabypille das gesellschaftliche Leben verändert, jedoch nicht ohne seinen Preis. Die Entwicklung der Pille zur Lifestyle-Behandlung brachte zunehmendes Risiko für thromboembolische Ereignisse mit sich. Bereits kurze Zeit nach Einführung der kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) beobachtete man ein gehäuftes Auftreten von thromboembolischen Ereignissen. Mit der Weiterentwicklung der Kontrazeptiva durch Dosisänderung der Estrogenkomponente sowie durch Einführung neuer Gestagene konnte zwar teilweise eine Optimierung des Nebenwirkungsprofils erreicht, das Thromboserisiko jedoch nicht reduziert werden.

Die Vielfalt der vorhandenen Produkte an kombinierten Komponenten und Dosierungen erlaubt keine einheitliche Gruppierung in klaren Kategorien. Die meisten Produkte beinhalten das Estrogen Ethinylestradiol in Kombination mit Norethisteron (KOKs der 1. Generation), mit Levonorgestrel (KOKs der 2. Generation), mit Gestoden oder Desogestrel (KOKs der 3. Generation) oder mit Drospirenon und Cyproteron. Letztere zeigen sowohl eine antiandrogene als auch eine antimineralokortikoide Wirkung und werden deswegen als separate Kategorie angesehen, manchmal auch als KOKs der 4. Generation erwähnt. Als separate Gruppe kommen Produkte mit modifizierter Estrogenkomponente (Estrogenvalerat, mikronisiertes Estrogen) dazu, welche näher dem natürlichen Estrogen liegen (Tab. 1). Im Folgenden werden Mechanismen, Erkennungsmöglichkeiten und Behandlung dieser Risiken aus hämatologischer Sicht diskutiert.

Eingelangt am 13. Oktober 2014; angenommen am 16. Oktober 2014

Aus der Diagnostischen Hämatologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dimitrios Tsakiris, Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital Basel, CH-4031 Basel, Petersgraben 4; E-Mail: dimitrios.tsakiris@usb.ch

■ Hormonwirkung auf die Gerinnung – Thrombogenität

Aus der Sicht der Gerinnungsphysiologie hat die kombinierte orale Kontrazeption keine direkte Wirkung auf die Gerinnungskaskade, bewirkt aber eine Veränderung in der Konzentration und Funktion der prokoagulatorischen und fibrinolytischen Gerinnungsfaktoren [1]. Diese Veränderungen werden durch das Estrogen vermittelt (vor allem durch das synthetische Ethinylestradiol), indem estrogensensitive, hepatisch synthetisierte Proteine beeinflusst werden [2]. Dabei zeigt sich eine Erhöhung von Fibrinogen, Faktor VII, Plasminogen, Plasmin-Antiplasmin-Komplex, Protein-C-Aktivität und eine Erniedrigung von Antithrombin, Gewebsplasminogenaktivator (t-PA) und Plasminaktivator-Inhibitor (PAI).

Eine durch diese Effekte hervorgerufene Erhöhung der APC-Resistenz, als fehlende Funktionalität des aktivierten Proteins C, wurde auch als thrombogene Veränderung beschrieben. Dazu fand sich eine Erhöhung des Sexualhormon-Bindungs-globulins (SHBG), welches durch das Estradiol erhöht und

Tabelle 1: Kombination Estrogen/Gestagen der verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK).

KOK-Gruppe	Gestagen
1. Generation (Ethinylestradiol)	Norethisteron
2. Generation (Ethinylestradiol)	Levonorgestrel Norgestimat
3. Generation (Ethinylestradiol)	Desogestrel Gestoden
Antiandrogene Wirkung (4. Generation, Ethinylestradiol)	Chlormadinonacetat Cyproteronacetat Drospirenon
Estradiolvalerat Estradiol (mikronisiert)	Dienogest Nomegestrolacetat

Tabelle 2: Veränderung der Synthese verschiedener hepatischer Proteine unter der Wirkung von Ethinylestradiol [2–4].**Ethinylestradiol und Proteinsynthese in der Leber**

↑ Sexualhormon-Bindungsglobulin (SHBG)
 ↑ High-Density Lipoprotein (HDL-c)
 ↑ Very Low-Density Lipoprotein (VLDL)
 ↑ Angiotensinogen
 Modifikation der Gerinnungs- und Fibrinolyse-Proteine
 Erworbene APC-Resistenz (APC = aktiviertes Protein C)

durch das Gestagen erniedrigt wird. Eine Erhöhung des SHBG würde einen überwiegenden Estradioleffekt implizieren und wurde somit als Surrogatmarker des Estrogeneffekts beschrieben [3].

Die Bilanz dieser Änderungen ergibt gerinnungsphysiologisch einen prokoagulatorischen Effekt, wie die parallele Erhöhung der Gerinnungsaktivierungsmarker D-Dimere und Prothrombinfragmente 1+2 zeigt (Tab. 2).

Interessant ist hier, dass die älteren Gestagene mit androgenen Eigenschaften diesen ungünstigen Effekt von Ethinylestradiol modulieren bzw. relevant aufheben können, wobei die Gestagene der 4. Generation diesen protektiven Effekt nicht zeigen [2]. Eindeutig weniger Einfluss auf die Gerinnung haben die Monogestagenprodukte in oraler oder intrauteriner Applikation. Hingegen ginge die Depot-Applikation von Methoxyprogesteron mit erhöhtem Thromboserisiko einher [4]. Im Moment noch unklar sind die Daten für das natürliche Estrogen Estradiolvalerat in Kombination mit dem Gestagen Dienogest oder für das mikronisierte Estradiol kombiniert mit Nomegestrolacetat. Obwohl der im Labor gemessene Effekt auf die Gerinnung geringer zu sein scheint als beim Ethinylestradiol in Kombination mit Levonorgestrel, ist es noch nicht sicher, ob dieser Vorteil sich auch *in vivo* in weniger Thrombosen übersetzen lässt [2].

■ Thromboembolierisiko und Pillen – die Studienlage

Zahlreiche kleine und große Studien haben versucht, das Thromboserisiko der Kontrazeptiva zu definieren. Als Faustregel muss bei der Kontrazeption mit einem KOK mindestens von einer Verdoppelung des Thromboserisikos ausgegangen werden [5]. Zudem wird auch ein erhöhtes Risiko für arterielle Thromboembolien (ATE) vermutet bzw. gezeigt, jedoch eindeutig geringer als für venöse Thrombosen [6].

Für venöse Thromboembolien hängt das Risiko nicht von der oralen Applikationsform ab, da ein ähnlicher Risikoanstieg auch für die transdermale oder vaginale Applikation berichtet wurde [4, 7].

Das individuelle Thromboserisiko bei der KOK-Einnahme wird bei zusätzlichen Risikofaktoren relevant erhöht. Diese Risikofaktoren sind insbesondere Nikotinabusus, Alter > 35 Jahre, Operationen mit prolongierter Immobilität, Übergewicht (BMI > 29 kg/m²), persönliche Anamnese für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien, hereditäre Thrombophilie, Einnahme von KOKs < 21 Tage *post partum* oder das Vorlie-

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit für eine tiefe Venenthrombose (TVT) bei den verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) im Vergleich [1, 2, 13, 18, 20–22].

KOK-Anwendung	TVT-Risiko per 10.000/Jahr
Keine KOKs, nicht schwanger	1–5
KOKs	3–9
KOKs 4. Generation (FDA-Studie)	10
Schwangerschaft	5–20
<i>Post partum</i> 12 Wochen	40–65
Transdermaler Patch, Vaginalring	Gleich wie KOKs
Estradiol (mikronisiert), Estradiolvalerat	Risiko noch nicht definiert

gen von systemischen Erkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder systemischer Lupus erythematosus [8].

Bereits kurz nach der Markteinführung der KOKs der 4. Generation vor > 10 Jahren wurde in Sicherheitsanalysen ein erhöhtes Thromboserisiko im Vergleich zu den KOKs der 2. Generation vermutet. Diese Beobachtungen wurden in einer großen niederländischen Fall-Kontroll-Studie [9] und einer dänischen Kohortenstudie [10] reproduziert. Auch 2 Fall-Kontroll-Studien aus den USA [11] und UK [12] zeigten ein in ähnlichem Umfang erhöhtes VTE-Risiko für KOKs der 4. Generation.

Es wurde jedoch im gleichen Zeitraum auch eine ganze Reihe von Studien publiziert, welche kein erhöhtes Risiko der KOKs der 4. Generation im Vergleich zu den übrigen KOKs nachwiesen [13–16]. In einer kürzlich publizierten, sehr großen Kohortenstudie, welche > 835.000 Frauen einschloss, wurde nun jedoch wieder ein rund 2-fach erhöhtes Risiko für VTE und ATE bei KOKs der 4. Generation im Vergleich zu den übrigen KOKs und auch im Vergleich zum transdermalen Patch (mit Norelgestromin) und zum Vaginalring (mit Etonogestrel) gezeigt [17].

Alle aufgelisteten Studien haben allerdings gewisse methodische Schwächen. Unter anderem waren die Kohorten teilweise sehr inhomogen, die Risikofaktoren der Frauen waren teilweise nicht deklariert, die Nachweismethoden für venöse Thrombosen waren nicht einheitlich und insbesondere bei den Fall-Kontroll-Studien bestand möglicherweise ein „selection bias“ [18, 19]. Wenn man die Daten vorsichtig interpretiert, lässt sich jedoch schließen, dass die KOKs der 4. Generation mit einem höheren VTE-Risiko als vor allem die KOKs der 2. Generation einhergehen. Dieses Risiko ist in den ersten 3 Monaten der Anwendung höher und nivelliert sich auf der Ebene von Levonorgestrel in der Zeit 3–12 Monate (Tab. 3).

Junge Frauen, die nicht hormonell verhüten, haben ein Thromboserisiko von 1–5/10.000 Frauenjahre, während Frauen, die KOKs einnehmen, ein verdoppeltes Risiko von 3–9/10.000 Frauenjahre aufweisen. Wenn man die Daten der Studien nimmt, die ein erhöhtes Risiko für KOKs der 4. Generation zeigen, kommt man für Frauen, welche Drospirenon-enthaltende Präparate einnehmen, auf ein Thromboserisiko von 10/10.000 Frauenjahre [1]. Nachfolgende Metaanalysen haben dies sukzessiv bestätigt und gezeigt, dass das Risiko sowohl von der Estradioldosis als auch von der Gestagenform abhängig ist [18, 20, 21].

■ Schlussfolgerung/Relevanz für die Praxis

Obwohl es sehr tragisch ist, wenn eine junge Frau aufgrund der verwendeten Kontrazeption eine Thrombose erleidet, sind die genannten Risiken absolut gesehen immer noch sehr gering. Jedoch müssen Anwenderinnen von KOKs umfassend über das Thromboembolierisiko aufgeklärt werden. Die Berücksichtigung der Thromboserisikofaktoren für die Auswahl der hormonellen Kontrazeption ist unumgänglich. Diese Risikofaktoren sind Rauchen, Alter > 35 Jahre, Übergewicht mit BMI > 29 kg/m², die gerinnungsphysiologische hereditäre Thrombophilie und eine klinische Thrombose in der persönlichen Anamnese. Das Vorliegen mindestens einer dieser Risikofaktoren soll eine Kontraindikation für die Kombinationspille und im Besonderen für die Kombinationspillen der neueren Generation sein. Die Monogestagenpräparate können hier wegen des eindeutig geringeren Risikos eingesetzt werden. Noch unklar ist die Lage für die neueren Produkte mit den natürlichen Estrogenkomponenten, wo mangels Risikodaten noch keine konkrete Bewertung diesbezüglich abgegeben werden kann.

■ Interessenkonflikt

MM hat keine Interessenkonflikte zu deklarieren. DT hat Beratungshonorarien und/oder Forschungsbeiträge von BMS (Schweiz) AG, Bayer (Schweiz) AG erhalten.

Literatur:

- Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1239–42.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2013; 27: 13–24.
- Stegeman BH, Helmerhorst FM, Vos HL, et al. Sex-hormon-binding globulin levels are not causally related to thrombosis risk in women not using hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2061–7.
- Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, et al. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2013; 27: 25–34.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011; 343: d6423.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257–66.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012; 344: e2990.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 878–83.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
- Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 342: d2151.
- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 342: d2139.
- Dinger J, Assmann A, Mohner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 123–9.
- Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 587–93.
- Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344–54.
- Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception* 2014; 89: 253–63.
- Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013; 87: 93–100.
- Lidegaard O. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1353–63.
- Lidegaard O. The INAS-OC Study. *Contraception* 2014; 90: 617–8.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5298.
- de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FM, van et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD010813.
- Virkus RA, Lokkegaard E, Lidegaard O, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One* 2014; 9: e96495.

Prof. Dr. med. Dimitrios Tsakiris

Geboren und aufgewachsen in Griechenland. Studium an der Aristoteles-Universität Thessaloniki, Griechenland. Facharzt FMH Hämatologie in Basel. Laborleiter FAMH Hämatologie in Basel. Habilitation und Titularprofessur an der Universität Basel. Seit 2009 Leiter Hämostase, seit 2014 Leiter Diagnostische Hämatologie.



Vitex-agnus-castus-Extrakt (Ze 440) zur Symptombehandlung bei Frauen mit menstruellen Zyklusstörungen

R. Eltbogen¹, M. Litschgi², U. E. Gasser³, A. Flüeli⁴, S. Nebel⁴, C. Zahner⁴

Kurzfassung: Ziel: Diese nichtinterventionelle Beobachtungsstudie (NIS) wurde von Schweizer Gynäkologen und Allgemeinmedizinerinnen im Rahmen der üblichen ärztlichen Grundversorgung durchgeführt. Das Ziel der NIS war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von *Vitex-agnus-castus* (VAC) Extrakt (Ze 440: premens, Zeller Medical AG, Romanshorn, Schweiz) bei Frauen, die unter menstruellen Zyklusstörungen wie Polymenorrhö, Oligomenorrhö oder Amenorrhö litten, zu untersuchen.

Methode: Insgesamt 211 Patientinnen nahmen an dieser NIS teil. Symptome, die mit menstruellen Zyklusstörungen („menstrual cycle irregularities“ [MCIs]) und der Menstruationsblutung in Verbindung stehen, wurden bei einer Erstuntersuchung („baseline visit“ [BV]) und einer Kontrolluntersuchung („follow-up visit“ [FV]) nach Behandlung mit VAC-Extrakt über einen Zeitraum von 3 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen beurteilt.

Ergebnisse: Der Anteil der Patientinnen, bei denen eine Beschwerdefreiheit oder eine Besserung der MCIs (insgesamt) und spezifischer Beschwerdebilder wie Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö erzielt werden konnte, lag bei der FV bei 79–85 %. Bei Symptomen im Zusammenhang mit der Menstruationsblutung wie Dysmenorrhö, Zwischenblutungen, Hypermenorrhö, Menometrorrhagie, Ovulationsblutung, prä- oder postmenstrueller Blutung betrug der Anteil der Patientinnen, bei denen ein Rückgang oder eine Besserung festgestellt wurde, bei der FV zwischen 60 und 88 %. Von 53 Patientinnen, die bei der BV von einem unerfüllten Kinderwunsch berichteten, wurden 12 Frauen (23 %) während der Behandlung mit VAC-Extrakt schwanger. Bei der FV waren 91 % der Ärzte und 92 % der Pati-

entinnen mit den erzielten Behandlungsergebnissen „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“ und 80 % der Patientinnen bestätigten, dass sie gerne mit der Behandlung mit VAC-Extrakt fortfahren wollen.

Fazit: Diese Beobachtungsstudie im Bereich der ärztlichen Grundversorgung ergab, dass die Behandlung mit VAC-Extrakt (Ze 440) zu einer deutlichen Besserung von MCIs, Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö führte und gut verträglich war. Die Mehrheit der Patientinnen entschied sich, die Behandlung mit VAC-Extrakt fortzusetzen.

Schlüsselwörter: Zyklusunregelmäßigkeiten, menstruelle Zyklusstörungen, Mönchspfeffer, *Vitex agnus-castus* (VAC), Ze 440, Polymenorrhö, Oligomenorrhö, Amenorrhö, Beobachtungsstudie

Résumé: L'extrait de gattilier (Ze 440) dans le traitement des symptômes de troubles menstruels. Objectifs: Cette étude non interventionnelle (ENI) d'observation a été réalisée par des gynécologues et généralistes suisses dans le cadre de la prise en charge médicale de premier recours. L'objectif de cette ENI était d'examiner l'efficacité et la sécurité d'un extrait de gattilier (*Vitex agnus-castus*, VAC), Ze 440 (premens, Zeller Medical SA, Romanshorn, Suisse), chez les femmes souffrant de troubles menstruels tels qu'une polyménorrhée, une oligoménorrhée ou une aménorrhée.

Méthode: 211 patientes au total ont participé à cette ENI. Les symptômes associés aux irrégularités des règles («menstrual cycle irregularities» [MCIs]) et à la menstruation ont été évalués dans le cadre d'une visite initiale («baseline visit» [BV]) et d'un examen de suivi («follow-up visit» [FV]) après une période de traitement de 3

cycles menstruels consécutifs avec l'extrait de VAC.

Résultats: Lors de la FV, le pourcentage de patientes ayant atteint une absence de symptômes ou une amélioration des MCIs de façon générale et spécifique (polyménorrhée, oligoménorrhée, aménorrhée) était de 79 à 85 %. Pour les symptômes associés à la menstruation (par exemple dysménorrhée, saignements intermenstruels, ménometrorragie, saignement au moment de l'ovulation, saignement prémenstruel ou postmenstruel), le pourcentage de patientes ayant atteint une réduction ou un soulagement des problèmes lors de la FV était compris entre 60 et 88 %. Sur 53 patientes qui avaient mentionné un désir d'enfant inassouvi lors de la BV, 12 (23 %) sont devenues enceintes au cours du traitement par l'extrait de VAC. Lors de la FV, 91 % des médecins et 92 % des patientes étaient «satisfaits» ou «très satisfaits» des résultats thérapeutiques atteints. 80 % des patientes ont indiqué qu'elles poursuivraient volontiers leur traitement par l'extrait de VAC.

Conclusion: Cette étude observationnelle dans le domaine de la prise en charge médicale de premier recours a montré que le traitement par l'extrait de VAC (Ze 440), bien toléré par les patientes, a permis d'atteindre une nette amélioration des MCIs, de la polyménorrhée, de l'oligoménorrhée et de l'aménorrhée. La majorité des patientes a décidé de poursuivre le traitement par l'extrait de VAC. **J Gynäkol Endokrinol 2015 (Schweiz); 18 (2): 9–14.**

Mots clés: irrégularités des règles, troubles menstruels, gattilier, *Vitex agnus-castus* (VAC), Ze 440, polyménorrhée, oligoménorrhée, aménorrhée, étude observationnelle

■ Einleitung

Menstruelle Zyklusstörungen („menstrual cycle irregularities“ [MCIs]) und das prämenstruelle Syndrom (PMS) sind weit verbreitete Leiden bei Frauen im gebärfähigen Alter. Die Prävalenz von MCIs liegt bei jungen Frauen bei 20 % [1]. Etwa 20–40 % der Frauen leiden an PMS und 40–50 % dieser Frauen werden dadurch in ihren zwischenmenschlichen Aktivitäten und ihren Tätigkeiten am Arbeitsplatz beeinträchtigt [2–5]. Die Ursache dieser Leiden ist weiterhin ungeklärt. Aktuelle

wissenschaftliche Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass eine veränderte Regulation von Hormonen und Neurotransmittern wie Serotonin und Dopamin für diese Leiden verantwortlich ist und dass prämenopausale Mastodynie mit einer latenten Hyperprolaktinämie zusammenhängen könnte [6–11]. Die Mehrheit der unter MCIs und PMS leidenden Frauen greift zur Selbstmedikation mit nicht verschreibungspflichtigen Produkten (OTC) wie Vitamin- und/oder Mineralpräparaten und anderen Produkten der Komplementärmedizin oder Phytotherapie [12].

Die Frucht des Mönchspfeffers (*Vitex agnus-castus* L. [VAC]) wird schon seit 2500 Jahren als Heilpflanze verwendet und ist bereits im alten Ägypten, Griechenland und Rom dokumentiert. In den vergangenen 60 Jahren fanden VAC-Extrakte in Europa breite Anwendung bei Frauenleiden wie PMS und MCIs einschließlich Polymenorrhö, Oligomenorrhö oder Amenorrhö sowie bei zyklusbedingten Brustbeschwerden und dysfunktionaler Uterusblutung [13–16].

Eingelangt am 27. Jänner 2015; angenommen nach Revision am 19. Februar 2015

Aus der ¹Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, Solothurn; ²Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schaffhausen; ³ClinResearch Ltd., Aesch; ⁴Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Schweiz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Roger Eltbogen, Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, CH-4500 Solothurn, Rossmarktplatz 12; E-Mail: eltbogen@hin.ch

Die Wirkung von VAC-Extrakt bei PMS, Mastalgie und MCIs wird seit den späten 1950er-Jahren bis heute in offenen klinischen Studien untersucht. Bei 60–80 % der mit VAC-Extrakt behandelten Frauen wurde eine vollständige Remission oder eine deutliche Besserung der Symptome festgestellt. Ähnliche Erfolgsquoten wurden auch in Überwachungsstudien mit großen Patientengruppen erzielt [13, 17–23].

Neuere placebokontrollierte, randomisierte klinische Studien („randomised clinical trials“ [RCTs]) bei Frauen mit PMS bestätigten die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von VAC-Extrakt [24–26]. Placebokontrollierte RCTs bei Frauen mit Lutealphaseninsuffizienz und Fertilitätsstörungen zeigten nach der Behandlung mit VAC-Extrakt erhöhte Progesteronkonzentrationen [28] und zahlreiche Schwangerschaften [27, 28].

Bei der Behandlung mit VAC-Extrakten sind neben einer deutlichen Besserung der Symptome auch niedrige Nebenwirkungsraten („rate of adverse events“ [AEs]) beschrieben [14]. Ein umfassender Übersichtsartikel zur Sicherheit von VAC-Extrakten, in dem Daten aus klinischen Studien, Überwachungsstudien nach Marktzulassung und aus dem spontanen Meldewesen ausgewertet wurden, bestätigte, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen („adverse drug reactions“ [ADRs]) bei VAC-Extrakt-Behandlungen selten, in der Regel mild und reversibel sind [29].

Bei den meisten klinischen Studien erstreckte sich die Behandlungsdauer über 3 Menstruationszyklen, doch die Mehrheit der Autoren empfiehlt, die Einnahme über 3 Monate hinaus fortzusetzen, um ein erneutes Auftreten der Symptome zu verhindern, zumal sich VAC-Extrakt auch bei Langzeitanwendung als gut verträglich erwies [21–23, 30].

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von pflanzlichen Arzneimitteln hängt von einigen wichtigen Faktoren ab, etwa von der Herkunft der Pflanzen und Früchte, dem Extraktionsprozess und der verwendeten Menge der Droge [31, 32]. Der VAC-Extrakt Ze 440, ein aus den Früchten des VAC hergestellter definierter Trockenextrakt (extrahiert mittels Ethanol 60 % [m/m]), wurde in einer RCT und einigen Beobachtungsstudien eingesetzt [21, 26, 33]. Auf diesen vorliegenden Studien kam die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) zum Schluss, dass der ethanolische VAC-Extrakt (60 % m/m) der einzige Extrakt ist, der für eine Vollzulassung (Zulassung als „well-established use“) infrage kommt [34]. Die Wirkung verschiedener Dosierungen von Ze 440 (8 mg, 20 mg und 30 mg) wurde in einer im Jahr 2012 veröffentlichten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie systematisch untersucht [33]. Behandlungen mit einer Tagesdosis von 20 mg und 30 mg über einen Zeitraum von 3 Menstruationszyklen bewirkten eine signifikant stärkere Symptomreduktion im Vergleich zu Placebo [33].

Während die Ergebnisse jüngster klinischer Untersuchungen die Wirkung von VAC-Extrakten bei PMS eindeutig belegen, gibt es nur wenige Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit bei MCIs und spezifischen Symptomen wie Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö. Ziel dieser nichtinterventionellen Beobachtungsstudie war die Untersuchung der Wirk-

samkeit und Sicherheit einer empfohlenen Tagesdosis von 20 mg Ze 440 zur Linderung von Symptomen im Zusammenhang mit MCIs und der Menstruationsblutung bei Frauen im Rahmen der ärztlichen Grundversorgung.

■ Patienten und Methoden

Patienten

Diese nichtinterventionelle Beobachtungsstudie wurde von 43 Medizinem im Rahmen der ärztlichen Grundversorgung bei Frauen mit menstruellen Zyklusstörungen im Zeitraum von Oktober 2009 bis Oktober 2011 in der Schweiz durchgeführt.

Behandlungen

Laut Empfehlung sollten die Ärzte über einen Zeitraum von 3 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen pro Tag eine Filmtablette mit einer Dosierung von 20 mg Ze 440 VAC-Extrakt (premens, Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn, Schweiz) verabreichen.

Zielvorgaben

Hauptziel dieser Beobachtungsstudie war die Bewertung der Wirksamkeit von Ze 440 VAC-Extrakt bei menstruellen Zyklusstörungen (MCIs) insgesamt und bei spezifischen Beschwerdebildern wie Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö. Darüber hinaus wurde die Wirkung bei anderen Symptomen im Zusammenhang mit der Menstruationsblutung, darunter Hypermenorrhö, Menometrorrhagie, Zwischenblutung, Ovulationsblutung sowie prä- und postmenstruelle Blutung und Dysmenorrhö, untersucht. Die Beurteilungen wurden bei einer Erstuntersuchung (BV) und einer Kontrolluntersuchung (FV) nach Behandlung über einen Zeitraum von 3 Menstruationszyklen vorgenommen. Die Bewertung des Behandlungsergebnisses durch die Ärzte, die Zufriedenheit der Patientinnen mit der Behandlung sowie die Gründe, die Behandlung mit Ze 440 VAC-Extrakt fortzusetzen oder abbrechen, wurden bei der FV erfasst und zusammengefasst. Spontane Äußerungen über während der Behandlung aufgetretene Nebenwirkungen wurden ebenfalls festgehalten.

Statistische Analyse

Zur Auswertung der Ergebnisse der NIS wurden die klinischen Daten in eine Oracle-Datenbank eingegeben, eine deskriptive statistische Analyse mit SAS (Version 9.2) durchgeführt und die Veränderung von der Erst- bis zur Kontrolluntersuchung ermittelt.

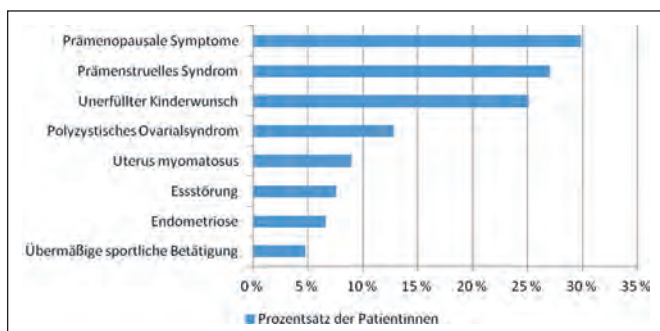
■ Ergebnisse

Demographische Daten und Patientenmerkmale zu Studienbeginn

Insgesamt 211 unter MCIs leidende Frauen nahmen an der Beobachtungsstudie teil. Das Durchschnittsalter betrug $35,3 \pm 8,8$ Jahre (Tab. 1). Der Anteil der Frauen < 25 Jahre lag bei 12 %, zwischen 25 und 39 Jahren bei 50 % und ≥ 40 Jahre bei 35 % (bei 3 % fehlte die Angabe). 53 % der Frauen wiesen Normalgewicht auf, der Anteil der Frauen mit Unter- oder Übergewicht wird in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Demographische Daten (alle Patienten eingeschlossen; n = 211).

Alter [Jahre] (Durchschnitt ± SD)	35,3 ± 8,8	
Altersverteilung	< 25	12 %
	25–39	50 %
	≥ 40	35 %
	Keine Angabe	3 %
Gewicht	Normalgewicht	53 %
	Untergewicht	6 %
	Übergewicht	29 %
	Adipositas	10 %
	Keine Angabe	2 %

**Abbildung 1:** Anamnese bei der Erstuntersuchung (BV): Häufigkeit zugrunde liegender Erkrankungen und Störungen.

Bei 30 % der Frauen wurden prämenopausale Symptome festgestellt und bei 27 % ein prämenstruelles Syndrom (Abb. 1). Darüber hinaus wurden Endometriose, polyzystisches Ovarialsyndrom sowie Uterus myomatosus, Essstörungen oder übermäßige sportliche Betätigung als den MCIs möglicherweise zugrunde liegende Erkrankungen oder Störungen ermittelt. Abbildung 1 zeigt den Anteil der teilnehmenden Frauen, die unter diesen Störungen litten. Unter den 211 eingeschlossenen Patientinnen befanden sich 53 Frauen (25 %) mit unerfülltem Kinderwunsch.

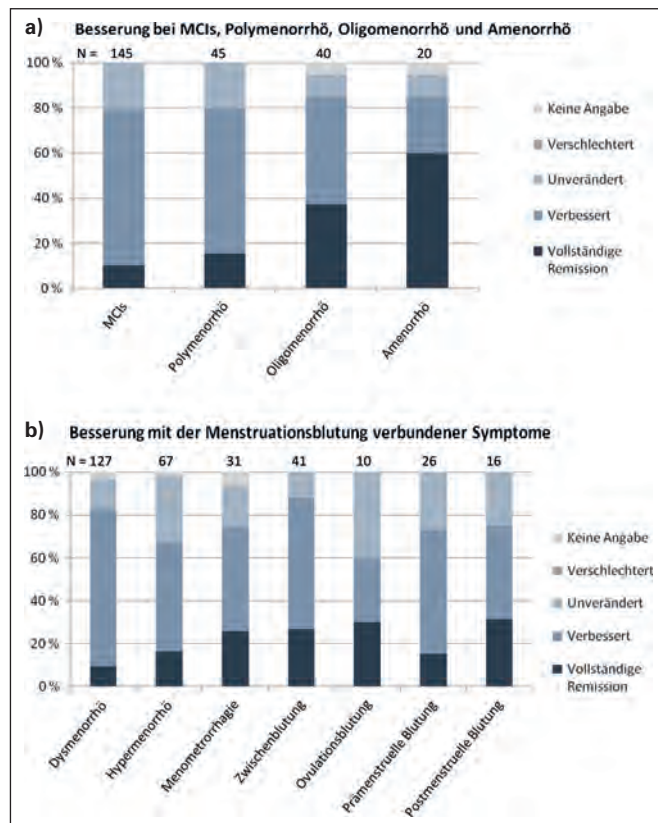
Behandlungen

Die Mehrheit der Patientinnen (88 %) erhielt eine Tagesdosis von einer Filmtablette mit einer Dosierung von 20 mg Ze 440 VAC-Extrakt. Im Einklang mit den Bestimmungen dieser Beobachtungsstudie konnten die Ärzte auch andere Dosen verabreichen. 5 % der Frauen bekamen 2 Tabletten pro Tag. Bei 14 Patientinnen (7 %) fehlte die Dosierungsangabe.

Von den 211 teilnehmenden Frauen erschienen 207 Patientinnen (98 %) zur Kontrolluntersuchung, 4 Patientinnen konnten laut der Studienleiter nicht nachuntersucht werden.

Linderung von Symptomen

Bei der BV litten 145 Patientinnen (69 %) unter MCIs. Bei 45 Frauen (21 %) wurde Polymenorrhö festgestellt, bei 40 (19 %) Oligomenorrhö und bei 20 (9 %) Amenorrhö. Dysmenorrhö wurde bei 127 Frauen (60 %) diagnostiziert, Hypermenorrhö bei 67 (32 %), Menometrorrhagie bei 31 (15 %), Zwischenblutungen bei 41 (19 %), Ovulationsblutungen bei 10 (5 %), prämenstruelle Blutungen bei 26 (12 %) und postmenstruelle Blutungen bei 16 (8 %). Die Besserung der Symptome über einen Behandlungszeitraum von 3 Menstruationszyklen ist in Abbildung 2 dargestellt.

**Abbildung 2:** Besserung von (a) menstruellen Zyklusstörungen (MCIs) allgemein und von spezifischen Beschwerdebildern wie Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö und (b) Symptomen im Zusammenhang mit der Menstruationsblutung bei der Kontrolluntersuchung: Vollständige Remission, verbesserte, unveränderte oder verschlechterte Symptome in Prozent.

Die allgemeine Ansprechrate (Anteil der Patientinnen mit vollständig abgeklungenen oder verbesserten Symptomen) für MCIs (insgesamt) und für Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö belief sich auf 79–85 % bei der FV. MCIs waren bei 10 % der Patientinnen vollständig abgeklungen und bei 69 % war eine Besserung eingetreten, Polymenorrhö war bei 16 % der Patientinnen vollständig abgeklungen und hatte sich bei 64 % gebessert, Oligomenorrhö war bei 38 % der Patientinnen vollständig abgeklungen und hatte sich bei 48 % gebessert und Amenorrhö war bei 60 % der Patientinnen vollständig abgeklungen und hatte sich bei 25 % der Patientinnen, bei denen bei der BV diese Symptome festgestellt wurden, verbessert (Abb. 2). Der Anteil der Patientinnen mit Beschwerdefreiheit oder verbesserten Symptomen im Zusammenhang mit der Menstruationsblutung bewegte sich in einer ähnlichen Größenordnung und wird in Abbildung 2 veranschaulicht. Mastodynie wurde bei 15 Frauen (7 %) als „anderes“ Symptom registriert und alle verfügbaren Aufzeichnungen der FV (n = 8) zeigten eine Besserung dieses Symptoms.

Kinderwunsch

Unter den 211 an dieser Beobachtungsstudie beteiligten Frauen befanden sich 53 (25 %) mit einem unerfüllten Kinderwunsch. Die meisten dieser Frauen (62 %) waren im Alter zwischen 30 und 39 Jahren (Durchschnitt: 32,6 ± 4,6), 8 % waren ≥ 40 Jahre. Das allgemeine Beschwerdebild war bei diesen Frauen im Vergleich zur übrigen Studienpopulation bei der BV ähnlich, jedoch lag die MCI-Rate höher (81 %). Im Laufe der Behandlung mit VAC-Extrakt wurden 12 von 53 Frauen (23 %) schwanger.

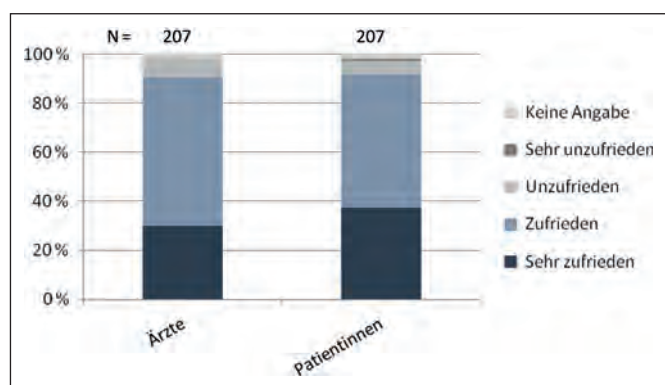


Abbildung 3: Bewertung der Behandlungsergebnisse durch die Ärzte und Behandlungszufriedenheit der Patientinnen: Prozentsatz der Ärzte und Patientinnen, die sehr zufrieden, zufrieden, unzufrieden oder sehr unzufrieden mit den klinischen Ergebnissen waren.

Behandlungsergebnis und Patientenzufriedenheit

Die Bewertung des Behandlungsergebnisses durch die Ärzte und die Behandlungszufriedenheit der Patientinnen war vergleichbar (Abb. 3); 30 % der Ärzte und 37 % der Patientinnen waren sehr zufrieden und 61 % der Ärzte und 55 % der Patientinnen waren zufrieden.

Fortsetzung der Behandlung

Bei der FV wurden die Patientinnen gefragt, ob sie die Behandlung mit dem VAC-Extrakt über den Zeitraum von 3 Menstruationszyklen hinaus fortsetzen möchten (Tab. 2). Von den 211 teilnehmenden Frauen bekräftigten 168 (80 %) ihren Wunsch, die Behandlung mit VAC-Extrakt fortzusetzen. Als Gründe dafür wurden etwa „Zufriedenheit mit der Behandlung“ oder „Wunsch nach weiteren Verbesserungen“ angegeben. 6 Frauen (4 %) setzten die Behandlung mit VAC-Extrakt aufgrund ihres unerfüllten Kinderwunsches fort. 24 Frauen (11 %) entschieden sich dafür, die Behandlung mit VAC-Extrakt nicht fortzusetzen. Gründe dafür waren „Unzufriedenheit mit der Behandlung“, „Compliance“ oder „Nebenwirkungen“. Alle 12 Frauen, die schwanger wurden, brachen ihre Behandlung mit VAC-Extrakt ab und 6 Frauen gaben keinerlei Stellungnahme ab.

Verträglichkeit

4 von 211 Frauen (2 %) berichteten über eine Nebenwirkung (Hautausschlag, Erythem, Übelkeit und Bauchschmerzen). Alle 4 AEs waren eher gering und gingen innerhalb von 4–8 Wochen zurück.

Diskussion

Die Inzidenz von MCIs ist hoch und Jugendliche sind ebenso betroffen wie Frauen in der prämenopausalen Phase [1, 3, 5]. Symptome in Verbindung mit MCIs und PMS haben spürbar negative Auswirkungen auf die alltäglichen Aktivitäten, zwischenmenschliche Beziehungen, das emotionale Wohlbefinden und die Lebensqualität [2–5]. Hormontherapie und Psychopharmaka bewirken eine Besserung der Symptome, doch die Vorteile dieser Behandlungen müssen gegen ein erhebliches Spektrum potenzieller Wechselwirkungen und Arzneimittelnebenwirkungen abgewogen werden [4, 12, 35, 36].

Tabelle 2: Fortsetzung der Behandlung mit *Vitex-agnus-castus*- (VAC-) Extrakt (Ze 440).

Ja	168 (80 %)
Gründe	
Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis	49 (29 %)
Wunsch nach weiterer Besserung der Symptome	14 (8 %)
Patientenwunsch	6 (4 %)
Unerfüllter Kinderwunsch	6 (4 %)
Keine Angabe	93 (55 %)
Nein	24 (11 %)
Gründe	
Unzufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis	8 (33 %)
Patientenwunsch und/oder Compliance	5 (21 %)
Wegen Nebenwirkungen	4 (17 %)
Keine Angabe	7 (29 %)
Abbruch und keine Fortsetzung wegen zwischenzeitlicher Schwangerschaft	12 (6 %)
Keine Angabe	6 (3 %)

VAC-Extrakte wurden bereits in der Antike verwendet und fanden in den letzten Jahrzehnten auch in Europa breite Anwendung bei verschiedenen Frauenleiden. Wichtige Faktoren für die Qualität und Wirksamkeit von pflanzlichen Arzneimitteln sind die Herkunft der Pflanzen, der Extraktionsprozess und die definierte Menge an Wirkstoff(en) in einer geeigneten Darreichungsform [15, 31, 32]. Die Filmtablette mit 20 mg Ze 440 VAC-Extrakt erfüllt all diese Anforderungen. Die pharmakologische und klinische Wirksamkeit und Sicherheit des Ze 440 VAC-Extrakts wurde in vielen klinischen Studien nachgewiesen [6, 21, 26, 33, 37] und seine dosisabhängige Wirkung in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie belegt [33].

Die meisten aktuellen Studien mit VAC-Extrakten wurden bei Patientinnen mit PMS durchgeführt. In dieser Beobachtungsstudie wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit des VAC-Extrakts (Ze 440) bei MCIs (insgesamt) sowie bei spezifischen Symptomen wie Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö und bei Symptomen im Zusammenhang mit der Menstruationsblutung, wie Dysmenorrhö, Hypermenorrhö, Menometrorrhagie, intermenstruelle Blutungen, Ovulationsblutung und prä- und postmenstruelle Blutungen, im Rahmen der ärztlichen Grundversorgung untersucht.

Der Anteil der Patientinnen, bei denen eine Besserung der MCIs (insgesamt) und anderer spezifischer Symptome wie Polymenorrhö, Oligomenorrhö oder Amenorrhö eintrat, lag zwischen 79 und 85 %, der Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung der Symptome im Zusammenhang mit der Menstruationsblutung belief sich auf 60–88 % nach der Behandlung mit VAC-Extrakt (Ze 440) über einen Zeitraum von 3 Menstruationszyklen. Diese Ergebnisse sind mit anderen Ergebnissen aus Untersuchungen zu spezifischen Symptomen in Verbindung mit anderen Zyklusstörungen vergleichbar [13].

Viele Autoren haben bereits darauf hingewiesen, wie wichtig es ist, MCIs unter Kontrolle zu bringen, um die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft zu erhöhen [13, 27, 28]. Eine Evidenz für den Einsatz von VAC-Extrakt bei unerfülltem Kinderwunsch durch eine latente Hyperprolaktinämie mit konsekutiver Lutealphaseninsuffizienz mag sich ergeben [38]. In dieser Beobachtungsstudie waren 53 Frauen (25 %) mit unerfülltem Kinderwunsch eingeschlossen. Die Behandlung mit Ze 440 führte zu einer Besserung der Symptome im Zusam-

menhang mit MCIs und 23 % dieser Frauen wurden innerhalb eines Zeitraums von 3 Menstruationszyklen schwanger. Hier ist noch anzumerken, dass 6 der Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch, die nicht schwanger wurden, die Behandlung mit VAC-Extrakt (Ze 440) fortsetzten, um die Chance für eine Schwangerschaft zu erhöhen.

Die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen lag bei $< 2\%$ und die beobachteten Nebenwirkungen waren mild und reversibel. Insgesamt wurde die Behandlung mit Ze 440 als sicher eingestuft. Die ausgezeichnete Verträglichkeit der VAC-Extrakte ist ein gleichbleibendes Ergebnis aller bei Patientinnen mit MCIs und PMS durchgeführten Studien und stellt im Vergleich zur Behandlung mit Hormonen oder nichtpflanzlichen Arzneistoffen einen klaren Nutzen-Risiko-Vorteil dar. Die längere Einnahme von VAC-Extrakten über einen Zeitraum von 3 Menstruationszyklen hinaus wurde bereits von vielen Autoren empfohlen und auch während der Dauerbehandlung mit VAC-Extrakten wurden nachhaltige vorteilhafte Auswirkungen und eine ausgezeichnete Verträglichkeit festgestellt [21–23, 29, 30, 37].

In Beobachtungsstudien können im Vergleich zu RCTs keine zusätzlichen Diagnose- oder Überwachungsverfahren angewendet werden. Dies limitiert die Datenerhebung sowie deren Auswertung. Obgleich Beobachtungsstudien nicht das gleiche Evidenzniveau wie RCTs erreichen, liefert die Bewertung von Behandlungseffekten bei einer breiten (nichtselektierten und nichtkontrollierten) Patientenpopulation Praxisergebnisse und damit wichtige Informationen und Hinweise für Mediziner im Bereich der ärztlichen Grundversorgung. Zudem können Beobachtungsstudien die Brücke zwischen klinischer Forschung einerseits und medizinischen Alltagsbedingungen andererseits bilden und haben somit einen wichtigen Stellenwert in der Versorgungsforschung.

Fazit/Relevanz für die Praxis

In dieser Beobachtungsstudie zeigte sich, dass die Behandlung mit VAC-Extrakt (Ze 440) zu einer deutlichen Besserung von MCIs allgemein und von spezifischen Beschwerdebildern wie Polymenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö führte und gut verträglich war. Die Behandlung mit VAC-Extrakt (Ze 440) wurde von 80 % der Frauen nach der Anfangsbehandlung über einen Zeitraum von 3 Menstruationszyklen hinaus fortgesetzt.

Danksagungen

Wir danken der Studiengruppe (Affolter U., Baba M., Bazarbachi de Pury R., Bénayat M., Benz D., Bischof X., Bleisch A., Claus R., Clavadetscher K., Dragomir J., Ellensohn V., Eltbogen R., Etessamipour B., Fässler Waber S., Fluri R., Gallati M., Gebhardt M., Glaser Wüthrich S., Junod-Mayor P., Khan-Sabir G., Laimbacher J., Litschgi M., Luft-Wüthrich H., Manneh N., Maurer H. P., Meyer A., Morger M., Niedzwiecki J., Oldendorf M. G., Padel K., Rajcic D., Rutsch M., Schmit K., Schneider C., Sieger D., Städli-Youssef S., Stübler M., Tylla B., Uhlig S., Wehrmann M., Zan Lie Staudenmaier M. & S., Zeller R.) für ihren wertvollen Beitrag und Godehard Hoechs-

ter von der Dr. M. Köhler GmbH, Freiburg, Deutschland, für die Durchführung der statistischen Analyse.

Förderung/Interessenkonflikt

Diese im Bereich der Grundversorgung durchgeführte nichtinterventionelle Beobachtungsstudie wurde von der Max Zeller Söhne AG, Schweiz, finanziell unterstützt.

Literatur:

1. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14–16 year old adolescents. *Hum Reprod* 1999; 14: 2223–9.
2. Ginsburg KA, Dinsay R. Premenstrual syndrome. In: Ransom SB (ed). *Practical Strategies in Obstetrics and Gynecology*. WB Saunders, Philadelphia, Pa, 2000; 684–94.
3. Mishell DR. Premenstrual disorders: epidemiology and disease burden. *Am J Manag Care* 2005; 11: S473–S479.
4. Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009; 9: 157–70.
5. Tschudin S, Coda Berteau P, Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13: 485–94.
6. Meier B, Berger D, Hoberg E, et al. Pharmacological activities of *Vitex agnus castus* extract in vitro. *Phytomedicine* 2000; 7: 373–81.
7. Mansfield MJ, Emans SJ. Adolescent menstrual irregularity. *J Reprod Med* 1984; 29: 399–410.
8. Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1743–52.
9. Sliutz G, Speiser P, Schultz AM, et al. *Agnus castus* extract inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res* 1993; 25: 253–5.
10. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, et al. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 448–54.
11. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, et al. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) – pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003; 10: 348–57.
12. Singh BB, Berman BM, Simpson RL, et al. Incidence of pre-menstrual syndrome and remedy usage: a national probability sample study. *Altern Ther Health Med* 1998; 4: 75–9.
13. Mergner R. Zyklusstörungen: Therapie mit einem *Vitex agnus castus*-haltigen Kombinationsarzneimittel. *Der Kassenarzt* 1992; 7: 51–60.
14. Roemheld-Hamm B. Chasteberry. *Am Fam Physician* 2005; 72: 821–4.
15. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). *Agni Casti Fructus (Agnus Castus)*. ESCOP Monographs. 2nd ed. Thieme, New York, 2003; 8–13.
16. Halaska M, Beles P, Gorkow C, et al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast* 1999; 8: 175–81.
17. Kayser HW, Istanbuloglu S. Eine Behandlung von Menstruationsstörungen ohne Hormone. *Hippokrates* 1954; 25: 717–8.
18. Fikentscher H. Ätiologie, Diagnose und Therapie der Mastopathie und Mastodynie. Erfahrungen bei der Behandlung mit Mastodynie. *Med Klein* 1977; 72: 1327–30.
19. Loch EG, Bohnert KJ, Peeters M, et al. Die Behandlung von Blutungsstörungen mit *Vitex agnus-castus*-Tinktur. *Frauenarzt* 1991; 32: 867–70.
20. Dittmar FW, Bohnert KJ, Peeters M, et al. Prämenstruelles Syndrom: Behandlung mit einem Phytopharmakon. *TW Gynäkologie* 1992; 5: 60–8.
21. Berger D, Schaffner W, Schrader E, et al. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 150–3.
22. Feldmann HU, Albrecht M, Lamertz M, et al. Therapie bei Gelbkörperschwäche bzw. prämenstruellem Syndrom mit *Vitex agnus-castus*-Tinktur. *Gyne* 1990; 11: 421–5.
23. Propping D, Bohnert KJ, Peeters M, et al. *Vitex agnus-castus*. Behandlung gynäkologischer Krankheitsbilder. *Therapeutikon* 1991; 5: 581–5.
24. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, et al. *Vitex agnus castus*-Extrakt zur Behandlung von Regeltempoanomalien infolge latenter Hyperprolactinaemie. Ergebnisse einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 752–6.
25. Wuttke W, Splitt G, Gorkow C, et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem *Agnus-castus* haltigen Arzneimittel. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1997; 57: 569–74.
26. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322: 134–7.
27. Gerhard I, Patek A, Monga B, et al. Mastodynon® bei weiblicher Sterilität. *Forsch Komplementärmed* 1998; 5: 272–8.
28. Westphal LM, Polan ML, Trant AS, et al. A nutritional supplement for improving fertility in women: a pilot study. *J Reprod Med* 2004; 49: 289–93.
29. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, et al. *Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2005; 28: 319–32.
30. Peters-Welte C, Albrecht M. Regeltempostörungen und PMS. *Vitex agnus-castus* in einer Anwendungsbeobachtung. *TW Gynäkologie* 1994; 7: 49–52.
31. Anon. Chaste tree fruit (*Vitex agnus-castus*). Standards of analysis, quality control and therapeutics. *American Herbal Pharmacopeia*, Santa Cruz (CA), 2001.
32. Blumenthal M. Monographie zu *Agni casti fructus*. ed. GC E. Bundesanzeiger Nr. 226 von 02.12.1992.
33. Schellenberg R, Zimmermann C, Drewe J, et al. Dose-dependent efficacy of the *Vitex agnus castus* extract Ze 440 in patients suffer-

ing from premenstrual syndrome. *Phytomedicine* 2012; 19: 1325–31.

34. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Vitex agnus-castus* L., fructus. European Medicines Agency, 2010.

35. Johnson SR. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 845–59.

36. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 191–5.

37. Falch BS, Bitzer J, Polasek W. Die Behandlung des prä-menstruellen Syndroms (PMS). *Phytotherapie* 2003; 3: 1–8.

38. Ludwig M. *Vitex agnus castus*: Klinische Anwendung. *Gynäkologische Endokrinologie* 2009, 7: 33–8.

Dr. med. Roger Eltbogen

1987 Abschluss Medizinstudium mit Staatsexamen, Universität Basel. 1988–1989 Assistenzarzt Chirurgie, Hôpital Régional de Porrentruy. 1989–1990 Assistenzarzt Chirurgie Universitätsklinik, Kantonsspital Basel. 1991 Promotion, Universität Zürich, Institut für Sozial- und Präventivmedizin. Dissertation: „Hilfsleistungen bei nuklearen und strahlenbedingten Unfällen“. 1991–1992 Assistenzarzt Geburtshilfe/Gynäkologie, Kantonsspital Liestal. 1993 Assistenzarzt Geburtshilfe/Gynäkologie, Universitäts-Frauenklinik Basel. 1994 stv. Oberarzt Geburtshilfe/Gynäkologie, Kantonsspital Liestal. 1995 Oberarzt Geburtshilfe/Gynäkologie, Bürgerspital Solothurn. Seit 1996 Oberarzt Geburtshilfe/Gynäkologie, Bezirksspital Zofingen. Seit 1996 Facharzt FMH für Gynäkologie und Geburtshilfe. Seit 1998 Ausbildung Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie (SMGP). Ab 2000 eigene Praxis in Solothurn, Schweiz. Seit 2005 Präsident der SMGP.



News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ Are Good Patient and Embryo Characteristics Protective Against the Negative Effect of Elevated Progesterone Level on the Day of Oocyte Maturation?

Hill MJ, et al. *Fertil Steril* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To evaluate if an elevated progesterone (P) level on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration is associated with a decrease in live-birth rate in patients with a good prognosis. **Design:** Retrospective cohort study. **Setting:** Large, private, assisted reproductive technology (ART) practice. **Patient(s):** One thousand six hundred twenty fresh autologous ART cycles. **Intervention(s):** None. **Main Outcome Measure(s):** Live-birth rate. **Result(s):** A total of 934 blastocyst and 686 cleavage-stage embryo transfer (ET) cycles were evaluated. Serum P levels were not associated with markers of oocyte or embryo quality, including fertilization, embryo stage at transfer, and embryos available for cryopreservation. Patient age, stage of ET, embryo quality, the number of embryos transferred, and P level on the day of hCG administration were all significantly associated with live birth. Higher P levels were associated with decreased odds of live birth for cleavage- and blastocyst-stage embryos, poor-fair and good-quality embryos, and poor- and high-responder patients. The non-significance of interaction tests of P levels with embryo stage, embryo quality, patient age, and ovarian response indicated that the relationship between P level and live birth was similar regardless of these factors. **Conclusion(s):** An elevated serum P level on the day of hCG administration was negatively associated with live birth, even in ETs with a good prognosis.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Diese retrospektive Studie an 1620 frischen, autologen IVF/ICSI-Zyklen untersucht den Einfluss des Progesteronspiegels (P) am Tag der Auslösung auf die Lebendgeburtenrate (LBR) in Abhängigkeit vom Stimulationsprotokoll, Alter der Patientin, Höhe des Östrogenspiegels am Tag der HCG-Gabe, Anzahl der gewonnenen Eizellen und der transferierten Embryonen sowie Embryonenqualität und Teilungsstadium am Tag des Transfers (Tag 3-Embryotransfer vs. Tag 5-Blastozystentransfer).

Grundlage für die Studie bildeten mehrere vorangegangene Berichte über den negativen Einfluss eines erhöhten Progesteronspiegels auf das IVF-Outcome aufgrund der asynchronen endometrialen Entwicklung und des daraus resultierenden herabgesetzten Implantationspotenzials. Allerdings war bis dato nicht klar, ob dieser Effekt unabhängig zu sehen ist von Begleitfaktoren, wie Anzahl der gewonnenen Eizellen (Griesinger et al. hatten publiziert, dass in High-Respondern mit > 18 EZ

der negative Effekt von P weniger stark ausgeprägt ist), Art des Stimulationsprotokolls und Teilungsstadium der transferierten Embryonen (bei Papanikolaou et al. zeigte sich die Schwangerschaftsrate bei $P > 2$ ng/ml vor allem nach Tag 3-ET reduziert, kaum dagegen nach Blastozystentransfer).

Diese Studie zeigt jedoch erstmalig, dass ein erhöhter P-Spiegel am Tag der Auslösung mit reduzierter LBR (um ca. 50 %) assoziiert ist und zwar unabhängig von anderen Prognosefaktoren wie Tag des Transfers, Embryonenqualität und der Tatsache, ob es sich um „high“- oder „low-responder patients“ handelt.

In 2,4 % der Fälle war $P \geq 2$ ng/ml, in 7 % $\geq 1,5$ ng/ml; im Antagonistenzyklus war die Wahrscheinlichkeit für $P \geq 2$ ng/ml doppelt so hoch wie im Agonistenprotokoll und der durchschnittliche P-Spiegel am Tag der Auslösung betrug 0,84 ng/ml (im Vergleich zu 0,69 ng/ml im Agonistenzyklus). Neben der Art des Protokolls waren vor allem die rFSH-Dosis und der E2-Spiegel bei Auslösung Faktoren, die mit erhöhtem Risiko eines vorzeitigen P-Anstiegs assoziiert waren.

Präventiv kann daher eine niedrig dosierte, LH-dominierte Stimulation mit „früher“ HCG-Gabe bei High-Respondern und die Vitrifikation aller Embryonen mit Transfer im nachfolgenden Zyklus angesehen werden.

Als „kleine“ Schwächen der Studie zu erwähnen sind sicherlich deren retrospektive Natur und die Tatsache, dass alle Zyklen nach Pillenvorbehandlung erfolgten (was heute in der Form nicht mehr „state of the art“ ist).

Positiv ist jedoch, dass eine Vielzahl von Zyklen mit unterschiedlichsten Patientinnengruppen, Stimulationsprotokollen etc. analysiert und für alle Gruppen die OR für eine LB nach verschiedenen potenziellen Einflussfaktoren adjustiert wurde.

■ Increased Risk of Preterm Birth and Low Birthweight with Very High Number of Oocytes Following IVF: an Analysis of 65 868 Singleton Live Birth Outcomes

Sunkara SK, et al. *Hum Reprod* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Study Question: Is there a relation between the number of oocytes retrieved following ovarian stimulation and obstetric outcomes of preterm birth (PTB) and low birthweight (LBW) following IVF treatment? **Summary Answer:** There is an increased risk of PTB (< 37 weeks gestation) and LBW (< 2500 g) following IVF in women with a high number (> 20) of oocytes retrieved. **What Is Known Already:** Pregnancies resulting from assisted reproductive treat-

ments (ART) are associated with a higher risk of pregnancy complications compared with spontaneously conceived pregnancies. Whether ovarian ageing in women with poor ovarian response is associated with an increased risk of adverse obstetric outcomes is debated. It is also unclear if an excessive response and high egg numbers following ovarian stimulation have an association with adverse obstetric outcomes. Study Design, Size, Duration: Observational study using anonymized data on all IVF cycles performed in the UK from August 1991 to June 2008. Data from 402 185 IVF cycles and 65 868 singleton live birth outcomes were analysed. Participants/Materials, Setting, Methods: Data on all women undergoing a stimulated fresh IVF cycle with at least one oocyte retrieved between 1991 and June 2008 were analysed for birth outcomes. Logistic regression analysis of the association between ovarian response (quantified as number of oocytes retrieved) and outcomes of PTB and LBW was performed. Main Results and the Role of Chance: There was a significantly higher risk of adverse obstetric outcomes of PTB and LBW among women with an excessive response (> 20 oocytes) compared with women with a normal response (10–15 oocytes): adjusted odds ratio (OR) 1.15, 95 % confidence interval (CI) 1.03–1.28 for PTB, adjusted OR 1.17, 95 % CI 1.05–1.30 for LBW, respectively. There was no increased risk of the adverse outcomes among women with a poor ovarian response (≤ 3 oocytes) compared with women with a normal response: adjusted OR 0.88, 95 % CI 0.79–1.06 for PTB, adjusted OR 0.92, 95 % CI 0.79–1.06 for LBW, respectively. Limitations, Reasons for Caution: Although the analysis was adjusted for a number of potential confounders, the dataset had no information on other important confounders such as smoking, BMI and the medical history of women during pregnancy. Furthermore, the dataset did not allow specific identification of women with PCOS and its anonymized nature did not make it permissible to analyse one cycle per woman. Wider Implications of the Findings: Analysis of this large dataset suggests that a high oocyte number (> 20) following IVF is associated with a higher risk of PTB and LBW. These findings lead to speculation whether ovarian dysfunction and/or an altered endometrial milieu resulting from supraphysiological steroid levels underlie the unfavourable outcomes and warrant further research. Ovarian stim-

ulation regimens should optimize the number of oocytes retrieved to avoid the risk of adverse outcomes associated with very high numbers of oocytes. Study Funding/Competing Interests: No funding was obtained. There are no competing interests to declare.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser Beobachtungsstudie wurden in Summe 402.185 IVF/ICSI-Zyklen (und daraus resultierend 65.868 Einlings-Lebendgeburten) analysiert, welche zwischen 1991 und 2008 in Großbritannien durchgeführt worden waren.

Es zeigte sich, dass ein exzessives Ansprechen auf die hormonelle Stimulation mit > 20 gewonnenen Eizellen offensichtlich mit einem signifikant erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit ($< 37.$ SSW) und niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g) einhergeht. Insgesamt lag die LBR der gesamten Kohorte bei 22,8 % und das Risiko für Frühgeburtlichkeit und/oder niedriges Geburtsgewicht bei ca. 10 %. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten war positiv assoziiert mit der Anzahl der gewonnenen Eizellen, insbesondere wenn mehr als 20 EZ gewonnen wurden, möglicherweise aufgrund einer gewissen ovariellen Dysfunktion oder eines negativ veränderten endometrialen Milieus aufgrund der supraphysiologischen Hormondosen – was wiederum die Sinnhaftigkeit einer niedrig dosierten COH unterstreicht.

Leider konnte im Rahmen der Studien nicht erhoben werden, welche der betroffenen Frauen ein PCO-Syndrom hatten – ein Krankheitsbild, bei dem man ja oft beides (übermäßiges ovarielles Ansprechen einerseits und Risiko für diverse Schwangerschaftskomplikationen wie auch erhöhte Frühgeburtlichkeit andererseits) beobachten kann.

Korrespondenzadresse:

Assoc. Prof. 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

Schlafprobleme und deren Behandlung in der Menopause

P. Frigo

■ Treatment of Insomnia with Hypnotics Resulting in Improved Sexual Functioning in Post-Menopausal Women

Eraslan D, et al. *Psychiatr Danub* 2014; 26: 353–7.

Abstract

Background: This study sought to determine whether trazodone used in hypnotic doses, compared to the hypnotic agent zopiclone, had any specific positive effect on sexual function in non-depressive post-menopausal women with insomnia. **Subjects and Methods:** Fifty (50) subjects participated in the study. Insomnia and sexual performance were evaluated before and after 4 weeks of hypnotic treatment. **Results:** At week four, both treatments improved sleep quality to a similar degree. Sexual function also improved significantly with both treatments, with no significant difference between the groups. **Conclusions:** In post-menopausal women, sexual problems and sleep problems may be related and solving sleep problems may help sexual functioning, independently of depression.

Relevanz für die Praxis

Sowohl Trazodon (Trittico) als auch Zopiclon, ein Benzodiazepin-ähnliches Schlafmittel, wurden in dieser Studie zur Behandlung von Schlafstörungen, aber auch sexuellen Problemen eingesetzt. Es zeigte sich, dass sich durch die Behandlung der Schlafprobleme auch die sexuellen Probleme verbesserten und zwar unabhängig von depressiven Zuständen. Für die Praxis ist also die Problematik der Schlafstörungen auch für die sexuelle Aktivität relevant und daher wichtig.

■ Treatment of Chronic Insomnia Disorder in Menopause: Evaluation of Literature

Attarian H, et al. *Menopause* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: Insomnia both as a symptom and as part of chronic insomnia disorder is quite common in menopause. Comorbid conditions, such as restless legs syndrome and obstructive sleep apnea, occur with high prevalence among perimenopausal women with insomnia. Insomnia in this population group is associated with adverse health outcomes, and there are no clear standards on how to treat it. **Methods:** Based on extensive literature search, 76 articles were identified. Two authors independently graded evidence according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence. **Results:** Evaluation and treatment of other comorbid sleep disorders are recommended, as is cognitive-behavioral therapy for insomnia. Hormone

therapy, eszopiclone, escitalopram, gabapentin, isoflavones, valerian, exercise, and hypnosis are suggested. Zolpidem, quetiapine XL, citalopram, mirtazapine followed by long-acting melatonin, ramelteon, Pycnogenol, Phyto-Female Complex, yoga, and massage may be considered. Kampo formulas are not recommended. Acupuncture may not be suggested, and cognitive-behavioral therapy that is not tailored for insomnia probably should not be considered. **Conclusions:** Although a variety of interventions are shown to be helpful in improving sleep in menopause, there is a need for well-designed head-to-head trials with uniform outcome measures.

Relevanz für die Praxis

In dieser Studie wurden 76 Artikel, die sich mit der Therapie von Schlafproblemen in der Menopause befassen, zusammengefasst. Die Autoren stellten fest, dass außer Kampo (= traditionelle chinesische Medizin) und Akupunktur – die nicht empfohlen wurden – fast alle Möglichkeiten der Therapie zu einer Verbesserung führten (Hormontherapie, Schlafmittel, Antidepressiva, Sport, Hypnose). Allerdings fehlt es an placebokontrollierten Studien.

■ Magnitude of the Impact of Hot Flashes on Sleep in Perimenopausal Women

de Zambotti M, et al. *Fertil Steril* 2014; 102: 1708–15.e1.

Abstract

Objective: To quantify the impact of objectively recorded hot flashes on objective sleep in perimenopausal women. **Design:** Cross-sectional study. Participants underwent 1–5 laboratory-based polysomnographic recordings for a total of 63 nights, including sternal skin-conductance measures, from which 222 hot flashes were identified according to established criteria. Data were analyzed with hierarchical mixed-effect models and Spearman's rank correlations. **Setting:** Sleep laboratory. **Patient(s):** Thirty-four perimenopausal women (age $\pm$ SD: 50.4 $\pm$ 2.7 years). **Intervention(s):** None. **Main Outcome Measure(s):** Perceived and polysomnographic sleep measures (sleep quality, amount of time spent awake after sleep onset, and number of awakenings). Subjective (frequency and level of bother) and objective (frequency and amount of hot flash-associated awake time) hot-flash measures. **Result(s):** Women had an average of 3.5 (95 % confidence interval: 2.8–4.2, range = 1–9) objective hot flashes per night. A total of 69.4 % of hot flashes were associated with an awakening. Hot flash-associated time awake per night was, on average, 16.6 minutes (95 % confidence interval: 10.8–22.4 minutes), which accounted for 27.2 % (SD 27.1) of total awake time per night. Hot

flash-associated time awake, but not hot flash frequency, was negatively associated with sleep efficiency and positively associated with waking after sleep onset. In addition, self-reported wakefulness correlated with hot flash-associated waking, suggesting that women's estimates of wakefulness are influenced by the amount of time spent awake in association with hot flashes during the night. Having more perceived and bothersome hot flashes was correlated with more perceived wakefulness and awakenings and more objective hot flash-associated time awake and hot-flash frequency. Conclusion(s): The presence of physiological hot flashes accounts for a significant proportion of total objective time awake during the night in perimenopausal women.

Relevanz für die Praxis

Nächtliche Hitzewallungen mit Schweißausbrüchen sind sehr häufig. In dieser Studie wurden in einem Schlaflabor bei 34

perimenopausalen Frauen die Hitzewallungen sowie die Anzahl der Wachphasen aufgezeichnet. So konnte erstmals der Zusammenhang des Erwachens durch Hitzewallungen wissenschaftlich objektiviert werden.

Für die Praxis ist daher eine Therapie der Hitzewallungen, z. B. durch eine Hormontherapie, unter diesen Umständen auch eine Therapie der Durchschlafstörung.

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

Buchbesprechung

■ Handbuch der Arzneipflanzen. Ein Bild-atlas

B.-E. van Wyk, C. Wink, M. Wink. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2015, 3. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, 520 Seiten, gebunden, mit 952 Farbfotos, ISBN 3-8047-3409-8, € 39,80 [DE].

Schon wieder ein neues Heilpflanzenbuch? Ja, aber ein ganz besonderes! Das bewährte Konzept, Arzneipflanzen aus der ganzen Welt prägnant, informativ und mit ausgezeichnetem Bildmaterial vorzustellen, ist einzigartig. Das rechtfertigt auch eine 3., erweiterte Auflage.

Nach einer Einführung mit allgemeinen Kapiteln zu Therapieansätzen in verschiedenen Kulturkreisen, Definitionen der verwendeten Pflanzenteile, Zubereitungen, Wirkstoffen, Qualität und gesetzlichen Bestimmungen folgt das Kernstück des Buches: 350 illustrierte Pflanzenmonographien. Jede Kurzmonographie liefert eine Zusammenfassung mit Pflanzenbeschreibung, geographischer Herkunft, Indikation, Angaben zu historischen und heutigen Anwendungen, zu Wirkstoffen und pharmakologischen Wirkungen.

Danach folgen weitere allgemeine Kapitel zur Anwendung von Arzneipflanzen bei Gesundheitsstörungen und zu Sekundärstoffen in Arzneipflanzen und ihre Wirkmechanismen. Vor einem Glossar werden noch einmal tabellarisch die 350 mono-

graphierten und 550 weitere Pflanzen mit Angaben zu geographischer Herkunft, verwendetem Pflanzenteil, Inhaltsstoffen sowie Wirkungen und Anwendungsgebieten kurz zusammengestellt.

Die vielfältigen Informationen sind gut recherchiert, der universitäre Hintergrund der Autoren bürgt für Qualität.

Die Angaben zum Status am Ende jeder Monographie sollten dennoch für die nächste Ausgabe verbessert werden. So wird etwa nicht differenziert, ob der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) der europäischen Arzneimittelagentur tatsächlich eine Monographie mit Indikationsempfehlung publiziert hat oder ob er eine Stellungnahme veröffentlicht hat, dass die medizinische Anwendung aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht empfohlen werden kann. Um die Internationalität zu unterstreichen, wären auch Hinweise auf andere Arzneibücher als das Europäische Arzneibuch wünschenswert.

Qualität und Umfang der Informationen in diesem Buch gehen dennoch weit über das hinaus, was im Internet und anderen Quellen zu finden ist. Daher ist dieses Handbuch ein höchst empfehlenswertes Nachschlagewerk.

Univ.-Doz. Dr. Reinhard Länger
Pflanzliche Arzneimittel und Homöopathika,
AGES Medizinmarktaufsicht, Wien

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Der Schatten und der Silberring – Ultraschalldarstellung der „Hormonspiralen“

C. Brezinka

Die klassische Hormonspirale Mirena® ist im Ultraschall oft gar nicht einfach zu lokalisieren, auf jeden Fall deutlich schwieriger als Kupferspiralen. Im 3D-Ultraschall bildet der Hormonzylinder der Mirena® eine echoleere Zone, die die Orientierung wesentlich erleichtert. Die kleine Schwester der Mirena®, das Intrauterinsystem Jaydess®, ist mit einem Silberring im oberen Anteil ausgerüstet. Dies macht die Auffindung und Lagekontrolle im Ultraschall wesentlich einfacher.

Die meisten Assistenten in Ausbildung im Fach Gynäkologie lernen den Schwangeren-Ultraschall lange, bevor sie sich mit

der gynäkologischen Sonographie beschäftigen müssen. Ein Uterus ohne Schwangerschaft darin stellt zunächst eine Herausforderung dar. In dieser Lernphase kann beim Ultraschall an Patientinnen mit richtig liegender Kupferspirale die Orientierung im Uterus deutlich erleichtert werden.

Wesentlich schwieriger zu lokalisieren sind die seit vielen Jahren verwendeten Hormonspiralen: Mirena® wirft zwar einen charakteristischen Schatten, durchaus vergleichbar einem Gallenstein in der Oberbauchsonographie, doch die eigentliche Spirale ist im B-Mode ausgesprochen schlecht darstellbar (Abb. 1, 2).

Gerade bei Frauen mit Myomen und/oder Adenomyose, bei denen die Levonorgestrel-haltigen Intrauterinsysteme neben dem kontrazeptiven auch einen therapeutischen Nutzen haben, kann die Darstellung des IUD im Ultraschall besonders schwierig sein [1]. Dies kann dazu führen, dass im Glauben, die Spirale sei bei einer Patientin mit Myomen ausgestoßen worden und verloren gegangen, erneut eine Mirena® gelegt wird, sodass die Patientin dann 2 IUDs liegen hat. Die intrauterine Doppelgarnitur an Hormonspiralen schaffte es auf die Titelseite der führenden internationalen Gyn-Ultraschall-Zeitschrift [2], allerdings im 3D-Modus, in dem Intrauterinsysteme wie Mirena® wesentlich leichter darzustellen sind. Auch wer sonst nie die 3D-Optionen an seinem Ultraschallgerät verwendet – bei Hormonspiralen zählt sich die Anwendung aus und ist – ähnlich wie der B-Mode bei den Kupferspiralen – eine hervorragende Gelegenheit, sich selbst mit dem gynäkologischen 3D-Schall vertraut zu machen. Die erste sonographische Lagekontrolle, welche 6–12 Wochen nach Insertion empfohlen wird, ist dafür eine gute Gelegenheit [3].

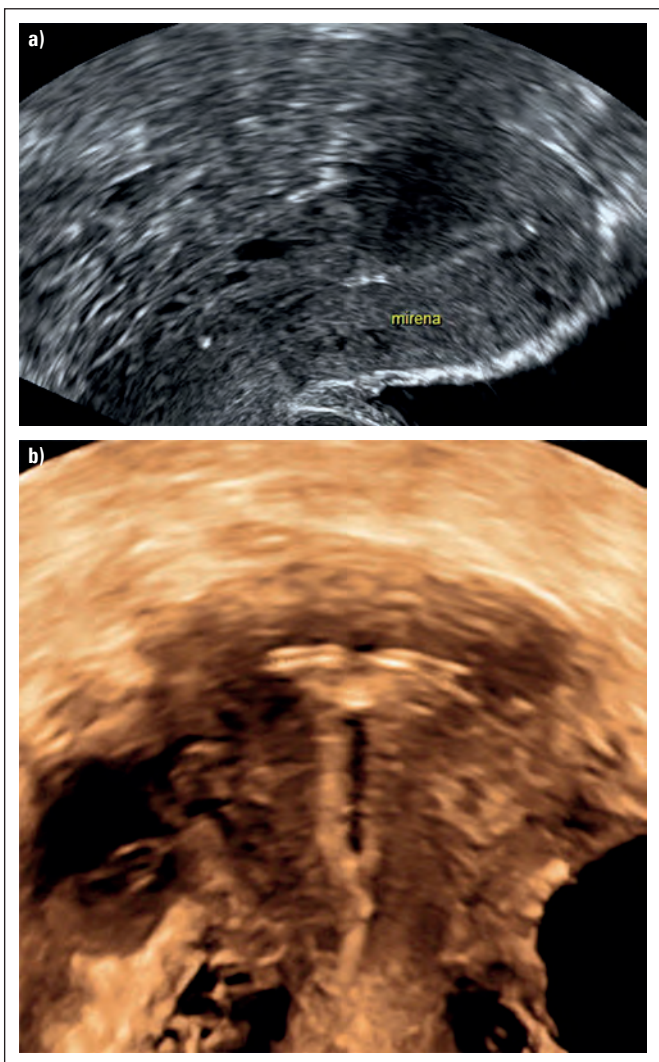


Abbildung 1: (a) Mirena® im B-Mode-Ultraschall. Der charakteristische Schatten distal der Spirale hilft bei Lokalisation und Orientierung. (b) Selbe Patientin, selbe Untersuchung, nun mit 3D-Schall: Der Hormonzylinder der Mirena® zeigt sich als echoleerer, markanter Balken, die Ärmchen der Spirale geben ein charakteristisches echodenses Doppel-Echo.

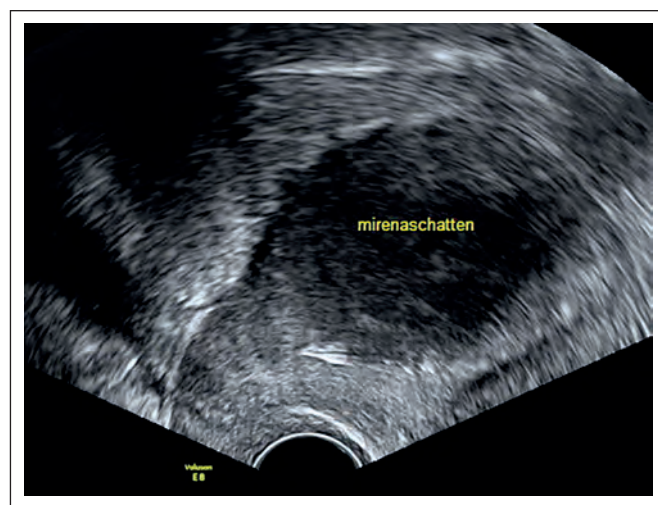


Abbildung 2: Der „Mirenaschatten“ liegt in diesem Fall über einem großen Hinterwandmyom.

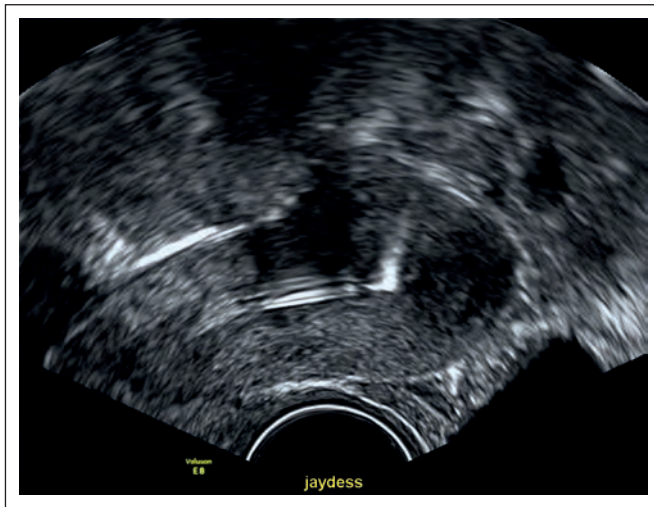


Abbildung 3: Ultraschall bei liegender Jaydess®. Der Silberring im oberen Anteil des Intrauterinsystems „leuchtet“ geradezu und hilft bei der Orientierung.

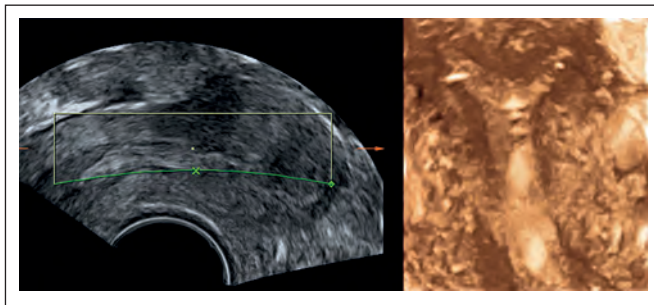


Abbildung 4: 3D-Ultraschall einer Jaydess® bei leichtem Uterus arcuatus. Der Hormonzylinder ist nicht orthograd getroffen, allerdings sind der Silberring und die Spitzen der beiden Seitenärmchen gut zu erkennen.

■ Jaydess® mit Silberring zur Orientierung

Seit einem Jahr ist das etwas kleinere Intrauterinsystem Jaydess® auf dem Markt. Dieses enthält am oberen Ende des Hormonzylinders, wo die beiden Seitenärmchen abgehen, einen Silberring, der sich im Ultraschall als markanter, echodenser Punkt darstellt (Abb. 3). Das hilft bei der Orientierung, auch wenn das IUD nicht orthograd getroffen wird und auch der Schatten weniger markant ausfällt. Legt man im 3D-Ultraschall die Linie direkt parallel zu der Spirale, lässt sich auch bei der Jaydess® der Hormonzylinder als markanter, echoleerer Balken darstellen (Abb. 4, 5).

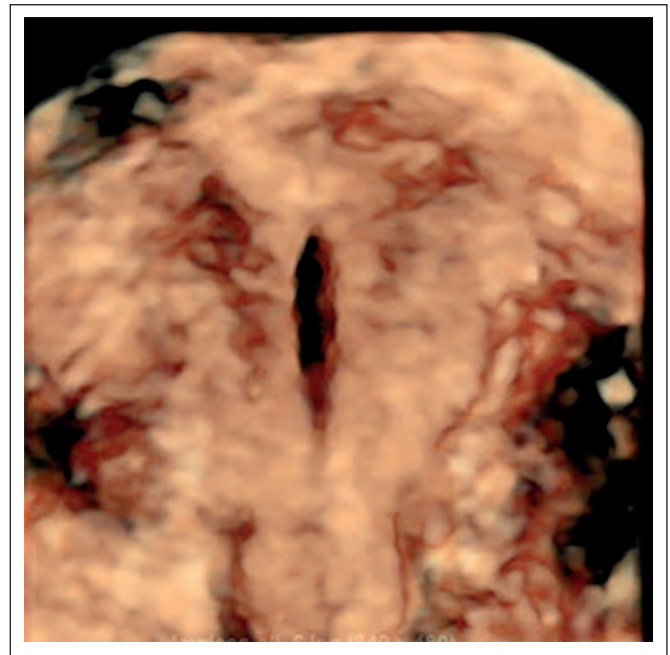


Abbildung 5: Darstellung des Hormonzylinders der Jaydess® im 3D-Ultraschall.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit dem Silberring an der Jaydess®-Spirale eine deutliche Verbesserung für die Abläufe bei den regelmäßigen Lagekontrollen geschaffen wurde.

Literatur:

1. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, et al. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010; 82: 41–55.
2. Granberg S. Are two intrauterine contraceptive devices better than one? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 121.
3. Römer T, Böhling KJ. Intrauterin-Systeme (Mirena, Jaydess). Empfehlungen für die Praxis auf der Grundlage eines Experten-Workshops. *Thieme Praxis Report* 2014; 6: 1–20.

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

Die Mädchensprechstunde

Kontrazeption Teil II – Intravaginale und transdermale Kontrazeption: Vaginalring und Pflaster

A. Tramontana

Niedrigere Dosierung, weniger Nebenwirkungen, einfachere Anwendung. Kurz gesagt: mehr Freiheit. Nicht-orale kombinierte Kontrazeptiva sind heute die moderne Form der hormonellen Verhütung. Mehr Freiheit und persönliche Flexibilität für die Patientinnen und mehr Freiheit im Rahmen einer individuell angepassten Verhütung für den Arzt. So erreicht der medizinische Fortschritt auf dem Gebiet der kombinierten hormonellen Kontrazeption zwar maximale Produktvielfalt, setzt aber gleichzeitig auch komplexes Hintergrundwissen voraus. Ganz im Sinne der alten Weisheit: Wer die Wahl hat, hat die Qual.

■ Der Vaginalring: NuvaRing®, Pearl-Index 0,4–0,65

Produkt

Der flexible Kunststoffring aus Ethylenvinylacetat, einem Polymer, ist 4 mm dick und hat einen Durchmesser von 54 mm. Die äußere Schicht reguliert die Freisetzung der im Kern gespeicherten Hormone.

Inhaltsstoffe

Die Östrogenkomponente besteht aus 2,7 mg Ethinylestradiol (EE) mit einer Freisetzungsrate von 15 µg pro 24 Stunden. Die Gestagenkomponente, 11,7 mg Etonogestrel (ENG), ist der aktive Metabolit von Desogestrel, einem Gestagen der 3. Generation, und hat eine Abgaberate von 120 µg pro 24 Stunden.

Pharmakokinetik

Die beiden Hormone werden in ihrer täglichen Dosis rasch über die Vaginalschleimhaut resorbiert und erreichen schnell ihre systemisch wirksame Serumkonzentration. Über die intravaginale Applikation wird der hepatische First-Pass-Effekt umgangen und damit die Bioverfügbarkeit des Gestagens auf 100 % gesteigert. Die hepatische Östrogenwirkung auf die Leberenzymproduktion wird allerdings nicht verringert. Deshalb bestehen mit Ausnahme des Lipidstoffwechsels die gleichen metabolischen Wirkungen, so auch das Thromboserisiko, wie unter oral kombinierter Kontrazeption. Aufgrund der regelmäßigen Freisetzung und der langen Halbwertszeiten von 20 und 22 Stunden für EE und ENG werden konstante Hormonspiegel ohne Spitzenkonzentrationen im Blut aufgebaut und unterliegen daher keinen täglichen Schwankungen. Die Serumkonzentration der Hormone bleibt auch nach Absetzen für weitere 6 Wochen im therapeutischen Bereich [1].

Wirkmechanismus

Wie unter oralen Kombinationspräparaten: Das Östrogen unterdrückt einerseits die Follikelreifung und führt andererseits zu einer konstanten Zykluskontrolle. Das Gestagen hemmt die Ovulation und hat vor allem lokale Wirkungen. Es hemmt die

Einnistung, die Tubenmotilität und fördert den Zervixschleim. Trotz niedrigster Hormondosis wird durch die intravaginale Applikation über konstante Serumspiegel ohne Konzentrationschwankungen gleichzeitig höchste Östrogenwirkung und niedrigste Östrogennebenwirkung erreicht.

Risikofaktoren, Kontraindikationen

Entsprechend der oralen Kontrazeption ist auf Risikofaktoren, relative Kontraindikationen und absolute Kontraindikationen vor der Erstverschreibung zu achten. Obwohl nur selten im Rahmen der Familienplanung relevant, sei darauf hingewiesen, dass der Ring bei bestehendem Uterusprolaps oder einer Zysto- oder Rektozele nicht zu empfehlen ist [2].

Anamnese, Untersuchung, Aufklärung

Wie vor der Erstverschreibung von oralen Kombinationspräparaten ist das Ziel eine genaue Anamnese, eine Blutdruckmessung, eventuell die Kontrolle bestimmter Laborparameter und eine sorgfältige Aufklärung und deren Dokumentation [2].

Nebenwirkungen

Generell bestehen die gleichen Nebenwirkungen wie unter oralen Kombinationspräparaten [2]. Während die systemischen Nebenwirkungen wie Hautveränderungen, Brustspannen oder Übelkeit geringer ausfallen als unter kombinierter oraler Kontrazeption, sind lokale Erscheinungen wie Fluor (5 %), Kolpitis (5 %), Expulsion (2 %), Fremdkörpergefühl in der Vagina oder Beschwerden beim Geschlechtsverkehr (2,6 %) methodenspezifisch erhöht [3–8]. Es besteht keine Gewichtszunahme [6, 9, 10]. Zwar wird aufgrund der geringen monatlichen Östrogenexposition ein geringeres Thromboserisiko kontrovers diskutiert, Studien liefern allerdings bis dato keine schlüssigen Ergebnisse. Befürchtete Langzeiteffekte wie Beeinflussung des Scheidenmilieus oder eine erhöhte Inzidenz pathologischer Zytologiebefunde konnten nicht nachgewiesen werden. Auch Interaktionen mit vaginalen Therapien sind nicht vorhanden.

Anwendung, Langzyklus

Pro Zyklus wird je ein Ring verwendet und für 3 Wochen in der Scheide belassen. Danach folgt eine Ringpause von einer Woche, in der es zur Abbruchblutung kommt. Der Ring wird von der Anwenderin selbst eingeführt und selbst entfernt, die Lage des Ringes ist dabei nicht ausschlaggebend. Bei häufig auftretendem Spotting kann die ringfreie Pause auch auf 4 Tage verkürzt und so die Regelmäßigkeit einer Abbruchblutung beibehalten werden [11]. Die Anwendung als Langzyklus mit Wechsel des Ringes alle 3 Wochen ohne Ringpause und Abbruchblutung ist bis zu 12 Zyklen möglich, erhöht die kontrazeptive Sicherheit, verbessert die Zykluskontrolle und verringert Zwischen- und Schmierblutungen [12–16].

Reversibilität

Die schnelle Ovulationsrückkehr nach Absetzen der Methode konnte in Studien mit einer Ovulation im Mittel nach 13–19 Tagen nachgewiesen werden [17].

Zykluskontrolle, Blutungsprofil

Unter der Anwendung des NuvaRing® im Vergleich zu oralen Kombinationspräparaten konnte gezeigt werden, dass sowohl innerhalb der ersten Anwendungszyklen weniger Zwischenblutungen auftreten als auch die Regelmäßigkeit der Abbruchblutung verbessert und deren Dauer verkürzt wird [5, 6, 18–20].

Anwenderprofil, Akzeptanz, Adoleszenz

Der Einsatz des Vaginalrings als Verhütungsmethode ermöglicht gleichermaßen bessere Selbstkontrolle für die Frau sowie auch Abhilfe in häufig schwierigen Ausnahmesituationen wie Compliance-Schwierigkeiten, chronische gastrointestinale Erkrankungen, häufige Antibiotikatherapie, Schichtarbeit oder regelmäßige Reisen. Andererseits allerdings limitieren ein starres Kombinationsmuster und die damit begrenzte Auswahl der gestagenen Partialwirkung mit folglich eingeschränkter therapeutischer Breite den Verwendungsspielraum in der täglichen Praxis. Dessen ungeachtet führt der NuvaRing® bei den Anwenderinnen zu einer hohen Zufriedenheit von > 90 % und hat mit dem Benefit einer kombinierten hormonellen Verhütung mit kürzerer, leichter und weniger schmerzhafter Regelblutung ohne Gewichtszunahme oder Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel besonders in der jüngeren Generation sehr große Akzeptanz gefunden [8, 21–23].

Ausblick

Kommen wird zum einen ein rein gestagenhaltiger Ring für die Kontrazeption in der Stillzeit [24] und zum anderen eine neue Kombination aus Ethinylestradiol und Nestoron, einem synthetischen Gestagen mit verstärkter Wirkung am Progesteronrezeptor mit dem Potenzial, auch gegen Akne zu helfen [25].

■ Das Pflaster: Evra®, Pearl-Index 0,72–0,9

Produkt

Das quadratische kontrazeptive Pflaster mit einer Fläche von 2 cm² besteht aus einer Außenschicht aus Polyester und einer adhäsiven Innenschicht mit den darin gespeicherten Hormonen.

Inhaltsstoffe

Die hormonelle Kombination setzt sich aus Ethinylestradiol und Norelgestronamin, dem aktiven Metabolit von Norgestimat, einem Gestagen der 3. Generation, zusammen. Abgegeben werden 20 µg Ethinylestradiol und 150 µg Norgestimat pro Tag.

Pharmakokinetik

Über die Haut erreicht das Pflaster mit der täglichen Dosis innerhalb von 24 Stunden eine konstante systemische Serumkonzentration ohne Schwankungen oder Dosisspitzen und verhindert so eine unregelmäßige Up- und Down-Regulation der Rezeptoren mit folglich stabiler Hormonwirkung im Zielbereich, und das auch bis zu 9 Tage über die Anwendung hinaus. Mit der transdermalen Applikation wird ebenfalls der

hepatische First-Pass-Effekt umgangen, wodurch weder eine Beeinflussung durch die Nahrung noch eine Interaktion mit Medikamenten oder durch gastrointestinale Erkrankungen zu verzeichnen ist. Wie schon erwähnt, ist die hepatische Östrogenwirkung unabhängig von der Applikationsart, so werden auch durch die parenterale Gabe der Steroide durch das Pflaster die metabolischen Effekte der Leber nicht beeinflusst.

Wirkmechanismus, Risikofaktoren, Kontraindikationen, Anamnese, Untersuchung, Aufklärung

Es gilt das Prinzip der kombinierten hormonellen Verhütung gleichermaßen für den Wirkmechanismus, für die Risikofaktoren, für Kontraindikationen und auch bei der Anamnese, der Untersuchung und der Aufklärung und Dokumentation. Die Effizienz des Pflasters nimmt mit dem Gewicht ab, sodass sich der Pearl-Index bei Frauen mit > 90 kg verschlechtert [2]. Nicht empfohlen wird außerdem die Anwendung bei Hypersensitivität der Haut gegenüber den Inhaltsstoffen.

Nebenwirkungen

Vergleichbar mit den Nebenwirkungen unter oralen Kombinationspräparaten sind Kopfschmerzen (21 %) und Übelkeit (17 %). Etwas häufiger kommt es zu Brustspannen (22 %) und Dysmenorrhö (10 %), was der so genannten Östrogendominanz zuzuordnen ist. Lokale, methodenspezifische Erscheinungen wie Hautirritationen an der Applikationsstelle (17 %) und Ablösung (vollständig 2 %, partiell 3 %) kommen ebenfalls vor. Es wird keine Gewichtszunahme beobachtet [26]. Viel diskutiert wird die Kontroverse um das Thromboserisiko unter Evra®. Pharmakokinetische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass bei um 25 % niedrigeren Östrogen-Serumkonzentrationen die monatliche Östrogenexposition des Pflasters um 60 % höher ist als bei analogen oralen Kombinationspräparaten mit 35 µg Ethinylestradiol [27, 28]. Dies hat einerseits zu einer Warnung vor einem möglicherweise erhöhten Thromboserisiko der Food and Drug Administration (FDA) geführt, häufiger auftretende thrombolische Ereignisse konnten aber andererseits bisher in mehreren klinischen Studien nicht bestätigt werden [29–33].

Anwendung, Langzyklus

Das Pflaster wird einmal pro Woche, immer am gleichen Wochentag, gewechselt und insgesamt für 3 Wochen getragen. Es folgen eine Pause von einer Woche und eine Abbruchblutung. Angebracht wird das Pflaster am Gesäß, am Rücken, an den Oberarmen oder am Unterleib, nicht aber auf der Brust. Wechsel und Entfernung werden von der Anwenderin selbst durchgeführt. Der Langzyklus wird aufgrund des diskutierten erhöhten Thromboserisikos nicht empfohlen.

Zykluskontrolle, Blutungsprofil

Insgesamt verzeichnet Evra® eine gute Zykluskontrolle und ein regelmäßiges Blutungsprofil. Die Häufigkeit von Zwischenblutungen und Spotting ist gleich wie unter oralen Kombinationspräparaten. Unregelmäßige Blutungsmuster sind zwar häufig am Beginn der Anwendung, nehmen allerdings nach 6 Zyklen ab und bleiben stabil [34].

Anwenderprofil, Akzeptanz, Adoleszenz

Hier gelten im Wesentlichen die gleichen Einsatzmöglichkeiten wie für den NuvaRing®. Die Sichtbarkeit auf der Haut ist

sicher eine Frage der Ästhetik, die einfache Anwendung führt aber trotzdem zu sehr guter Compliance mit einer höheren Rate an korrekter Anwendung und großer Akzeptanz der Anwenderinnen [35].

Ausblick

Die Zukunft bringt eine neue Kombination aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel mit einer niedrigeren täglichen Dosis, vergleichbar mit einem oralen Kombinationspräparat mit 30 µg pro Tag, sowie ein rein gestagenes Pflaster mit Levonorgestrel [36, 37].

■ Der Vergleich: Pille – NuvaRing® – Evra®

Pille: 20 µg

- Höchste tägliche Östrogendosis
- Höchste Serumkonzentration
- Größte Schwankungen
- Mittlere monatliche Östrogenexposition

NuvaRing®: 15 µg

- Niedrigste tägliche Dosis
- Niedrigste Serumspiegel (um 30 % niedriger als bei der Pille)
- Keine Schwankungen
- Niedrigste monatliche Östrogenexposition (2,1× niedriger als bei der Pille und 3,4× niedriger als beim Pflaster)

Evra®: 30 µg

- Mittlere tägliche Dosis
- Mittlere Serumkonzentration (um 25 % niedriger als bei der Pille)
- Geringe Schwankungen
- Höchste monatliche Exposition (um 60 % höher als bei der Pille) [27, 28, 38]

Literatur:

1. Dragoman M, Petrie K, Torgal A, et al. Contraceptive vaginal ring effectiveness is maintained during 6 weeks of use: a prospective study of normal BMI and obese women. *Contraception* 2013; 87: 432–6.
2. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF e.V.) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e.V. DGGG, 2010.
3. Ahrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception* 2006; 74: 451–7.
4. Schafer JE, Osborne LM, Davis AR, et al. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception* 2006; 73: 488–92.
5. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006; 74: 220–3.
6. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 389–95.
7. Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 555–63.
8. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod* 2001; 16: 469–75.
9. Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod* 2006; 21: 2304–11.
10. O'Connell KJ, Osborne LM, Westhoff C. Measured and reported weight change for women using a vaginal contraceptive ring vs.

a low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 323–7.

11. Sulak PJ, Smith V, Coffee A, et al. Frequency and management of breakthrough bleeding with continuous use of the transvaginal contraceptive ring: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 563–71.
12. Barreiros FA, Guazzelli CA, Barbosa R, et al. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: evaluation of clinical aspects. *Contraception* 2010; 81: 223–5.
13. Miller L, Verhoeven CH, Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 473–82.
14. Barreiros FA, Guazzelli CA, de Araujo FF, et al. Bleeding patterns of women using extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Contraception* 2007; 75: 204–8.
15. Guazzelli CA, Barreiros FA, Barbosa R, et al. Extended regimens of the vaginal contraceptive ring: cycle control. *Contraception* 2009; 80: 430–5.
16. Barreiros FA, Guazzelli CA, Barbosa R, et al. Extended regimens of the combined contraceptive vaginal ring containing etonogestrel and ethinyl estradiol: effects on lipid metabolism. *Contraception* 2011; 84: 155–9.
17. Mulders TM, Dieben TO, Bennink HJ. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod* 2002; 17: 2594–9.
18. Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, et al. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl-estradiol and 150 microg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 557–62.
19. Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005; 71: 176–82.
20. Westhoff C, Osborne LM, Schafer JE, et al. Bleeding patterns after immediate initiation of an oral compared with a vaginal hormonal contraceptive. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 89–96.
21. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 585–93.
22. Merki-Feld GS, Hund M. Clinical experience with NuvaRing in daily practice in Switzerland: cycle control and acceptability among women of all reproductive ages. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12: 240–7.
23. Gupta N, Corrado S, Goldstein M. Hormonal contraception for the adolescent. *Pediatr Rev* 2008; 29: 386–96; quiz 97.
24. Massai R, Quinteros E, Reyes MV, et al. Extended use of a progesterone-releasing vaginal ring in nursing women: a phase II clinical trial. *Contraception* 2005; 72: 352–7.
25. Sivin I, Mishell DR Jr, Alvarez F, et al. Contraceptive vaginal rings releasing Nesto-

rone and ethinylestradiol: a 1-year dose-finding trial. *Contraception* 2005; 71: 122–9.

26. Sibai BM, Odland V, Meador ML, et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril* 2002; 77 (2 Suppl 2): S19–26.
27. van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 168–74.
28. Devineni D, Skee D, Vaccaro N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a transdermal contraceptive patch and an oral contraceptive. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 497–509.
29. Ziance RJ. Roles for pharmacy in combating counterfeit drugs. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2008; 48: e71–88; quiz e89–91.
30. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73: 223–8.
31. Jick S, Kaye JA, Li L, et al. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007; 76: 4–7.
32. Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, et al. Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception* 2010; 81: 16–21.
33. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257–66.
34. Burkman RT. Transdermal hormonal contraception: benefits and risks. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 134.e1–6.
35. Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH, et al. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril* 2002; 77 (2 Suppl 2): S27–31.
36. White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 2055–9.
37. Foegh M, Archer DF, Stanczyk FZ, et al. Ovarian activity in obese and nonobese women treated with three transdermal contraceptive patches delivering three different doses of ethinyl estradiol and levonorgestrel. *Contraception* 2013; 87: 201–11.
38. Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 233–42.

Korrespondenzadresse:

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

Fallbericht: Erfolgreiche Schwangerschaft nach kombinierter präoperativer Ulipristalacetat-Vorbehandlung und laparoskopischer Myomenukleation bei tiefsitzendem Zervixhinterwandmyom und Kinderwunsch

T. Römer

■ Einleitung

Myome treten in der Altersgruppe bei > 30-jährigen Frauen häufiger auf, sodass es auch häufig ein Problem bezüglich der Fertilität geben kann [1, 2]. Für submuköse Myome ist dieser Zusammenhang eindeutig bewiesen, für intramurale Myome hängt dies von der Größe und insbesondere von der Lokalisation und der Nähe zum Cavum uteri ab [1]. Neuere Arbeiten zeigen, dass intramurale Myome mit einer Größe ab 2,85 cm die IVF-Erfolgsraten vermindern können [3]. Tiefsitzende Myome können auch in der Schwangerschaft weiter wachsen und damit zu einem Problem in der Schwangerschaft und vor allem auch zum Geburtshindernis werden [4]. Insofern ergibt sich in der Praxis immer ein sorgfältiges Abwägen zwischen einer Therapie der Myome und abwartendem Management.

■ Kasuistik

Eine 41-jährige Patientin stellt sich mit dringendem Kinderwunsch vor, außerdem bestehen Unterbauchbeschwerden sowie gelegentlich auch Zusatzblutungen. Eine im Juli 2012 zur Abklärung der Sterilität durchgeführte Hysteroskopie ergibt einen unauffälligen Cavumbefund. Laparoskopisch zeigt sich das zuvor sonographisch gesehene, 6 cm große Myom im isthmozervikalen Übergang an der Hinterwand. Außerdem findet sich eine Peritonealendometriose (ARSM-Stadium I) im Bereich des Douglas. Diese wird komplett reseziert. Die Chromoper-tubation zeigt beidseits durchgängige Tuben. Da das Myom sehr tief im Übergangsbereich Zervix-Isthmus sitzt, besteht

ein erhöhtes Risiko einer Kontinuitätstrennung zwischen Zervix und Corpus uteri. Alle anderen Sterilitätsfaktoren wurden zuvor abgeklärt. Es liegen keine endokrinologischen Einschränkungen vor. Die Patientin hat regelmäßige Ovulationen und das Spermogramm des Ehemanns ist unauffällig.

Aufgrund der ungünstigen Lokalisation des Myoms für eine primäre organerhaltende operative Therapie wird mit der Patientin eine 3-monatige Therapie mit Ulipristalacetat (Esmya®) besprochen; diese Therapie wird von der Patientin bei Beginn der nächsten Periode begonnen. Die Patientin ist innerhalb von 5 Tagen blutungsfrei. Es treten keine Nebeneffekte auf. Die sonographische Kontrolle nach 3 Monaten ergibt eine Myomgröße von 4 cm, die doppelte Endometriumdicke beträgt 8 mm. Es wird dann mit der Patientin unter jetzt günstigeren Voraussetzungen die laparoskopische Myomenukleation besprochen.

Es erfolgt die laparoskopische Myomenukleation (Abb. 1–7). Hierbei kommt es zu keiner Eröffnung des Cavum uteri. Die Operation kann ohne Präparationsschwierigkeiten durchgeführt werden. Die Histologie ergibt ein Leiomyom mit einem Gewicht von 43 g. Der Patientin wird empfohlen, nach der Operation zur Abheilung der Wunde eine 3-monatige Wartezeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft einzuhalten. Eine Indikation für eine Sectio besteht aufgrund der durchgeführten laparoskopischen Operation ohne Cavumeröffnung nicht. 6 Monate nach der Operation tritt bei der Patientin eine Spontanschwangerschaft ein, die mit der Spontangeburt eines Mädchens von 3800 g problemlos endet.

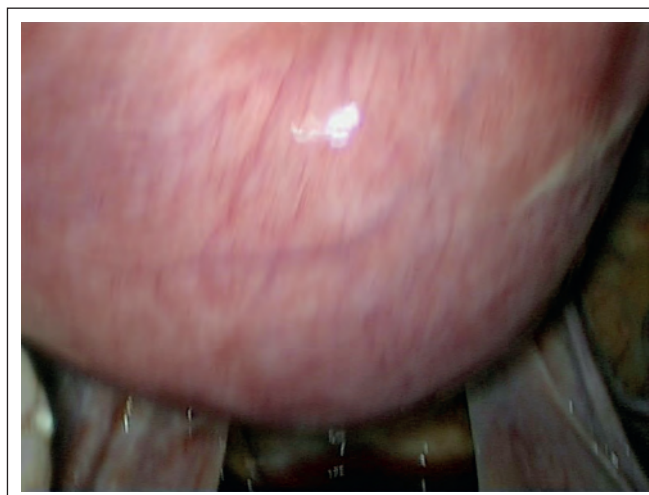


Abbildung 1: Zervixhinterwandmyom.

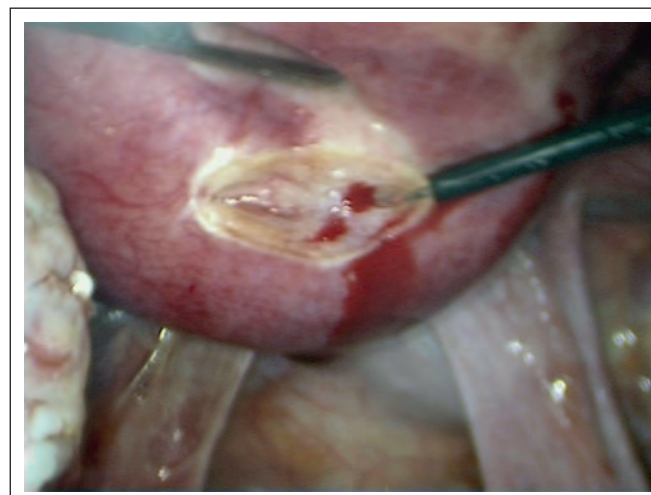


Abbildung 2: Myomenukleation.

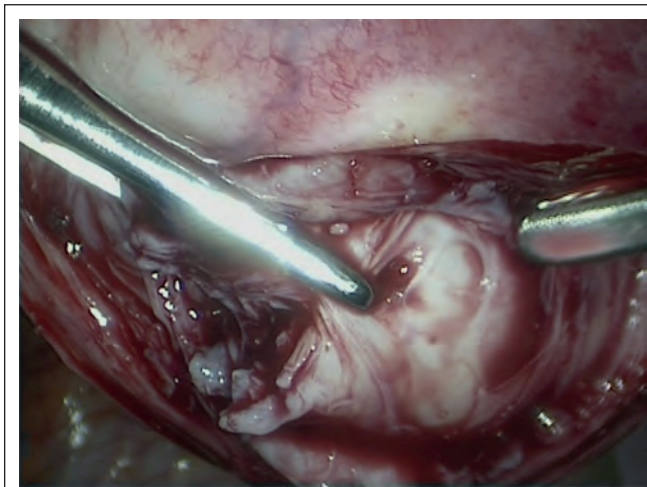


Abbildung 3: Myomenukleation.

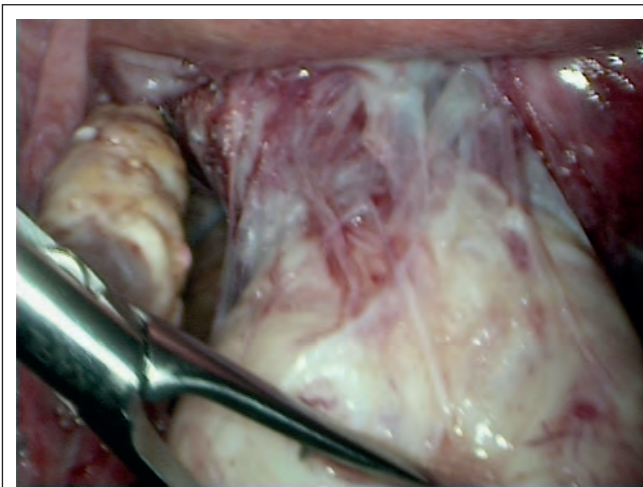


Abbildung 4: Myomenukleation.

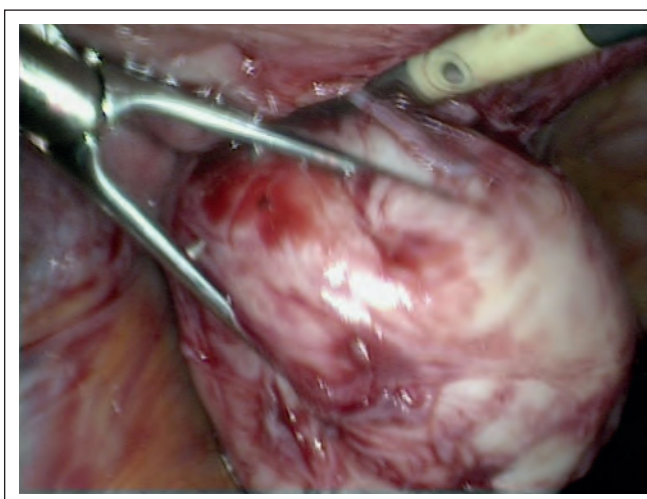


Abbildung 5: Myomenukleation.

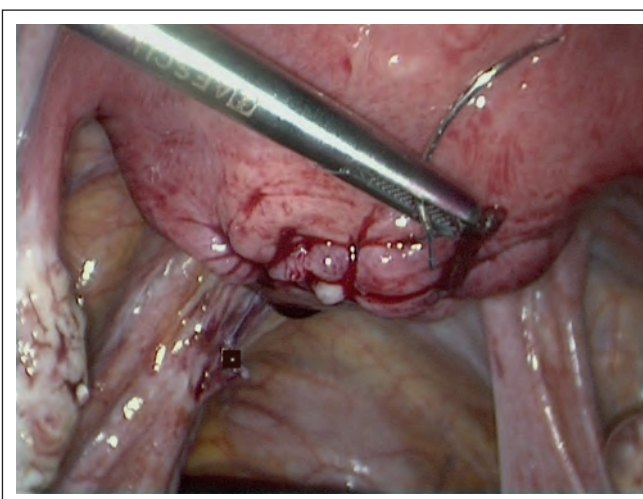


Abbildung 6: Uterusnaht.

■ Diskussion

Im vorliegenden Fall bestand eine ungünstige Lokalisation des Myoms im Bereich des isthmo-zervikalen Übergangs mit der Gefahr einer Kontinuitätstrennung zwischen Zervix und Corpus. Es bestand daher eine Indikation zum Einsatz von Ulipristalacetat mit dem Ziel, die Myomgröße zu verkleinern, um das Myom möglichst gewebeschonend und organerhaltend zu entfernen [1, 2]. Es ist mit einer Ansprechbarkeit von > 80 % bezüglich der Reduktion des Myomvolumens zu rechnen [5, 6]. Dies zeigt sich auch im vorliegenden Fall, in dem es zu einer Reduktion des Durchmessers von 6 auf 4 cm kam, was einer Volumenreduktion von ca. 70 % entspricht. Dies entspricht auch in etwa den Angaben aus den vorliegenden Studien [5, 6].

Eine Vorbehandlung vor laparoskopischen Eingriffen ist in speziellen Situationen von Vorteil, z. B. um eine Reduktion der Myomgröße zu erreichen, um dann eine gewebeschonende Operation durchzuführen [1, 2]. Dies ist vor allem bei Patienten mit Kinderwunsch relevant und kann auch weitere Myomlokalisationen betreffen, z. B. tiefsitzende Myome an der Hinterwand, Myome, die tubennah liegen, oder auch intraligamentäre Myome. Aus Studien ist bekannt, dass der Effekt von Ulipristalacetat unabhängig von der Lokalisation der Myome ist [5, 6].

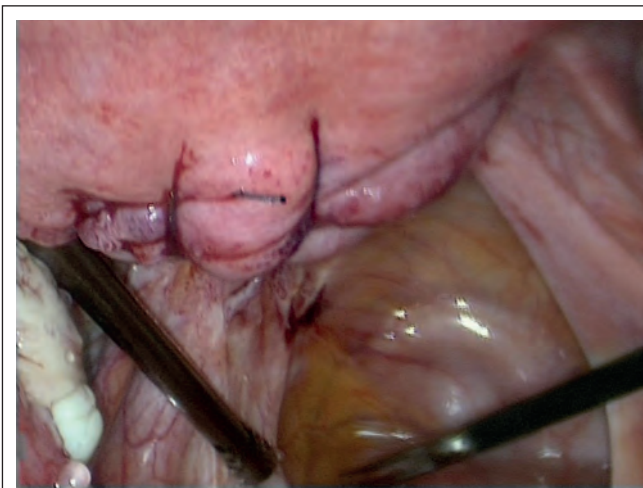


Abbildung 7: Endsitus.

Eine weitere Indikation zur Anwendung von Esmya® wäre die Behandlung von bestehenden Blutungsstörungen, insbesondere wenn eine sekundäre Anämie vorliegt, um die Ausgangssituation für die Operation zu verbessern [1, 2, 5]. Es sollte somit immer bei der Anwendung von Ulipristalacetat ein gezielter und individueller Einsatz erfolgen. Nachteilig in der vorliegenden Situation sind sicherlich die dann entstehende Wartezeit von 3 Monaten und die Notwendigkeit einer zwei-

ten Operation. Somit kam es bei der 41-jährigen Patientin nochmals zu einer Verzögerung bei der Realisierung des Kinderwunsches. Da alle anderen endokrinologischen und andrologischen Parameter bei der Patientin unauffällig waren, überwogen daher die Vorteile gegenüber den geringen Nachteilen der Therapie mit Esmya®. Es ist somit individuell zu entscheiden, wie man bei Myomen und Kinderwunsch vorgeht. Bei jüngeren Patienten ist es durchaus auch vertretbar, eine längere konservative Therapie durchzuführen, da eine wiederholte Gabe noch zu einer weiteren Volumenreduktion führen kann. Es kann dann in Einzelfällen sogar auf eine Operation ganz verzichtet werden [7, 8]. Während der Schwangerschaft ist nicht mit einem erneuten Wachstum der Myome zu rechnen [7].

■ Zusammenfassung

Im vorliegenden Fall eines tiefsitzenden isthmo-zervikalen großen Myoms wurde durch die Ulipristalacetat-Vorbehandlung eine Reduktion der Myomgröße um 70 % erreicht, sodass eine organschonende endoskopische Operation möglich war. Bei der Patientin trat dann eine problemlose Schwangerschaft ein, die zur Geburt eines gesunden Mädchens führte.

Literatur:

1. Nawroth F, Römer T. Diagnostik und Therapie der weiblichen Sterilität. De Gruyter Verlag, Berlin, 2015.
2. Rabe T, Ahrendt HJ, Römer T, et al. Myom-sprechstunde – Teil 2: Kinderwunsch. Neue diagnostische und therapeutische Optionen bei Patientinnen mit Myomen. Gyn 2013; 18: 120–32.
3. Yan L, Ding L, Li C, et al. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. Fertil Steril 2014; 101: 716–21.
4. Wallwiener W, Gawlik S. Myome in der Schwangerschaft. Häufigkeit, Komplikationen und Behandlung. Gynäkologe 2014; 47: 773–83.
5. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med 2012; 366: 409–20.
6. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012; 366: 421–31.
7. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. Fertil Steril 2014; 102: 1404–9.
8. Monleón J, Martínez-Varea A, Galliano D, et al. Successful pregnancy after treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids. Case Rep Obstet Gynecol 2014; 2014: 314587.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Thomas Römer
Gynäkologisch-Geburtshilfliche Abteilung
Evangelisches Krankenhaus Weyertal gGmbH
D-50931 Köln, Weyertal 76
E-Mail: Thomas.Roemer@evk-koeln.de

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 Media Group 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.

Aktuelles: Die „Hormonlüge“ – eine Fehlinterpretation

M. Birkhäuser

In den letzten Wochen hat Herr Jörg Zittlau, ein in Deutschland preisgekrönter Wissenschaftsjournalist, unter dem Titel „Die Hormonlüge“ in mehreren Tageszeitungen einen Artikel veröffentlicht, der nicht unwidersprochen bleiben darf. Sein Artikel „Frauen aufgepasst: Die Menopause gibts gar nicht“ beginnt mit dem Merksatz: „*Die Wechseljahre gibt es nicht. Zumindest nicht als gesundheitliche Störung, die mit Hormonen behandelt werden muss. Zu diesem Schluss kommt eine aktuelle Untersuchung*“. Er bezieht sich dabei auf eine Studie aus Dresden/Leipzig (Gruppe Prof. Kerstin Weidner), die im Jahre 2012 als Originalarbeit erschienen ist [1] und im März 2015 erneut an einem Kongress in Deutschland vorgestellt wurde. Dabei ist es nach dem Bericht von Herrn Zittlau unklar, ob es sich beim Kongressbericht von 2015 um die gleiche Arbeit wie 2012 oder um eine Nachfolgestudie mit praktisch identischer Studienanlage handelt, da sowohl im diesjährigen Vortrag als auch in der Publikation von 2012 nach diesem Bericht beide Male die gleiche Anzahl an Teilnehmern mit dem Fragebogen „Menopause Rating Scale II“ (MRS II) zu Symptomen des Klimakteriums befragt worden ist.

Im Klimakterium können verschiedene typische Beschwerden auftreten. Die Häufigkeit des „Leitsymptoms“ Hitzewallungen wird in Europa je nach der untersuchten Frauengruppe und der verwendeten Methode mit 50–85 % angegeben und hängt nicht nur von der Patientinnenpopulation und der Studienanlage, sondern auch von allgemein-gesundheitlichen, sozialen, familiären, kulturellen, erziehungsbedingten und religiösen Faktoren sowie von der Lebensweise ab. Wallungen sind somit wie die anderen klimakterischen Beschwerden multifaktoriell mitbestimmt.

Als Klimakterium wird bei der Frau der Zeitraum des Übergangs von der reproduktiven zur nichtreproduktiven Lebensphase bezeichnet, also von der „Prämenopause“ mit normaler Eierstockfunktion bis zum Erlöschen der Eireifung. Mit der Menopause endet die follikuläre Hormonproduktion. Die Folge ist ein Estrogenabfall. Ein Menopauseneintritt zwischen 40 und 56 Jahren gilt als normal. Das Absinken der Estrogenproduktion läuft somit innerhalb dieses Zeitrahmens von 16 Jahren bei jeder Frau zeitlich anders ab. Klimakterische Symptome können bereits mit 40 oder erst mit 55 Jahren auftreten, also zu einem absolut gesehen sehr unterschiedlichen Lebensalter. Dieser entscheidende Punkt wurde leider von Weidner et al. bei der Anlage ihrer Studie zur Häufigkeit klimakterischer Symptome in Deutschland nicht berücksichtigt [1].

Herr Zittlau schliesst aus den Resultaten von Weidner et al., dass es die Wechseljahre gar nicht gibt. Zumindest nicht als gesundheitliche Störung, die mit Hormonen behandelt werden muss. Warum ist nun diese provokative Aussage falsch? Zunächst einmal gehen Weidner et al. in ihren eigenen Schlussfolgerungen gar nicht so weit: In ihrer Arbeit [1] erkennen sie

Hitzewallungen im Gegensatz zu den anderen klimakterischen Beschwerden als spezifisches klimakterisches Symptom an. Dadurch wird die Behauptung von Herrn Zittlau bereits einmal auf die anderen, selteneren klimakterischen Symptome eingeschränkt.

Dass auch dies nicht stimmt, sei am Beispiel des Symptoms „depressive Verstimmung“ erläutert. Da nach einer Hochrechnung Depressionen bis 2020 in der Rangliste aller Erkrankungsursachen nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen weltweit an zweiter Stelle stehen werden, ist es durchaus praxisrelevant, ob das Klimakterium und somit ein Estrogenmangel die Häufigkeit von Depressionen beeinflusst oder nicht und ob hier eine Behandlung mit Estrogenen Sinn macht.

Ziel der Untersuchung von Weidner et al. war die Erfassung der Ausprägung und Verteilung klimakterischer Beschwerden in der deutschen Allgemeinbevölkerung aller Altersklassen. Bei 1350 Frauen zwischen 14 und 92 Jahren wurde dazu die Menopause Rating Scale II (MRS II) eingesetzt. Dabei wurde auch die Häufigkeit des Symptoms „depressive Verstimmung“ im Klimakterium untersucht. Im Fragebogen MRS II wird danach unter Punkt 4 gefragt: „Welche der folgenden Beschwerden haben Sie zurzeit: Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)?“ In der entscheidenden Altersgruppe von 40–59 Jahren entspricht die totale Zahl von 1350 befragten Frauen zwischen 14 und 92 Jahren rückgerechnet einer Befragung von 16,1 Frauen pro Altersjahr oder von 80,5 Frauen pro 5-Jahres-Gruppe. Wegen des oben beschriebenen zeitlich sehr variablen Menopauseneintritts müssen vor allem in den jüngeren Altergruppen ab 40 einige Frauen noch vor der Menopause und vermutlich noch frei von klimakterischen Beschwerden gewesen sein, währenddem andere sich bereits ein Jahr oder mehr nach der Menopause befanden, mit voll ausgeprägtem oder bereits wieder abnehmendem klimakterischem Syndrom – hormonell gesehen pro Altersjahr eine äusserst inhomogene Zusammensetzung, in der sich zudem bei im Mittel nur 16 Frauen pro Altersjahr nicht viel zur Spezifität eines Symptoms für das Klimakterium aussagen lässt. Zudem wurde in der Untersuchung von Weidner et al. der MRS II jeder Frau nach dem Stichprobenprinzip nur ein einziges Mal vorgelegt. Ein Verlauf konnte damit nicht erfasst werden. Da die Resultate einer Studie nicht nur durch die Anzahl an Teilnehmerinnen, sondern auch entscheidend von der verwendeten Methodik mitbestimmt werden, erstaunt es daher nicht, dass Weidner et al. abgesehen vom Leitsymptom Hitzewallungen zwischen den verschiedenen Alterklassen keine Unterschiede in der Häufigkeit der meisten klimakterischen Symptome finden konnten, also auch nicht für die uns hier interessierende depressive Verstimmung. Bei diesem und anderen, selteneren klimakterischen Symptomen wurden allfällige Unterschiede durch die kleine Zahl und die endokrine Inhomogenität verwischt. Ob die so

Tabelle 1: Longitudinalstudien mit Angaben zur Inzidenz der Symptome „depressive Störung“ und „Angstzustände“ im Klimakterium [2–9].

Studie	Odds Ratio (95%-CI)	n
1. Penn Ovarian Aging Study (2004)	2,89 (95%-CI: 1,29–6,45; $p = 0,01$)	n = 436
2. Penn Ovarian Aging Study (2006) [2, 3]	4,29 (95%-CI: 2,39–7,72; $p < 0,01$)	n = 436 Frauen, 35–47 Jahre, davon 231 ohne Depression, Vergleich mit Hormonwerten Höchste Korrelation mit menopausalem Übergang, Korrelation mit Abfall der Estrogene
3. Harvard Study of Moods and Cycles (2002)	1,77 (95%-CI: 1,22–2,57)	n = 976 Frauen
4. Harvard Study of Moods and Cycles (2006) [3, 4]	1,8 (95%-CI: 1,03–3,2)	460 Frauen ohne anamnestische Depressionen wurden nach einer Beobachtungszeit von 3 Jahren evaluiert
5. Study of Women Across the Nation (2007) [5]	1,71 (95%-CI: 1,27–2,30)	n = 302, späte Perimenopause
6. The Melbourne Women's Midlife Health Project (1999–2009) [6–9]		n = 438

ermittelten Resultate als für Deutschland repräsentativ bezeichnet werden dürfen, ist fraglich.

Leider wurden weder von Weidner et al. noch von Herrn Jörg Zittlau diese negativen Resultate mit bekannten und leicht zugänglichen anderen Publikationen zur gleichen Fragestellung verglichen und so auf ihre Plausibilität überprüft. Zur Häufigkeit der depressiven Verstimmung im Klimakterium stechen in der Weltliteratur vor allem 4 grosse longitudinale Studien hervor (Tab. 1), die übereinstimmend zu einem ganz anderen Ergebnis als die Dresdner Autoren kamen. Keine dieser Studien wird von Weidner et al. in der Originalarbeit oder von Herrn Zittlau in seiner Besprechung der Dresdner Arbeit zitiert.

Wie bei allen Longitudinalstudien wurden in diesen 4 soliden Arbeiten [2–9] die Studienteilnehmerinnen vor Beginn der zu untersuchenden Veränderung, dem Klimakterium, rekrutiert und danach über mehrere Jahre regelmässig zum Verlauf ihrer Symptome befragt. Mit dieser Verlaufsmethode können Veränderungen eines Symptoms bei den gleichen Frauen prospektiv erfasst und entsprechend dem Abstand von der Menopause (dem sog. Menopausenalter) und dem Funktionsgrad des Ovars unter identischen hormonellen Voraussetzungen verglichen werden. Wie wir gesehen haben, ist dies bei der „Stichprobenmethode“ nicht möglich. Longitudinale Studien erlauben daher eine sehr viel genauere Aussage zu den in einem bestimmten Abstand vor oder nach der Menopause neu auftretenden und dann wieder verschwindenden klimakterischen Symptomen. Insgesamt wurden in den 4 grossen Longitudinalstudien (Penn Ovarian Aging Study; Harvard Study of Mood and Cycles; Study of Women Across the Nation; Melbourne Women's Midlife Health Project) [2–9] 2139 Frauen entsprechend ihrem Menopausenalter jährlich nach ihren depressiven Symptomen befragt. Es stehen also 4 Verlaufsstudien bei zusammen > 2000 Frauen, deren Antworten nach ihrem Menopausenalter gruppiert und analysiert wurden, der Dresdner Stichprobenstudie bei im Mittel nur 16 Frauen pro Altersjahr ohne Bezug zum Menopausenalter gegenüber.

Die Wahrscheinlichkeit, im Klimakterium an einer Depression zu erkranken, war in allen Longitudinalstudien signifikant grösser als in der Prämenopause und führte nach der Korrektur für zusätzliche unabhängige Risikofaktoren zu einem um das 1,8–4,3-Fache statistisch signifikant erhöhten Risiko, im Kli-

makterium an depressiver Verstimmung zu leiden (Tab. 1). Zu diesen statistisch in allen 4 Studien korrekt berücksichtigten zusätzlichen Risikofaktoren gehören vor allem Körpergewicht, Rauchverhalten, Ehestand oder Partnerschaft, Ausbildung und Beschäftigungsgrad, Stresssituationen, ökonomische Engpässe, Schwierigkeiten in Ehe oder Partnerschaft, Probleme mit den Kindern, Weggang der Kinder, Fehlen eines sozialen Netzes und des sozialen Getragen-Seins, eigene Krankheit bzw. Krankheit oder Tod von nahestehenden Personen, positive Familienanamnese für Depression, frühere depressive Phasen und sexueller Missbrauch – alles Faktoren, die mit einer neu auftretenden depressiven Verstimmung korrelieren können. Die 4 hier zitierten und andere Studien zeigten auch, dass bei Frauen mit Hitzewallungen im Vergleich zu solchen ohne das Risiko für Depressionen und Angstzustände noch signifikant höher ansteigt. Schliesslich bestand in den Longitudinalstudien eine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen hormonellen Veränderungen, insbesondere dem Anstieg des Serum-FSH und der Abnahme der Estrogenspiegel und damit der Eierstockfunktion, und dem Auftreten von Depressionen. In der Dresdner Studie wurden keine Hormonbestimmungen durchgeführt.

Nach Abschluss des Klimakteriums sinkt das Risiko für depressive Verstimmungen nach allen Longitudinalstudien wieder signifikant ab, um später mit dem Senium wieder anzusteigen.

Somit weist die aus diesen Longitudinalstudien resultierende Evidenz übereinstimmend nach, dass das Risiko für depressive Verstimmungen im Klimakterium erhöht ist und mit den gemessenen hormonellen Veränderungen korreliert. Das Klimakterium muss deshalb heute im Gegensatz zur Meinung von Weidner et al. als unabhängiger Risikofaktor für depressive Störungen bei Frauen im mittleren Lebensalter anerkannt werden. In dieser Lebensphase besteht wegen der endokrinen Instabilität ein „Fenster der erhöhten Verletzlichkeit“ für depressive Störungen [10]. Dies führt bei entsprechend veranlagten oder durch Risikofaktoren vorbelasteten Frauen vermehrt zu depressiven Störungen und Angstsymptomen. Das gleiche gilt auch für andere endokrin instabile Lebensphasen wie Pubertät, Schwangerschaft oder Wochenbett, die alle von einem erhöhten Risiko für depressive Verstimmung begleitet sind. Schliesslich leiden zahlreiche Frauen bekanntermassen an zyklusabhängigen Verstimmungszuständen bis zur Suizi-

dalität. Mit dieser erhöhten Verletzlichkeit in endokrin labilen Lebens- und Zyklusphasen hängt neben anderen Faktoren auch die längst bekannte Tatsache zusammen, dass über die ganze Lebenszeit gesehen Frauen ein doppelt so hohes Risiko als Männer haben, an einer Depression zu erkranken. Geht eine instabile Lebensphase zu Ende, sinkt mit dem wiedererlangten hormonellen Gleichgewicht auch die Häufigkeit depressiver Störungen.

Das gleiche Prinzip der Überlegenheit einer longitudinalen Untersuchung über die Stichprobenmethodik gilt auch für andere Beschwerden, die mit den Wechseljahren auftreten. Für die klimakterischen urogenitalen Symptome wurde durch Longitudinalstudien nachgewiesen, dass sie in Abhängigkeit vom Menopausenalter als Folge des Estrogenmangels zunehmen. Während in der fertilen Phase vor Beginn des Klimakteriums 15 % der untersuchten Frauen eine symptomatische urogenitale Atrophie aufwiesen, stieg der Prozentsatz longitudinal gesehen 0–1 Jahr nach der Menopause auf 34 %, 2–3 Jahre danach auf 49 % und ≥ 4 Jahre nach der Menopause auf 59 % an [11]. Eine Untersuchung nach chronologischem Alter führt auch hier zu Fehlschlüssen, wie die Dresdner Studie zeigt.

Weidner et al. schliessen aus ihren Stichprobendaten fälschlicherweise, „dass lediglich die Hitzewallungen in der Lebensphase des Klimakteriums einen Peak aufweisen und damit als hormonell verursacht angenommen werden können. Alle ausser den Hitzewallungen in der mittels MRS erfragten Symptome müssen hinsichtlich der Kausalattribution anderen soziodemographischen und individuellen Einflussfaktoren zugeordnet werden. Die vorschnelle kausale Zuordnung des Klimakteriums mit häufig unkritischer Hormonsubstitution muss vor dem Hintergrund dieses Wissens infrage gestellt werden“. So einfach ist es nicht. Die implizite Aussage, es gebe keine spezifischen klimakterischen depressiven Störungen, muss angesichts der zitierten grossen Longitudinalstudien, die übereinstimmend zu einem gegenteiligen Resultat kamen, als irreführend bezeichnet werden. Die Autoren übersahen auch die zahlreichen klinischen Studien, die zeigen, dass in der menopausalen Übergangszeit und in der frühen Postmenopause (aber nicht mehr in der späteren Postmenopause) depressive Verstimmungs- und Angstzustände vor allem bei Frauen mit Wallungen durch Estrogene kausal und effizient behandelt werden können [10].

Unrichtig und für die betroffenen Frauen irreführend ist auch folgende Aussage von Herrn Zittlau in seiner Besprechung: „Eine grosse Studie von 2002 fand heraus, wie dramatisch die Nebenwirkungen der Hormone sein können. Die Einnahme der Ersatzhormone hatte bei den untersuchten Frauen das Risiko für Brustkrebs, Infarkte und Schlaganfälle um jeweils rund 30 Prozent erhöht.“ Er bezieht sich dabei auf die überholte Erstpublikation aus der „Women's Health Initiative“- (WHI) Studie aus dem Jahre 2002. Diese obige Behauptung darf spätestens seit den Folgepublikationen aus der WHI-Studie ab 2007 nicht mehr gemacht werden, auch wenn angefügt wird, dass dieses Statement von 2002 später relativiert worden sei. Was heisst relativiert? Die letzte Publikation zur WHI-Studie aus dem Jahre 2013 kam unter alleiniger Estrogeneinnahme nach einer kumulativen Beobachtungszeit von 13 Jahren für die Altersgruppe der klimakterischen Frauen zwischen 50 und 59 Jahren konkret zu folgenden definitiven Ergebnis-

sen (absolute Unterschiede an eingetretenen Erkrankungen im Vergleich zur Placebogruppe per 10.000 Frauenjahre) [12]:

– Koronare Herzkrankheit:	–11 Erkrankungen
– Herzinfarkt:	–11 Erkrankungen
– Brustkrebs:	–7 Erkrankungen
– Alle Karzinome:	–18 Erkrankungen
– Schlaganfall:	–1 Erkrankung
– Lungenembolie:	+1 Erkrankung
– Totale Sterblichkeit:	–12 Todesfälle

Diese Daten besagen, dass ausser Lungenembolien (1 Fall mehr unter Estrogenen) alle Erkrankungen in der Estrogengruppe im Vergleich zur Placebogruppe seltener auftraten. Eine Veränderung in der Häufigkeit der Ovarialkarzinome fand sich in der WHI-Studie, der bisher grössten prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie weltweit, keine. Nach der neuen Studie der Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer [13] kann für die Altersgruppe der 50–54-jährigen Frauen ein absolutes zusätzliches Risiko für ein Ovarialkarzinom von 0,55 Erkrankungen per 1000 Frauen pro 5 Jahre errechnet werden. Von der in der ersten WHI-Publikation von 2002 angegebenen Zunahme mehrerer schwerer Erkrankungen um 30 % bleibt also 2013 nichts übrig, wenn die neuen Verlaufsdaten altersgerecht analysiert werden. Eine prospektive, randomisierte dänische Studie kommt über kumulativ 16 Jahre auch unter einer Estrogen-Gestagen-Kombination zum gleichen Schluss [14]. Angenommen wird heute, dass Estrogene bei Therapiebeginn bereits bestehende, okkulte hormonabhängige Karzinome in ihrem Verlauf modulieren können, aber selbst nicht karzinogen sind. Schliesslich steigt (im Gegensatz zum erhöhten Risiko nach Tabletteneinnahme) bei transdormaler Estrogengabe (Pflaster, Gels) das Risiko für Thrombosen und Lungenembolien nicht an, wie Herr Zittlau hier korrekt festhält.

Es muss auch bedacht werden, dass die möglichen Alternativen zu einer Hormonbehandlung (im Beispiel depressiver Störungen die Gruppe der Psychopharmaka) ihrerseits nicht nebenwirkungsfrei sind: Alle Hypnotika und Tranquilizer besitzen altersunabhängig ein erhöhtes Erkrankungs- und Sterblichkeitsrisiko [15–17]. In einer grossen kanadischen longitudinalen Untersuchung bei 14.117 Personen unter Einnahme von Psychopharmaka war die Sterblichkeit nach Korrektur aller zusätzlichen Faktoren signifikant um das 1,3-Fache erhöht. Dieses erhöhte Risiko wird durch eine grosse englische Kohortenstudie (63 % Frauen) bestätigt. Das globale Mortalitätsrisiko unter Hypnotika und Tranquilizern scheint also bei klimakterischen Frauen zwischen 50 und 59 Jahren höher zu sein als die Sterblichkeit unter einer Estrogeneinnahme.

Zusammenfassend kann bestätigt werden, dass der klimakterische Estrogenabfall kausal zu zahlreichen Beschwerden führen kann, wie sie im Fragebogen MRS II nachgefragt werden. Dies schliesst aber keineswegs aus, dass dieselben Beschwerden nicht auch in anderen Altersgruppen und bei Männern gefunden werden und dass sie mit dem Alter zunehmen können, wie dies Weidner et al. zu Recht beschreiben [1]. Nur beruhen sie in diesen Fällen auf anderen Ursachen. Es ist auch unbestritten, dass gerade im Klimakterium zahlreiche psycho-soziale Faktoren (siehe oben) eine das Krankheitsbild mitbestimmende Rolle spielen, die bei einer ganzheitlichen Therapie berück-

sichtigt und u. U. verhaltens- oder psychotherapeutisch angegangen werden müssen.

Dennoch gilt heute, dass in allen Fällen, in denen ein Kausalzusammenhang zwischen klimakterischem Estrogenmangel und einem in dieser Lebensphase neu auftretenden Symptom besteht, eine Hormonbehandlung Sinn macht und klar indiziert sein kann. Die Hormongabe bleibt als einzige kausale Behandlung die wirksamste Therapie von mässigen bis starken klimakterischen Beschwerden, nicht nur von Hitzewallungen. Klimakterisch und somit durch den Estrogenabfall bedingte Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Gelenk- und Muskelschmerzen, vaginale Atrophie und Sexualstörungen, wie sie alle vom MRS II erfasst werden, können mit einer Estrogengabe kausal gelindert werden. Eine Hormontherapie kann im Klimakterium die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt verbessern. Vor dem 60. Lebensjahr, oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause, überwiegt bei individualisierter Anwendung der Nutzen über die Risiken. Jede Hormongabe darf erst nach genauer Anamnese (Zeit seit der Menopause, vorbestehende Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen inklusive hoher Blutdruck, Brusterkrankungen, Tumoren oder venöse Thrombosen sowie allfällige andere persönliche und familiäre Risikofaktoren), nach einer klinischen Untersuchung und nach einer konkret auf jede Patientin zugeschnittenen Information unter Berücksichtigung der persönlichen Nutzen-Risiko-Bilanz begonnen werden. Die Indikation zur Hormongabe ist auch im Vergleich zu möglichen therapeutischen Alternativen regelmässig zu überprüfen. Eine Estrogengabe soll nicht länger angewendet werden als indiziert, doch besteht bei gegebener Indikation keine starre obere Begrenzung der Behandlungsdauer.

Die Zeit der 1990er-Jahre, in der Hormone nach der Menopause praktisch allen Frauen empfohlen und verschrieben wurden, ist definitiv vorbei.

Literatur:

1. Weidner K, Richter J, Bittner A, et al. Klimakterische Beschwerden über die Lebensspanne? Ergebnisse einer repräsentativen Umfrage in der deutschen Allgemeinbevölkerung. *Psychother Psych Med* 2012; 62: 266–75.
2. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 62–70.
3. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375–82.
4. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385–90.
5. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007; 103: 267–72.
6. Dennerstein L, Lebert P, Burger H, et al. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 685–91.
7. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 351–8.
8. Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, et al. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004; 11: 563–8.
9. Ryan J, Burger HG, Szoek C, et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 509–17.
10. Birkhäuser M. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas* 2002; 41 (Suppl 1): S3–S8.
11. Versi E, Harvey MA, Cardozo L, et al. Urogenital prolapse and atrophy at menopause: a prevalence study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 107–10.
12. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68.
13. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015; 385: 1835–42.
14. Schierbeck LL, Rejmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
15. Belleville G. Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 558–67.
16. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e000850.
17. Glass J, Lancot KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005; 331: 1169.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser
CH-4052 Basel, Gartenstrasse 67
E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

Weltkongresse 2015



Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

www.weltkongresse.ch

10. September 2015, ab 14 Uhr, Stadttheater in Olten

Fortbildung mit 4 SGGG Credits

*Save the
date 2015*

Prof. Dr. Michael von Wolff und PD Dr. Petra Stute
Inselspital Bern, Universitäts-Frauenklinik,
Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin



Z: 1 Filmtablette enthält: 20 mg Trockenextrakt aus Mönchspfeffer, Droge-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:** 1x1 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. **VF:** Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn. Ausführliche Angaben entnehmen Sie dem Arzneimittel-Kompandium der Schweiz¹, Kassenzulässig. ¹ Berger 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 Schellenberg K. et al; Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomized, 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