

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die Schwangerschaft von Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1

A. Ribitsch, V. Reithofer, J. Mader, G. Treiber

RUBRIKEN

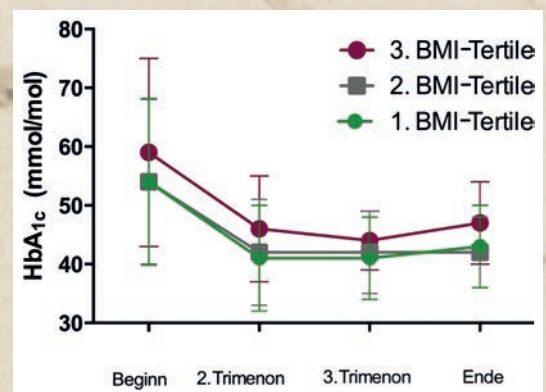
Mitteilungen

News-Screen

Die Mädchensprechstunde

Menopause heute und morgen

Fallbericht



www.kup.at/gynaekologie

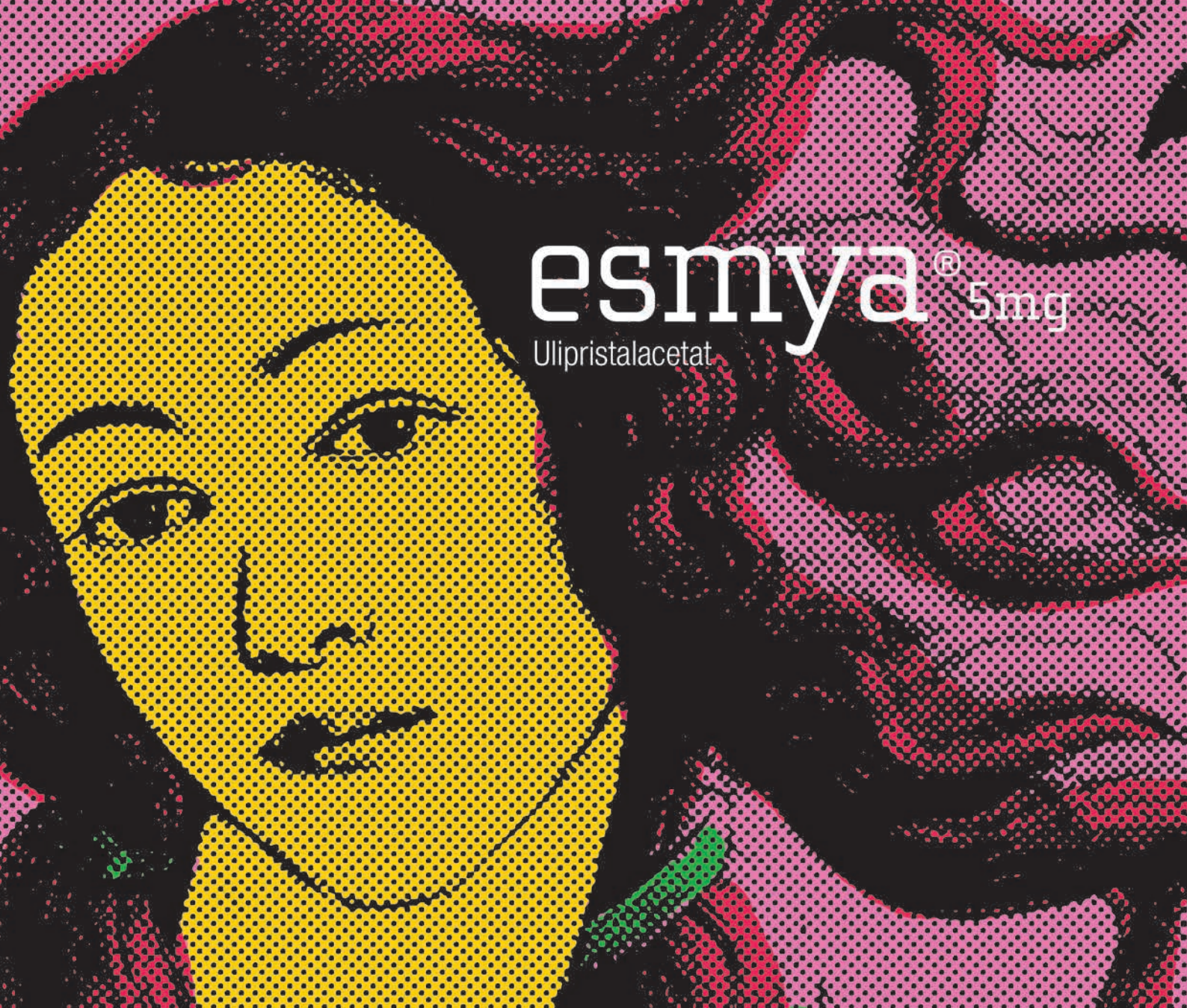
Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausen-Gesellschaft

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

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



GEDEON RICHTER



Editorial	4
P. Stute	
Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die Schwangerschaft von Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1	6
A. Ribitsch, V. Reithofer, J. Mader, G. Treiber	
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG	10
News-Screen: Assistierte Reproduktion – K. Walch	11
News-Screen: Menopause – P. Frigo	13
Die Mädchensprechstunde	
Kontrazeption Teil III – Depotgestagene: Stäbchen und Dreimonatsspritze – A. Tramontana	16
Menopause heute und morgen	
Das Phytaminprinzip – Phytamine für die Frau – J.-D. Fauteck, I. Kusztrich	20
Fallbericht: Präoperativer Einsatz von Esmya® zur Behandlung einer schweren sekundären Anämie beim Uterus myomatosus	22
T. Römer	
Impressum	19
Titelbild: Aus: A. Ribitsch, V. Reithofer, J. Mader, G. Treiber, Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die Schwangerschaft von Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1: HbA_{1c} in mmol/mol der BMI-Tertilen im Schwangerschaftsverlauf (n = 60): 1. Tertile: Beginn 55 ± 14, 2. Trimenon 41 ± 7, 3. Trimenon 42 ± 7, Schwangerschaftsende 43 ± 7; 2. Tertile: Beginn 54 ± 14, 2. Trimenon 42 ± 9, 3. Trimenon 41 ± 7, Schwangerschaftsende 43 ± 6; 3. Tertile: Beginn 59 ± 16, 2. Trimenon 46 ± 9, 3. Trimenon 44 ± 5, Schwangerschaftsende 47 ± 7, S. 8, Abb. 1.	

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

Herausgeber:

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

Redaktion:

A. Tramontana

Editorial Board

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

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

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

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

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Das Thema Diabetes mellitus gewinnt aufgrund der pandemischen Ausbreitung der Adipositas zunehmend an Bedeutung – und das nicht nur in der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, sondern auch in der Geburtshilfe. In ihrer aktuellen Studie an schwangeren Typ-I-Diabetikerinnen gehen die Kollegen **Ribitsch et al.** der Frage nach, inwiefern das Ausgangsgewicht bei Schwangerschaftseintritt Konsequenzen für Mutter und Kind hat. Aber lesen Sie selbst!

Das 2. Halbjahr 2015 beginnt und ich möchte die Gelegenheit nutzen, in eigener Sache auf einige Veranstaltungen hinzuweisen. So findet am 10.09.2015 in Olten zum 4. Mal die Fortbildung „Weltkongresse“ statt (www.weltkongresse.ch), die in erweiterter Form (inkl. Gynäkologie, Onkologie und Geburtshilfe) am 27.11.2015 in Frankfurt unter dem Titel „Kongress-Highlights“ gelauncht wird (www.kongresshighlights.de). Und dazwischen, nicht zu vergessen, die Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft, ebenfalls in Frankfurt von 13.–14.11.2015. Sie sind zu allem herzlich eingeladen!

Wie immer wünsche ich Ihnen eine spannende Lektüre, einen guten Start in den Arbeitsalltag nach dem Sommerurlaub und vielleicht bis auf ein Treffen in der Schweiz oder in Deutschland!

Ihre
Petra Stute

Editorial

Chère consœur,
Cher confrère,

En raison de l'augmentation pandémique de l'obésité, le thème du diabète devient de plus en plus important non seulement en endocrinologie et en médecine de la reproduction, mais aussi en obstétrique. Dans leur étude actuelle auprès de femmes diabétiques de type 1, **Ribitsch et al.** examinent dans quelle mesure le poids initial en début de grossesse peut avoir des conséquences pour la mère et l'enfant. Mais lisez vous-même!

Le 2^e semestre 2015 commence et je profite de l'occasion pour vous signaler quelques manifestations dans mon propre domaine. La 4^e formation continue «Weltkongresse» aura lieu le 10.09.2015 à Olten (www.weltkongresse.ch) et sera proposée sous une forme élargie (y compris gynécologie, oncologie et obstétrique) le 27.11.2015 à Francfort sous le titre «Kongress-Highlights» (www.kongresshighlights.de). Entre ces deux manifestations et à ne pas perdre de vue, il y aura le congrès annuel de la Deutsche Menopause Gesellschaft du 13 au 14.11.2015, également à Francfort. Vous êtes cordialement invités à toutes ces manifestations!

Vous souhaitant comme toujours une excellente lecture et espérant que vous aurez eu un bon retour au travail après les vacances d'été, je me réjouis de peut-être vous rencontrer dans le cadre d'une réunion en Suisse ou en Allemagne.

Bien à vous,
Petra Stute



Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die Schwangerschaft von Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1

A. Ribitsch, V. Reithofer, J. Mader, G. Treiber

Kurzfassung: Hintergrund: Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (DM 1) sind zunehmend auch übergewichtig oder adipös, davon sind vor allem jüngere Frauen betroffen. Die Kombination von DM 1 und erhöhtem BMI wirkt sich aufgrund der zusätzlichen Insulinresistenz zum absoluten Insulinmangel negativ auf die Stoffwechselkontrolle aus. Die Blutzuckereinstellung vor und während einer Schwangerschaft von Patientinnen mit DM 1 und Adipositas wird dadurch zusätzlich erschwert und ist wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko für maternale und fetale Komplikationen verbunden. Ziel dieser Arbeit war es, den Anteil und den Einfluss von Übergewicht und Adipositas bei Frauen mit DM 1 in der Schwangerschaft zu evaluieren.

Material und Methoden: Es wurden 70 Schwangerschaften mit DM 1, welche in der Diabetesambulanz eines tertiären Krankenhauses zwischen 2006 und 2014 vorstellig wurden, erfasst und bezüglich maternaler und fetaler Charakteristika sowie Schwangerschafts-Outcomes anhand von BMI-Tertilen analysiert.

Ergebnisse: 54 % der Frauen (Alter: 32 ± 6 Jahre; Diabeteslaufdauer: 17 ± 9 Jahre) hatten zu Beginn der Schwangerschaft bereits einen $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Die Rate von präexistenten diabetischen Spätkomplikationen sowie arterieller Hypertonie war höher, Diabeteslaufdauer und Alter waren jedoch vergleichbar zu Frauen mit normalem BMI. Keine Unterschiede zeigten sich zwischen den BMI-Tertilen für fetale und maternale Komplikationen.

Schlussfolgerung: Übergewicht und Adipositas stellen aufgrund des erhöhten Anteils an Spätkomplikationen und präexistenter Hypertonie verbunden mit dem negativen Einfluss auf die Stoffwechsellaage zusätzliche Risikofaktoren für die Schwangerschaft von Patientinnen mit DM 1 dar. In der Betreuung von Patientinnen mit DM 1 und Kinderwunsch ist im Vorfeld auf gewichtsreduzierende Maßnahmen in der präkonzeptionellen Beratung ein Fokus zu legen.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus Typ 1, Schwangerschaft, Adipositas, BMI, maternale Komplikationen, fetale Komplikationen

Résumé: Influence de l'excès de poids et de l'obésité sur la grossesse chez les patientes diabétiques de type 1. Contexte:

Les patients diabétiques de type 1 (DT1) sont aussi de plus en plus souvent en surpoids ou obèses. Ce phénomène concerne surtout les jeunes femmes. Dans le cadre d'un DT1, un IMC accru influence négativement le contrôle du métabolisme à cause de l'insulinorésistance venant s'ajouter au manque absolu d'insuline. Le maintien de l'équilibre glycémique pendant la grossesse est particulièrement difficile chez les patientes DT1 obèses et cette constellation est probablement associée à un risque accru de complications chez la mère et chez l'enfant à naître. Ce travail avait pour objectif d'évaluer la fréquence et l'influence de l'obésité chez les femmes DT1 pendant la grossesse.

Matériel et méthodes: Les grossesses de 70 femmes enceintes DT1 qui s'étaient présentées à la policlinique de diabétologie d'un centre de soins tertiaires entre 2006 et 2014 ont été documentées et analysées quant aux caractéristiques maternelles et fœtales et à l'issue de la grossesse en fonction des tertiles d'IMC.

Résultats: 54 % des femmes (âge: 32 ± 6 ans; durée du diabète: 17 ± 9 ans) avaient déjà un $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ au début de la grossesse. Leurs incidences d'hypertension artérielle et de complications tardives du diabète étaient plus élevées que chez les femmes ayant un IMC normal, tandis que la durée du diabète et l'âge étaient similaires dans les deux groupes. Aucune différence concernant les complications fœtales ou maternelles n'est apparue entre les tertiles d'IMC.

Conclusion: Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque supplémentaires pendant la grossesse chez les patientes DT1 parce qu'ils sont associés à un taux accru de complications tardives et d'hypertension préexistante et ont une influence négative sur la situation métabolique. Dans la prise en charge des patientes DT1 qui souhaitent avoir un enfant, il est donc indiqué d'aborder la question d'une stratégie de perte de poids dans le cadre des consultations préconceptionnelles. **J Gynäkol Endokrinol 2015 (Schweiz); 18 (3): 6–9.**

Mots clés: diabète de type 1, IMC, complications maternelles, complications fœtales

■ Einleitung

Ein präexistenter Diabetes mellitus Typ 1 (DM 1) mit absoluter Insulinpflichtigkeit stellt eine besondere Herausforderung für das Management dieser Patientinnen in der Schwangerschaft dar. Sowohl Betreuer als auch Patientin sind mit der gewünschten normnahen Blutzucker- (BZ) Einstellung, dem damit verbundenen Hypoglykämierisiko sowie teilweise schwer zu vermeidenden hyperglykämischen BZ-Werten gefordert. Durch eine normnahe BZ-Einstellung soll das Risiko für Komplikationen während der Schwangerschaft sowie peri- und postpartal reduziert bzw. deren Auftreten verhindert werden.

In Beobachtungsstudien zeigte sich, dass es bei Frauen mit DM 1 in der Schwangerschaft zu vermehrten maternalen und fetalen Komplikationen kommt [1–5]. Einerseits haben schwangere Frauen mit DM 1 durch die Intensivierung der Insulintherapie und die herabgesetzte Hypoglykämiewahrnehmung ein erhöhtes Risiko, schwere Hypoglykämien mit Gefahr eines Krampfanfalles, Bewusstseinsverlustes und im schlimmsten Fall eines „Dead-in-bed“-Syndroms zu erleiden [6], andererseits zeigt sich in der 2. Schwangerschaftshälfte durch den physiologischen Anstieg der Insulinresistenz ein erhöhtes Risiko für Ketoazidosen, was wiederum mit einem erhöhten fetalen Risiko verbunden ist [2, 7]. Vorbestehende diabetische Spätkomplikationen wie diabetische Retinopathie und Nephropathie können während der Schwangerschaft erstmals evident werden oder bei Vorbestehen eine Progredienz zeigen. Das Vorliegen einer fortgeschrittenen Nephropathie ist mit hohen fetalen und neonatalen Schwangerschaftsrisiken wie einer erhöhten Frühgeburtenrate, Wachstumsretardierungen, intrauterinem Fruchttod und erhöhter perinataler/neonataler Mortalität assoziiert [4, 8–10]. Das Risiko, eine Gestationshypertonie oder eine Präeklampsie zu entwickeln, liegt

Eingelangt am 1. April 2015; angenommen am 5. April 2015

Aus der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. PD Dr. Gerlies Treiber, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: gerlies.treiber@medunigraz.at

bei Frauen mit DM 1 im Vergleich zu stoffwechselgesunden Frauen mit einer Inzidenz von 20–45 % deutlich höher. Bei Patientinnen mit einer vorbestehenden Hypertonie besteht darüber hinaus die Gefahr einer Pfofeklampsie, welche die Prognose für Mutter und Kind verschlechtert [4, 9–12]. Frauen mit DM 1 haben ein erhöhtes Risiko für frühe Spontanaborte sowie kongenitale Fehlbildungen. Beides zeigt eine deutliche Korrelation mit der Qualität der präkonzeptionellen sowie der initialen Stoffwechseleinstellung während des 1. Trimenons [1, 13].

Der präkonzeptionelle HbA_{1c} beeinflusst zudem das Risiko für intrauterinen oder neonatalen Tod [14]. Mit erhöhten Blutzuckerwerten der Mutter in der Spätschwangerschaft erhöht sich das Risiko einer diabetogenen Makrosomie sowie von postpartalen fetalen Hypoglykämien, aber auch Wachstumsrestriktionen des Fetus können die Folge sein [15].

Das Risiko von Komplikationen scheint bei zusätzlichem Übergewicht oder einer Adipositas, aber auch bei exzessiver Gewichtszunahme der Frau während der Schwangerschaft, erhöht zu sein. Erhöhtes Geburtsgewicht der Neugeborenen und auch erhöhte Sectio-Raten wurden beschrieben [16–18]. Auch langfristige Veränderungen im weiteren Leben des Nachwuchses übergewichtiger Mütter mit Typ-1-Diabetes sind nicht auszuschließen. Es scheint zusätzlich und unabhängig von der Qualität der diabetischen Stoffwechsellaage eine Umprogrammierung des fetalen Metabolismus stattzufinden, welche langfristig zu einer erhöhten Neigung führt, an Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 oder aber auch DM 1 zu erkranken [19]. Die genauen dahinterliegenden Mechanismen sind noch unbekannt. In der aktuellen Literatur gibt es noch wenige Daten bezüglich Auswirkungen von Adipositas in der Schwangerschaft auf Mütter mit präexistentem DM 1 und deren Kinder.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Rate an Übergewicht und Adipositas bei schwangeren Patientinnen mit DM 1 zu ermitteln und damit verbundene mögliche Komplikationen in der Schwangerschaft zu evaluieren.

■ Methoden

Nach positivem Ethikbescheid der verantwortlichen Ethikkommission erfolgte eine retrospektive Datenerhebung aller Einlingsschwangerschaften von Patientinnen mit DM 1, welche zwischen 2006 und 2014 in der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz vorstellig wurden.

Erhoben wurden die maternalen Charakteristika sowie Angaben zur Diabeteserkrankung, initiale Stoffwechseleinstellung und Body-Mass-Index (BMI) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Entsprechend den geltenden WHO-Empfehlungen wurden ein BMI von 18,5–24,9 kg/m² als normalgewichtig, 25–29,9 kg/m² als übergewichtig und ein BMI $\geq$ 30 kg/m² als adipös gewertet [20]. Während der Schwangerschaft wurden Daten zur Gewichtszunahme, HbA_{1c} -Verlauf, Auftreten von schweren Hypoglykämien (Notwendigkeit von Fremdhilfe unabhängig vom gemessenen BZ-Wert) sowie weitere maternale Schwangerschaftskomplikationen wie Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie, Eklampsie und Blutungskomplikationen er-

fasst. Geburtsspezifische Daten aller Lebendgeburten wurden wie folgt erhoben: Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsart, Geburtsgewicht absolut und auch in Relation zum Geburtsalter sowie fetale Komplikationen. Das Geburtsgewicht in Relation zum Geburtsalter wurde anhand der errechneten Perzentilen innerhalb der 10.–90. Perzentile als „appropriate for gestational age“ (AGA), < 10. als „small for gestational age“ (SGA) und > 90. als „large for gestational age“ (LGA) definiert. Eine Frühgeburt wurde als Geburt vor der 37. SSW (36+6) definiert. Als fetale Komplikationen wurden Fehlbildungen, neonatale Hypoglykämien, Neugeborenen-ikterus, fetale Infektionen sowie Adaptionstörungen oder Atemnotsyndrom erfasst. Die erhobenen Daten wurden anhand der BMI-Tertilen der Mütter analysiert. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS 22. Nach Überprüfung auf Normalverteilung wurden, wo angebracht, ANOVA oder Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angewendet.

■ Ergebnisse

70 Einlingsschwangerschaften von Patientinnen mit DM 1 wurden erhoben. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 32 ± 6 Jahre (19–43 Jahre) mit einer durchschnittlichen Diabeteslaufdauer von 17 ± 9 Jahren (1–36 Jahre). Die Erstvorstellung in unserer Ambulanz fand durchschnittlich in der $10. \pm 5$ Schwangerschaftswoche statt. Der mittlere HbA_{1c} zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lag bei 55 ± 14 mmol/mol (26–90 mmol/mol). 46 % ($n = 32$) aller Patientinnen präsentierten sich mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m², 45 % ($n = 31$) lagen in einem BMI-Bereich zwischen 25 und 29,9 kg/m² und 10 % ($n = 7$) zeigten einen BMI $\geq$ 30 kg/m². 40 % ($n = 28$) aller Patientinnen hatten präexistente diabetische Spätkomplikationen, dabei handelte es sich um diabetische Retinopathien und Nephropathien.

16 % ($n = 10$) der Patientinnen erlitten einen Frühabort ($n = 7$) oder intrauterinen Fruchttod (IUFT; $n = 3$), die 60 Lebendgeburten wurden anhand der BMI-Tertilen ausgewertet. Schwangerschaften, die zu Abort oder IUFT führten, zeigten keinen signifikant höheren Anteil an erhöhtem BMI, diabetischen Spätkomplikationen oder arterieller Hypertonie als die Gruppe der Lebendgeburten. Jedoch war der initiale HbA_{1c} tendenziell höher (61 ± 21 vs. 55 ± 13 mmol/mol).

In der Gruppe der Lebendgeburten zeigte sich bei den maternalen Charakteristika Alter und Diabeteslaufdauer kein Unterschied zwischen den BMI-Tertilen. 38 % dieser Patientinnen verwendeten eine Insulinpumpentherapie, wobei der Anteil in der höchsten BMI-Tertile am größten ($p = 0,048$) war (60 %, $n = 12$) war. Der Anteil an präexistenten Diabeteskomplikationen (50 %, $n = 10$) und arterieller Hypertonie (45 %, $n = 9$) war ebenso in der höchsten BMI-Tertile am größten (Tab. 1). Der initiale HbA_{1c} , der HbA_{1c} -Verlauf (Abb. 1) sowie die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (15 ± 5 vs. 12 ± 6 vs. 12 ± 5 kg) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den BMI-Tertilen.

Bei 45 % ($n = 27$) der Schwangerschaften zeigte sich zumindest eine fetale Komplikation und in 29 % ($n = 17$) kam es zu

Tabelle 1: Fetales und maternales Outcome in % bezogen auf den Anteil innerhalb der Tertilen. Fetale Komplikationen: Adaptation/Atemnotsyndrom, kongenitale Fehlbildungen, neonatale Hyperbilirubinämie, NICU-Aufenthalt, Infektionen und neonatale Hypoglykämie. Maternale Komplikationen beinhalten Gestosen (Prä-, Eklampsie), Infektionen, Gestationshypertonie, schwere Hypoglykämien und Blutungen.

Fetales und maternales Outcome der Lebendgeburten (n = 60)				
	1. Tertile	2. Tertile	3. Tertile	p-Wert
Alle maternalen Komplikationen	40 % (n = 8)	32 % (n = 6)	40 % (n = 8)	n.s.
Alle fetalen Komplikationen	50 % (n = 10)	45 % (n = 9)	50 % (n = 10)	n.s.
Schwere maternale Hypoglykämie	26 % (n = 5)	10 % (n = 2)	25 % (n = 5)	n.s.
Sectio	65 % (n = 13)	55 % (n = 11)	75 % (n = 15)	n.s.

Tabelle 2: Fetale Charakteristika nach Tertilen: Anteil Frühgeburten, Reifealter, Perzentilen zum Geburtszeitpunkt, Geburtsgewicht der Termingeburten innerhalb der Tertilen.

Fetale Charakteristika (n = 60)				
	1. Tertile (n = 20)	2. Tertile (n = 20)	3. Tertile (n = 20)	p-Wert
Frühgeburt	25 % (n = 5)	11 % (n = 2)	20 % (n = 4)	n.s.
Perzentile %	64 ± 28	56 ± 28	74 ± 27	n.s.
SGA	0 %	11 % (n = 2)	0 %	n.s.
LGA	25 % (n = 5)	5 % (n = 1)	25 % (n = 5)	n.s.
Geburtsgewicht Termingeburten [Gramm]	3411 ± 332	3369 ± 500	3691 ± 429	0,082

mindestens einer maternalen Komplikation. Es gab jedoch keine statistischen Unterschiede in maternalen oder fetalen Komplikationen zwischen den einzelnen BMI-Tertilen (Tab. 1). Die Sectio-Rate betrug 65 % (n = 39) für alle Schwangerschaften mit Lebendgeburten, wobei es bei 19 % (n = 11) zur Frühgeburt kam. 19 % (n = 11) der Neugeborenen waren LGA und 3 % (n = 2) SGA, ohne signifikante Unterschiede zwischen den BMI-Tertilen. In der höchsten BMI-Tertile zeigte sich ein signifikant höheres Geburtsgewicht bei den Termingeburten (Tab. 2).

Diskussion

Ziel unserer Untersuchung war es, die Prävalenz an BMI-bezogenen Outcome-Daten in unserer Kohorte von schwangeren Patientinnen mit DM 1 zu erheben. Bereits 45 % der Patientinnen waren zu Beginn der Schwangerschaften übergewichtig (BMI: 25–29,9 kg/m²) und 10 % zeigten einen BMI im Bereich von Adipositas (≥ 30 kg/m²). Dies entspricht dem allge-

meinen Trend der Gewichtszunahme bei jüngeren Patientinnen mit DM 1; vor allem Mädchen in der hormonell aktiven Phase der Pubertät nehmen signifikant mehr an Körpergewicht zu im Vergleich zu gleichaltrigen Knaben [21]. Dabei gelten die Insulindosis sowie die Anzahl der Insulininjektionen als Prädiktoren für eine erhöhte Gewichtszunahme. Eine Intensivierung der Insulintherapie zur Optimierung der BZ-Werte präkonzeptionell ist ebenso mit Insulindosiserhöhung verbunden wie die Umstellung auf eine Insulinpumpentherapie. Den größten Anteil an Insulinpumpenträgerinnen beobachteten wir in unserer untersuchten Population in der höchsten BMI-Tertile, was auf eine mögliche vermehrte Gewichtszunahme unter dieser Therapieform hinweist, obwohl eine kürzlich publizierte Studie keine vermehrte Gewichtszunahme unter Insulinpumpentherapie in der Schwangerschaft mit DM 1 berichtet [22].

Unabhängig von der Insulintherapieart und dem initialen Körpergewicht zeigte sich bei unseren Patientinnen mit DM 1 initial ein erhöhter HbA_{1c}, welcher sich im Schwangerschaftsverlauf deutlich absenkte. Trotz des Angebots einer präkonzeptionellen Beratung hat mehr als die Hälfte unserer Patientinnen diese nicht in Anspruch genommen, was auch wiederum internationalen Daten entspricht [23, 24]. Die Planung einer Schwangerschaft sowie die präkonzeptionelle Optimierung der BZ-Werte werden laut internationalen Leitlinien allen Frauen mit DM 1 dringend empfohlen [25].

Die durchschnittliche Diabeteslaufdauer unserer Patientinnen betrug 17 ± 9 Jahre und unterschied sich nicht zwischen den BMI-Tertilen. Dementsprechend gab es bereits präexistente diabetische Spätkomplikationen und arterielle Hypertonie, dessen Anteile wiederum in der höchsten BMI-Gruppe am größten waren, was auf einen möglichen Einfluss des erhöhten Körpergewichts hinweisen könnte. Hier zeigen aktuelle Studien, dass sowohl eine präexistente Hypertonie als auch eine präexistente Albuminurie mit einer erhöhten Rate an Frühgeburten einhergehen und dass mit einer Verschlechterung einer diabetischen Nephropathie zu rechnen ist [4, 8, 26]. Auch um-

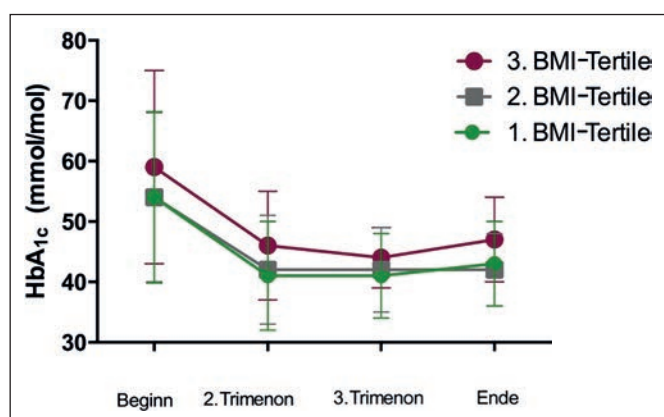


Abbildung 1: HbA_{1c} in mmol/mol der BMI-Tertilen im Schwangerschaftsverlauf (n = 60): 1. Tertile: Beginn 55 ± 14, 2. Trimenon 41 ± 7, 3. Trimenon 42 ± 7, Schwangerschaftsende 43 ± 7; 2. Tertile: Beginn 54 ± 14, 2. Trimenon 42 ± 9, 3. Trimenon 41 ± 7, Schwangerschaftsende 43 ± 6; 3. Tertile: Beginn 59 ± 16, 2. Trimenon 46 ± 9, 3. Trimenon 44 ± 5, Schwangerschaftsende 47 ± 7.

gekehrt scheint eine Präeklampsie oder Eklampsie im Rahmen der Schwangerschaft im späteren Leben einer Frau mit DM 1 mit einem höheren Risiko für eine diabetische Retinopathie einherzugehen [27].

Der physiologische Anstieg der Insulinresistenz ab der 2. Schwangerschaftshälfte sowie die zusätzliche Insulinresistenz im Rahmen des Übergewichtes erschweren die BZ-Einstellung am Ende der Schwangerschaft. In unserer Kohorte kam es am Ende der Schwangerschaft in der höchsten BMI-Tertile tendenziell zum Anstieg des HbA_{1c}, was wiederum das größere Geburtsgewicht in dieser Gruppe erklären könnte. Ein weiterer Punkt diesbezüglich ist, dass sich die beobachtete Gewichtszunahme nicht zwischen den BMI-Tertilen unterschied, obwohl laut Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM) übergewichtige sowie adipöse Frauen während der Schwangerschaft weniger Gewicht zunehmen sollten als normalgewichtige Frauen.

Die beobachteten Raten an maternalen und fetalen Komplikationen sind im internationalen Vergleich ähnlich [28]. Unsere Daten zeigen keinen Unterschied für maternale oder fetale Komplikationen zwischen den BMI-Tertilen. Jedoch kann basierend auf unseren Daten ein möglicher Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die Komplikationsrate von Schwangerschaften mit DM 1 nicht ausgeschlossen werden, da die geringe Fallzahl an adipösen Frauen limitierend ist.

Relevanz für die Praxis

Ein erhöhter BMI in der Schwangerschaft scheint alleine nicht mit einer erhöhten Rate von fetalen und maternalen Komplikationen in unserer kleinen Kohorte assoziiert zu sein. Jedoch zeigt sich eine erhöhte Rate von präexistierenden diabetischen Spätkomplikationen, was wiederum mit erhöhtem Risiko für schwangerschaftsassozierte Komplikationen einhergeht. Darüber hinaus ist mit steigendem Körpergewicht mit einem erschwerten Erreichen der diabetischen Stoffwechselziele zu rechnen. In Anbetracht der steigenden Inzidenz übergewichtiger Patientinnen mit DM 1 sollte somit ein besonderes Augenmerk auf das Gewichtsmanagement in der präkonzeptionellen Beratung und in der Betreuung schwangerer Typ-1-Diabetikerinnen gelegt werden.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 137–40.
2. Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pr Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 77–90.
3. Holman N, Bell R, Murphy H, et al. Women with pre-gestational diabetes have a higher risk of stillbirth at all gestations after 32 weeks. *Diabet Med* 2014; 13: 1129–32.
4. Jensen D, Damm P, Ovesen P, et al. Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 90–4.
5. Fong A, Serra A, Herrero T, et al. Pre-gestational versus gestational diabetes: a population based study on clinical and demographic

differences. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 29–34.

6. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29: 558–66.

7. Mathiesen JM, Secher AL, Ringholm L, et al. Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 724–8.

8. Piccoli GB, Tavassoli E, Melluzza C, et al. Severe diabetic nephropathy in type 1 diabetes and pregnancy – a case series. *Rev Diabet Stud* 2013; 10: 68–78.

9. Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, et al. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 2771–8.

10. Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER. Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy: effect of intensified antihypertensive therapy? *Diabetes Care* 2009; 32: 38–44.

11. Leinonen PJ, Hilesmaa VK, Kaaja RJ, et al. Maternal mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1501–2.

12. Cundy T, Slee F, Gamble G, et al. Hypertensive disorders of pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 482–9.

13. Jovanovic L, Knopp RH, Klim H, et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1113–7.

14. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, et al. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia* 2014; 57: 285–94.

15. Zisser HC, Biersmith MA, Jovanovic LB, et al. Fetal risk assessment in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1368–73.

16. Durie DE, Thornburg LL, Glantz JC. Effect of second-trimester and third-trimester rate of gestational weight gain on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 569–75.

17. Marshall NE, Guild C, Cheng YW, et al. The effect of maternal body mass index on perinatal outcomes in women with diabetes. *Am J Perinatol* 2014; 31: 249–56.

18. Scifres CM, Feghali MN, Althouse AD, et al. Effect of excess gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1295–302.

19. Barbour LA. Changing perspectives in pre-existing diabetes and obesity in pregnancy: maternal and infant short- and long-term outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 9: 738–43.

20. Bailey KV, Ferro-Luzzi A. Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 673–80.

21. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. DPV-Wiss Study Group and German BMBF Competence Networks Diabetes mellitus and Obesity. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child* 2014; 99: 738–43.

22. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinka JA, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA_{1c} without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 681–9.

23. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, et al. Effectiveness of a regional pre-pregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care* 2010; 33: 2514–20.

24. Jensen D, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetes Care* 2004; 27: 2819–23.

25. Kleinwechter AH, Bührer C, Kainer F, et al. Diabetes und Schwangerschaft. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. S3-Leitlinie 057/023: aktueller Stand 12/2014.

26. Klemetti MM, Laiuuri H, Tikkanen M, et al. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988–2011. *Diabetologia* 2015; 58: 678–86.

27. Gordin D, Hilesmaa V, Fagerudd J, et al. Pre-eclampsia but not pregnancy-induced hypertension is a risk factor for diabetic nephropathy in type 1 diabetic women. *Diabetologia* 2007; 50: 516–22.

28. Tennant PW, Bilous RW, Prathanan S, et al. Risk and recurrence of serious adverse outcomes in the first and second pregnancies of women with preexisting diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 610–9.

Ass.-Prof. PD Dr. med. Gerlies Treiber

1995–2002 Studium der Humanmedizin in Graz. 2002 Start Ausbildung Innere Medizin. 2004–2006 Forschungsaufenthalt an der Abteilung für Endokrinologie, Diabetes, Stoffwechsel und Ernährung, Mayo Clinic, Rochester MN, USA. 2007 Aufbau und Leitung Spezialambulanz Diabetes und Schwangerschaft. 2011 Abschluss Facharztausbildung und Habilitation Innere Medizin. Seit 2012 Assistenzprofessorin an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz.





Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Zur 20-Jahrfeier der SMG gab es dieses Jahr in Lugano gleich zwei Neuerungen: Unser diesjähriges Hauptthema „Blutungsstörungen und Myome“ führten wir erstmals gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Endoskopie durch und hatten dadurch die Gelegenheit, die therapeutischen Herangehensweisen von unterschiedlichen Seiten zu beleuchten und zu diskutieren.

Ein Highlight des Kongresses war der am Donnerstag durchgeführte Lauf am See, der nach den vielen geistigen Anstrengungen zum notwendigen körperlichen Ausgleich verhalf und für immens gute Stimmung sorgte. Wir danken allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern für den grossen Sportsgeist und die gute Laune. Alle wurden im Ziel mit einer feinen Tessiner Spezialität belohnt. Mein spezieller Dank gilt Anna Raggi und Sabine Steimann für die Organisation (die sich als weit komplizierter als gedacht herausgestellt hatte) und allen Unterstützenden. Vielleicht ist diese sportliche Einlage eine Anregung für zukünftige Kongresse?



Mit kollegialen Grüßen,

Katharina Schiessl

Präsidentin der Schweizerischen Menopausengesellschaft

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

News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ Identification and Replication of Prediction Models for Ovulation, Pregnancy and Live Birth in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome

Kuang H, et al. Hum Reprod 2015; 30: 2222–33.

Abstract

Study Question: Can we build and validate predictive models for ovulation and pregnancy outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS)? **Summary Answer:** We were able to develop and validate a predictive model for pregnancy outcomes in women with PCOS using simple clinical and biochemical criteria particularly duration of attempting conception, which was the most consistent predictor among all considered factors for pregnancy outcomes. **What Is Known Already:** Predictive models for ovulation and pregnancy outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome have been reported, but such models require validation. **Study Design, Size, and Duration:** This is a secondary analysis of the data from the Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome I and II (PPCOS-I and -II) trials. Both trials were double-blind, randomized clinical trials that included 626 and 750 infertile women with PCOS, respectively. PPCOS-I participants were randomized to either clomiphene citrate (CC), metformin, or their combination, and PPCOS-II participants to either letrozole or CC for up to five treatment cycles. **Participants/Materials, Setting, and Methods:** Linear logistic regression models were fitted using treatment, BMI, and other published variables as predictors of ovulation, conception, clinical pregnancy, and live birth as the outcome one at a time. We first evaluated previously reported significant predictors, and then constructed new prediction models. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed and the area under the curves (AUCs) was calculated to compare performance using different models and data. Chi-square tests were used to examine the goodness-of-fit and prediction power of logistic regression model. **Main Results and the Role of Chance:** Predictive factors were similar between PPCOS-I and II, but the two participant samples differed statistically significantly but the differences were clinically minor on key baseline characteristics and hormone levels. Women in PPCOS-II had an overall more severe PCOS phenotype than women in PPCOS-I. The clinically minor but statistically significant differences may be due to the large sample sizes. Younger age, lower baseline free androgen index and insulin, shorter duration of attempting conception, and higher baseline sex hormone-binding globulin significantly predicted at least one pregnancy outcome. The ROC curves (with AUCs of 0.66–0.76) and calibration plots and chi-square tests indicated stable predictive power of the identified variables (P-values ≥ 0.07 for all goodness-of-fit and validation tests). **Limitations, Reasons for Caution:** This is a

secondary analysis. Although our primary objective was to confirm previously reported results and identify new predictors of ovulation and pregnancy outcomes among PPCOS-II participants, our approach is exploratory and warrants further replication. **Wider Implications of the Findings:** We have largely confirmed the predictors that were identified in the PPCOS-I trial. However, we have also revealed new predictors, particularly the role of smoking. While a history of ever smoking was not a significant predictor for live birth, a closer look at current, quit, and never smoking revealed that current smoking was a significant risk factor.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Gerade beim PCOS mit seiner sehr heterogen ausgeprägten Symptomatik spielen oft individuelle Patientenfaktoren eine Rolle dabei, ob eine spezifische Therapie zum Erfolg führt oder nicht. In dieser Sekundäranalyse, in welche Daten von insgesamt 1376 Probandinnen der multizentrischen, randomisierten und doppelblinden PPCOS- (Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome) -I- (Clomifen versus Metformin versus Kombination aus beiden) und -II- (Letrozol versus Clomifen) -Studien einfließen, wurde versucht, prädiktive Modelle für Ovulation und Schwangerschaftsoutcome bei Frauen mit PCOS (diagnostiziert nach den Rotterdam-Kriterien) zu evaluieren.

Dauer des unerfüllten Kinderwunsches und Lebensalter der Frau waren dabei die wichtigsten (und miteinander assoziierten) prädiktiven Faktoren für die 4 schwangerschaftsassozierten Outcome-Parameter (Ovulationsrate, Konzeptionsrate, klinische Schwangerschaftsrate, LBR). Von den biochemischen Werten waren insbesondere niedriger FAI und niedrigere Insulinspiegel sowie höhere SHBG-Spiegel prognostisch günstig. Laufender Nikotinabusus stellte einen zusätzlichen Risikofaktor in Bezug auf schlechteres Outcome dar.

Ich halte diese Studie insbesondere aufgrund der hohen Fallzahl (auch wenn es sich um eine Sekundäranalyse handelt) für durchaus interessant und relevant in der Aufklärung unserer Patientinnen in Bezug auf ihre individuelle Erfolgchance der Kinderwunschtherapie.

■ Serum Anti-Müllerian Hormone Production Is Not Correlated with Seasonal Fluctuations of Vitamin D Status in Ovulatory or PCOS Women

Pearce K, et al. Hum Reprod 2015; 30: 2171–7.

Abstract

Study Question: Is there a relationship between serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels and seasonal variations in serum vitamin D in ovulatory and polycystic ovary syn-

drome (PCOS) women? Study Answer: Serum AMH levels were not associated with serum vitamin D status even after controlling for relevant co-variants, with this finding being consistent for all causes of infertility. As expected, seasonal variations in serum vitamin D were observed between summer and winter. What Is Known Already: AMH plays an important role in maintaining ovarian reserve and modifying follicle sensitivity to FSH stimulation. Studies suggest that vitamin D has the ability to modify AMH production in vitro, yet only one clinical study reports the influence of vitamin D on AMH levels. Study Design, Size, Duration: This was a retrospective cohort study analyzing the potential interaction of AMH and vitamin D for 340 women (58 PCOS and 282 ovulatory women) aged less than 40 years collected as part of their routine fertility assessment between January and December 2013 at a private fertility clinic in Adelaide, South Australia. Participants/Materials, Setting, Methods: Patient data including age, BMI, cause of infertility, antral follicle counts (AFC), serum AMH and vitamin D levels, smoking status, and menstrual cycle length for women aged less than 40 years of age, with serum AMH and vitamin D sampled within the same 4-week period were retrieved from a database. The hours of sunlight per day and daily UV index were extracted from a database at the South Australian Bureau of Meteorology, South Australia. Serum vitamin D (25-hydroxyvitamin D) levels were analyzed against seasonal variation in sunlight and UV exposure and serum AMH levels, while controlling for relevant co-variants. Main Results and the Role of Chance: Seasonal variations in serum vitamin D were observed between summer and winter (30 % variance; $P < 0.001$), while serum AMH levels (mean $\pm$ SEM) remained unaffected by season status (36.9 ± 3.3 versus 38.5 ± 2.7 pmol/l; $P > 0.05$), even after controlling for relevant co-variants. Overall, no correlation was observed between serum AMH and vitamin D levels, in either the PCOS or ovulatory cohort. Serum vitamin D levels were not significantly related to the underlying cause of infertility (PCOS, diminished ovarian reserve, 'fertile' ovulatory controls). Limitations, Reasons for Caution: The data used to generate the study findings are cross sectional in nature. While we acknowledge that a longitudinal study monitoring the relationship between serum AMH and vitamin D in individuals over the four seasons would have been ideal, we believe the current findings are robust as our four seasonal groups did not differ for any significant co-variant for serum AMH or vitamin D (age, BMI, PCOS status or AFC) and that there is no significant association between serum vitamin D concentration and AMH production. Wider Implications of the Findings: At present, while in vitro studies suggest vitamin D has the potential to modify AMH production, clinical study findings are conflicting. If vitamin D does influence AMH production, this could have important therapeutic implications.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser australischen retrospektiven Kohortenstudie wurden 340 Frauen (58 mit PCOS, 282 in der Kontrollgruppe) hinsichtlich saisonaler Schwankungen des Vitamin-D-Spiegels und des möglicherweise daraus resultierenden Einflusses auf den AMH-Spiegel hin untersucht. AMH spielt bekanntermaßen eine wichtige Rolle in Bezug auf die ovarielle Reserve und modifiziert die Sensitivität der Follikel gegenüber der FSH-Stimulation; In-vitro-Studien konnten zeigen, dass Vitamin D offensichtlich die AMH-Produktion modifiziert, klinische Studien zu diesem Thema ergaben jedoch bis dato widersprüchliche Ergebnisse.

Bei den Probandinnen wurden sowohl AMH- als auch Vitamin-D-Spiegel bestimmt, eine körperliche Untersuchung und ein transvaginaler Ultraschall zur Bestimmung des AFC durchgeführt sowie auch demographische (u. a. Hautfarbe und tägliche Aufenthaltsdauer im Freien) und anamnestiche Daten erhoben. Zusätzlich wurden zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt Daten zu den Sonnenstunden pro Tag und zum sog. täglichen UV-Index vom Süd-Australischen Büro für Meteorologie übermittelt. Frauen > 40 Jahre, solche mit extrem niedrigen AMH-Spiegeln und solche unter laufender Vitamin-D-Substitution wurden exkludiert.

Wie erwartet waren die Vitamin-D-Spiegel in den Sommermonaten signifikant höher (ca. 30 %) als im Frühling oder im Winter, die AMH-Spiegel hingegen zeigten keine eindeutige Korrelation zu den Vitamin-D-Spiegeln und waren – wie auch der AFC – im Wesentlichen das ganze Jahr über stabil. 60 % der Frauen hatten adäquate Vitamin-D-Spiegel, 40 % einen Mangelzustand. Interessanterweise zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel zwischen Frauen mit PCOS und „ovulierenden Kontrollen“. Auch die Subgruppe der Frauen mit eingeschränkter ovarieller Reserve und niedrigen AMH-Spiegeln hatte keine signifikant niedrigeren Vitamin-D-Spiegel.

Ich finde die vorliegende Arbeit insbesondere deshalb interessant, weil sie wieder einmal vor Augen führt, dass ein Zusammenhang zwischen AMH und Vitamin D zwar vorhanden sein dürfte, aber ganz offensichtlich sehr viel komplexer ist, als gemeinhin angenommen

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

Sport und Menopause

P. Frigo

■ Food Group Preferences and Energy Balance in Moderately Obese Postmenopausal Women Subjected to Brisk Walking Program

Garnier S, et al. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 40: 741–8.

Abstract

The objective of the study was to examine the effects of a 16-week walking program on food group preferences and energy balance of sedentary, moderately obese (body mass index, $29\text{--}35\text{ kg/m}^2$), postmenopausal Caucasian women, aged 60 ± 5 years old. One hundred and fifty-six volunteers were subjected to 3 sessions/week of 45 min of walking at 60 % of heart rate reserve. Total energy intake (TEI) and food group preferences (3-day dietary record), total energy expenditure (TEE, 3-day physical activity diary), cardiorespiratory fitness (2-km walking test), anthropometry, and body composition (bioelectrical impedance) were measured before and after walking. Data were statistically analyzed using an ANOVA with repeated measures on 1 factor (time). The modest increase in TEE of $151 \pm 24\text{ kcal/day}$ ($p < 0.0001$) leads to body weight, fat mass losses, and waist girth reduction ($p < 0.0001$). TEI remained unchanged despite a slight decrease in carbohydrate intake and a minor increase in protein intake ($p < 0.05$). Analysis of food records revealed a decreased consumption of fruits ($p < 0.05$) and sweet and fatty foods ($p < 0.01$), but an increase in oil consumption ($p < 0.0001$) after walking. Women with the highest body weight loss showed the greatest reduction in the consumption of fruits, sugar, sweet foods, and fatty foods ($p < 0.05$). Women with the greatest fat mass loss showed the highest decrease in fatty food intake ($p < 0.05$). In conclusion, although our walking program changed some food group consumption patterns, body weight loss was primarily because of the increased TEE.

Relevanz für die Praxis

Ziel dieser Studie war es vor allem herauszufinden, ob sich die Ernährung durch ein Sportprogramm bei einem postmenopausalen Kollektiv verbessert. Es zeigte sich, dass sich diese nur wenig änderte. Bei den Frauen, die am meisten Gewicht verloren, verbesserte sich auch die Ernährung am deutlichsten. Dennoch war der Hauptprofit der vermehrte Kalorienverbrauch durch die erhöhte Bewegung und weniger durch die bessere Ernährung.

■ Cost-Effectiveness of an Exercise Intervention Program in Perimenopausal Women: The Fitness League Against Menopause CoSt (FLAMENCO) Randomized Controlled Trial

Carbonell-Baeza A, et al. *BMC Public Health* 2015; 15: 555.

Abstract

Background: The high prevalence of women that do not reach the recommended level of physical activity is worrisome. A sedentary lifestyle has negative consequences on health status and increases health care costs. The main objective of this project is to assess the cost-effectiveness of a primary care-based exercise intervention in perimenopausal women. **Methods/Design:** The present study is a Randomized Controlled Trial. A total of 150 eligible women will be recruited and randomly assigned to either a 16-week exercise intervention (3 sessions/week), or to usual care (control) group. The primary outcome measure is the incremental cost-effectiveness ratio. The secondary outcome measures are: i) socio-demographic and clinical information; ii) body composition; iii) dietary patterns; iv) glycaemic and lipid profile; v) physical fitness; vi) physical activity and sedentary behaviour; vii) sleep quality; viii) quality of life, mental health and positive health; ix) menopause symptoms. All outcomes will be assessed at baseline and post intervention. The data will be analysed on an intention-to-treat basis and per protocol. In addition, we will conduct a cost effectiveness analysis from a health system perspective. **Discussion:** The intervention designed is feasible and if it proves to be clinically and cost effective, it can be easily transferred to other similar contexts. Consequently, the findings of this project might help the Health Systems to identify strategies for primary prevention and health promotion as well as to reduce health care requirements and costs.

Relevanz für die Praxis

In dieser Studie wird eine sehr interessante Kosten-Nutzen-Rechnung aufgestellt: Gerade Frauen um die Menopause sind sportlich oft wenig aktiv, daher die Frage, wie effektiv ein Sport-Interventionsprogramm für perimenopausale Frauen ist. Neben dem Body-Mass-Index und den menopausalen Beschwerden wurden viele weitere Parameter herangezogen, wie Schlaf- oder Lebensqualität.

■ Combined Exercise Ameliorates Ovariectomy-Induced Cognitive Impairment by Enhancing Cell Proliferation and Suppressing Apoptosis

Kim TW, et al. *Menopause* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: Estrogen plays an important role in cognitive function, including attention, learning, and memory, and affects the structure and function of brain areas. We investigated the effects of combined exercise on memory deficits induced by ovariectomy (OVX) in relation to cell proliferation and apoptosis in the hippocampus. **Methods:** Rats were randomly divided into four groups: sham, sham and exercise, OVX, and OVX and exercise. Rats in combined exercise groups were subjected to 3 days of resistance training and 3 days of running (for a total of 6 d/wk) for eight consecutive weeks. Rats were tested in step-down avoidance task and Morris water maze task to verify the effects of OVX on short-term and spatial working memory. **Results:** In the present study, the number of BrdU-positive and doublecortin-positive cells and expression of brain-derived neurotrophic factor, TrkB, and Bcl-2 decreased; expression of Bax and the number of caspase-3-positive and terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling-positive cells increased; and short-term and spatial working memory decreased in the OVX group compared with the sham group. Conversely, when the combined exercise group was compared with the OVX group, the number of BrdU-positive and doublecortin-positive cells and expression of brain-derived neurotrophic factor, TrkB, and Bcl-2 increased; expression of Bax and the number of caspase-3-positive and terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling-positive cells decreased; and short-term and spatial working memory increased. **Conclusions:** Combined exercise increases cell proliferation and inhibits apoptosis in the hippocampus and improves cognitive function despite estrogen deficiency.

Relevanz für die Praxis

In diesem Tierversuch zeigt sich deutlich, dass auch nach Ovariectomie, also bei absolutem Östrogenmangel, Sport einen positiven Einfluss auf das kognitive System hat, indem körperliche Betätigung die Zellproliferation im Hippokampus fördert und die Apoptose (= Zelltod) verlangsamt.

■ Fitness and Bone Density in Women: The Role of Age, Weight, Calcium, Vitamin D, and Menopause

Hansen BM, et al. *J Sports Med Phys Fitness* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Aim: The purpose of the present study was to evaluate the relationship between manifold measures of fitness and bone mineral density (BMD) of the hip and spine in 233 middle-aged women. An additional objective was to determine the effect of several potential confounding variables, including age, body weight, calcium consumption, vitamin D intake, and menopause status on the relationships between fitness and BMD. **Methods:** A cross-sectional design was used. Fitness was indexed using multiple variables: bench press, sit-ups, best jump, VO₂ max, and Total Fitness. Total Fitness was indexed using the mean Z-score of the other fitness tests. Hip and spine BMD were assessed using dual energy X-ray absorptiometry. **Results:** The associations between hip BMD and bench press ($F = 5.3$, $P = 0.0219$), sit-ups ($F = 7.5$, $P = 0.0065$), best jump ($F = 11.6$, $P = 0.0008$), VO₂ max ($F = 9.3$, $P = 0.00251$), and Total Fitness ($F = 16.1$, $P = < 0.0001$) were statistically significant. Relationships between spine BMD and four of the dimensions of fitness were significant: bench press ($F = 9.4$, $P = 0.0025$), sit-up ($F = 11.7$, $P = 0.0007$), best jump ($F = 6.9$, $P = 0.0093$), and the composite fitness score ($F = 13.4$, $P = 0.0003$). VO₂ max was not predictive of spine BMD ($F = 2.0$, $P = 0.1610$). Age had the strongest confounding effect on the hip BMD associations, whereas menopause status had the strongest influence on the spine BMD relationships. **Conclusion:** In conclusion, findings suggest that objectively measured fitness is a strong predictor of differences in BMD of the hip and spine in middle-aged women, before and after adjusting for differences in several potential confounding variables.

Relevanz für die Praxis

In dieser Studie wurde die körperliche Fitness als Prädiktor für die Knochendichte als primäre Hypothese angenommen und auch bestätigt. Dass die Wirbelsäule nicht mit der VO₂ max korreliert, wundert nicht: Diese ist ein Maß für Ausdauer; der Knochen benötigt eine statische Belastung, also für Frauen z. B. ein leichtes Gewichtstraining.

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

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

Klimakterium? Natürlich cimifemin®!



Kassenzulässig*

Bei klimakterischen Beschwerden

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

zeller  medical

Die Mädchensprechstunde

Kontrazeption Teil III – Depotgestagene: Stäbchen und Dreimonatsspritze

A. Tramontana

Depotgestagene: Langzyklus ohne Pause, ohne Blutung, ohne Hormone – alles eine Frage der Aufklärung. Lange galt der Konsens, Langzeitkontrazeption ohne biologischen Zyklus sei wider die Natur. Diese Zeiten sind vorbei, der Richtungswechsel hat begonnen und die Aufklärungsarbeit muss folgen. Neueste Studienergebnisse machen die Sache einfach: Frauen wollen keine Regelblutung. Frauen wollen höchste kontrazeptive Sicherheit und Hormone in niedrigster Dosierung [1]. Die Lösung: östrogenfreie Langzeitverhütung – Vorteil ohne Nachteil?

■ Das Produkt

Das Hormonstäbchen ist ein kleines flexibles Kunststoffstäbchen aus Ethylvinylacetat (EVA) mit 4 cm Länge und 2 mm Durchmesser, das subdermal eingesetzt wird und kontinuierlich 68 mg Etonogestrel (ENG) freisetzt. Das Stäbchen gibt es auf dem österreichischen Markt unter dem Handelsnamen Implanon® bzw. Implanon NXT®. Der **Pearl-Index beträgt 0,0–0,08**, die Wirkdauer beträgt 3 Jahre.

Die Dreimonatsspritze ist in Österreich derzeit in 2 verschiedenen Formen verfügbar: Das ältere Produkt ist eine Fertigspritze zur intramuskulären Injektion unter dem Namen Depocon®, die als wirksame Substanz 150 mg Depotmedroxyprogesteronacetat (DMPA) enthält. Der **Pearl-Index beträgt 0,3–0,88**, die Wirkdauer beträgt 3 Monate. Und die neuere Version: Sayana® zur subkutanen Applikation mit reduzierter Dosis DMPA von 104 mg, einem **Pearl-Index von 0,0** und einer Wirkdauer von ebenfalls 3 Monaten.

■ Das Gestagen. Pharmakokinetik

Das Gestagen des Stäbchens ist Etonogestrel, der aktive Metabolit von Desogestrel, einem Gestagen der 3. Generation, das in hoher Dosierung sowohl schwache androgene Partialwirkung als auch ein erhöhtes Thromboembolierisiko hat. Über die subdermale Applikation wird das Gestagen mit einer Freisetzungsrate von 60–70 µg pro Tag zu Beginn, danach von 35–45 µg innerhalb des 1. Jahres, 30–40 µg innerhalb des 2. Jahres und 25–30 µg innerhalb des 3. Jahres ins Blut abgegeben [2]. Nach den ersten 8 Stunden wird eine Konzentration von 300 mg/ml im Blut erreicht, die sich in den ersten 4 Monaten auf einen Serumspiegel im „steady state“ einpendelt und bis Ende der Anwendung stetig abnimmt. Schon 100 Stunden nach Entfernung ist kein ENG im Serum mehr nachweisbar. Der hepatische First-Pass-Effekt der Leber wird umgangen, der Fettstoffwechsel bleibt unbeeinflusst. Es besteht aber eine Wechselwirkung mit enzyminduzierenden Medikamenten, wodurch eine erhöhte Clearance von Steroidhormonen die Wirkung der Kontrazeption möglicherweise herabsetzt [3].

Das Gestagen der Dreimonatsspritze ist Depotmedroxyprogesteronacetat, ein synthetisches Gestagen, das strukturell und pharmakologisch dem natürlichen Progesteron sehr ähnlich ist. Es wird über die intramuskuläre bzw. subkutane Depotapplikation kontinuierlich freigesetzt und erreicht so innerhalb einer Woche einen therapeutischen Serumspiegel, der über die Anwendungsdauer stabil bleibt und am Ende langsam abnimmt. Aufgrund der hohen Anreicherung im Fettgewebe bleibt auch nach Ablauf der 3 Monate ein gewisser Serumspiegel für 6 Monate unter Sayana® und 12 Monate unter Depocon® erhalten. Die initiale Serumkonzentration nach Depocon® beträgt 7 ng/ml und ist bis zu 200 Tage nachweisbar [4]. Nach Injektion von Sayana®, mit einer um 30 % reduzierten Dosis, ist die Serumkonzentration um die Hälfte geringer, die Wirkdauer aber gleich [5]. Auch hier wird der hepatische First-Pass-Effekt der Leber umgangen. Allerdings wird ein negativer Effekt auf den Lipidstoffwechsel mit Erhöhung des Gesamtcholesterins, erniedrigtem HDL und erhöhtem LDL kontrovers diskutiert. Bisherige Studien konnten diesen Effekt nur zu Beginn der Anwendung nachweisen. Ein etwaiger Einfluss auf den Glukosemetabolismus oder die Gerinnungsfaktoren konnte nicht bestätigt werden [6]. Wechselwirkungen sind keine bekannt.

■ Die Wirkung. Pathophysiologie

Exogene Gestagene führen einerseits über die Suppression von GnRH zu einer unterdrückten Produktion von FSH und LH und hemmen so, in Abhängigkeit ihrer Dosis, die Follikelreifung und die Ovulation. Andererseits wirkt das Gestagen über periphere Wege vor allem auf das Endometrium, die Tubenmotilität und den Zervixschleim und hemmt die Endometriumtransformation sowie den Eizell- und Spermientransport.

Aufgrund der niedrigen Konzentration von ENG unter **Implanon®** bleiben dabei die basalen Serumspiegel von GnRH, FSH und LH großteils erhalten und eine endogene Östrogenproduktion – ohne Östrogenmangelscheinungen – weitgehend bestehen. Durch die kontinuierliche Abnahme der Freisetzungsrate und den sinkenden Serumspiegel über die Anwendungsdauer tritt im Verlauf gelegentlich Follikelreifung auf, sodass am Ende vereinzelt Ovulationen auftreten.

Unter **Depocon®** und **Sayana®** kommt es durch die hohe Konzentration von DMPA zentral zur Suppression von GnRH, FSH und LH, folglich zur Unterdrückung der Östrogenproduktion mit Östrogenmangel sowie Hemmung der Follikelreifung und der Ovulation. Nachweislich bleiben allerdings niedrigste Serumspiegel der Gonadotropine erhalten, sodass ein minimaler Östrogenanteil sowohl klimakterische Beschwerden als auch vaginale Atrophiezeichen verhindert.

■ Die Anamnese. Untersuchung. Kontraindikationen. Aufklärung

Die genaue Anamnese ist absolute Voraussetzung für die Sicherheit und die Effizienz der Anwendung jeder Verhütungsmethode. Es ist dabei besonders auf Risikofaktoren und Kontraindikationen sowie auf individuelle Dispositionen und entsprechende Voruntersuchungen zu achten, die für die spezifische Methode relevant sind. Vor der Erstverschreibung einer rein gestagenen Verhütungsvariante ist eine Blutdruckmessung normalerweise ausreichend, aber in seltenen Fällen, bei bestehenden Risikofaktoren, durch die Kontrolle bestimmter Laborparameter zu ergänzen. Die Allgemein- und gynäkologische Untersuchung inklusive der Krebsvorsorge ist in jedem Fall empfehlenswert [7].

Vor der Verschreibung des **Hormonstäbchens** sind neben der Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich familiärer Thrombophilie vor allem die Zyklusanamnese und das Hautbild wesentlich, weil die Anwendung unter bestehenden irregulären Blutungen oder Akne nicht empfohlen wird. Absolute Kontraindikationen sind außerdem akute thromboembolische Erkrankungen, schwere Lebererkrankungen und hormonsensitive Tumoren [7].

Für die Anwendung der **Dreimonatsspritze** als Langzeitkontrazeptivum ist die Zulassung aufgrund des negativen Effekts auf die Knochendichte unter Depocon® und Sayana® nur bei Volljährigkeit und für Depocon® zusätzlich nur bei Unverträglichkeit anderer Kontrazeptiva gegeben. Zu den weiteren Kontraindikationen zählen ungeklärte vaginale Blutungen, Thrombophlebitis, Thromboembolie, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Osteoporose und hormonsensitive Tumoren [7].

Das Aufklärungsgespräch soll ausführlich sein, auch das individuelle Risiko und die therapeutischen Alternativen beinhalten und entsprechend dokumentiert werden. Im Speziellen muss hier auf die therapiebedingte Veränderung des Blutungsprofils im Sinne von Blutungsstörungen oder Amenorrhö eingegangen werden. Dies verbessert die Zufriedenheit der Patientin erheblich und verringert maßgeblich die Rate an Behandlungsabbrüchen [8–10].

■ Die Anwendung. Der Vorteil

Implanon® wird in Lokalanästhesie subdermal an der Innenseite des Oberarms eingesetzt und bleibt dort für maximal 3 Jahre. Das Einsetzen erfolgt innerhalb der ersten 5 Zyklostage. Die korrekte Einlage ist sehr wichtig für die spätere einwandfreie Entfernung bzw. den Wechsel. Ist das Implantat aufgrund eines Einlagefehlers nach dem Einsetzen nicht palpabel, muss es mittels Bildgebung gefunden und sofort entfernt werden. Obwohl Komplikationen sehr selten auftreten, sind Hämatome, Infektionen, allergische Reaktionen, Nerven- und Gefäßverletzungen und Lageabwanderung beschrieben [11–13]. Zur weiteren Verhütung kann nach dem Entfernen im Anschluss ein weiteres Stäbchen eingesetzt werden.

Der große Vorteil der rein gestagenen Verhütungsmethoden wie dem Stäbchen ist, dass sie auch bei bestehender Östrogen-

unverträglichkeit und in der Stillzeit verwendet werden können. Darüber hinaus besteht unter Implanon® kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und es gibt keinen negativen Effekt auf die Knochendichte [6, 14–18]. Zusätzlich zeichnet sich das Hormonstäbchen durch seine schnelle Reversibilität aus, sodass nach der Entfernung mit der Rückkehr der Fertilität schon nach 3–4 Wochen zu rechnen ist.

Depocon® wird intramuskulär innerhalb der ersten 5 Zyklustage am Oberarm in den M. deltoideus oder am Oberschenkel in den M. gluteus appliziert. **Sayana®** wird innerhalb der ersten 5 Tage des Zyklus subkutan entweder am Oberschenkel oder am Bauch injiziert. In beiden Fällen muss zur Fortführung der Verhütung die Applikation alle 3 Monate, spätestens aber alle 13 Wochen wiederholt werden. Bei Blutungsstörungen in den letzten 2 Wochen der Anwendung können die Intervalle auf 8–10 Wochen verkürzt werden.

Auch die Dreimonatsspritze hat den Vorteil, dass die Anwendung bei Östrogenunverträglichkeit und in der Stillzeit möglich ist – es wird sogar eine leicht gesteigerte Milchproduktion angenommen. Es gibt auch kein erhöhtes kardiovaskuläres oder Thromboserisiko, sodass die Anwendung auch bei Raucherinnen > 35 Jahre infrage kommt [6, 17, 19]. Der besondere Benefit liegt außerdem vor allem in der Vielfalt des therapeutischen Spektrums; so beeinflussen Depocon® und Sayana® über das erzeugte Östrogendefizit zahlreiche gynäkologische Beschwerden im positiven Sinne: Dysmenorrhö, Hypermenorrhö, Menorrhagie, Endometriose und Myome [20–23]. Studienergebnisse zeigen außerdem ein vermindertes Risiko für das Auftreten von Ovarial- und Endometriumkarzinom [24–27].

■ Die Nebenwirkung. Der Nachteil

Blutungsstörungen unter Depotgestagenen sind der häufigste Grund für einen Anwendungsabbruch. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unklar. Gestagenbedingte Blutungen sind das Resultat aus Veränderungen des gesamten komplexen Zusammenspiels des vaskulären Systems mit Gefäßen, Hormonen, Rezeptoren, Mediatoren und Proteasen. Abnorme endometriale Blutgefäße aus fragilen, dünnwandigen Kapillaren, abnormales endometriales Umfeld mit gestörter Freisetzung von Zytokinen und MMPs, gestörte endometriale Angiogenese mit reduziertem VEGF und veränderte Rezeptorendichte scheinen dabei eine wichtige Rolle zu spielen [28–30]. Therapeutische Ansätze sind vielseitig, aber wissenschaftlich nicht ausreichend belegt und auch leider nur mäßig erfolgreich. Eingesetzt werden dabei Östradiol, Mifepriston, Tranexamsäure, Mefenaminsäure, Ibuprofen und Doxycyclin in unterschiedlichen Kombinationen [31–33]. Die Aufklärung der Patientin über den Off-Label-Use dieser Präparate ist jedenfalls zu empfehlen.

Somit sind unter **Implanon®** Blutungen in allen Formen, wie Spotting, Schmier- und Zwischenblutungen, Durchbruchblutungen oder Metromenorrhagien, und ein verändertes Blutungsgeschehen im Sinne der Amenorrhö die häufigsten Nebenwirkungen. Aufgrund der androgenen Partialwirkung von Etonogestrel sind sowohl das Auftreten als auch die Verschlim-

merung einer bestehenden Akne häufig [16]. Hinsichtlich des erhöhten Thromboserisikos unter Implanon® ist zu sagen, dass diese Warnhinweise vor allem auf den Daten von Studien basieren, bei denen Desogestrel in oralen Kombinationspräparaten getestet wurde und daher der Vergleich mit dem Einsatz als Monopräparat zu hinterfragen ist [34]. Sowohl in der Zulassungsstudie als auch in großen epidemiologischen Untersuchungen konnte jedenfalls bisher ein eventuell vermehrtes Auftreten von thrombolischen Ereignissen nicht bestätigt werden, weswegen selbst die WHO eine Anwendung bei bestehenden Risikofaktoren oder positiver Anamnese für Thromboembolien für gerechtfertigt hält [6, 14–18].

Auch unter **Depocon®** und **Sayana®** sind Blutungsstörungen die häufigste Nebenwirkung, wobei hier vor allem die Amenorrhö, mit 60 % nach 12 Monaten und 80 % nach 24 Monaten, im Vordergrund steht [35–37]. Allerdings ist zu erwähnen, dass bei guter Aufklärung gerade dieser Nachteil für viele Frauen zum Vorteil wird und therapeutisch ausgenutzt werden kann und soll [38–40]. Weiters sind irreguläre Blutungen, Gewichtszunahme, Kopfschmerz, Schwindel, Nervosität und Depressionen beschrieben. Wichtig ist der negative Effekt auf die Knochendichte durch den verursachten relativen Östrogenmangel. Studien zufolge ist unter der Langzeitanwendung von DMPA zwar die Knochendichte vermindert, aber nach dem Absetzen der Methode reversibel und damit das spätere Frakturrisiko nicht erhöht [37, 41–53]. Als wesentlicher Punkt, um von einer Anwendung außerdem abzuraten, gilt ein Kinderwunsch innerhalb der nächsten 2 Jahre. Die um 6–12 Monate verzögerte Reversibilität mit einer im Durchschnitt ersten Ovulation nach 30 Wochen ist wohl unabhängig von der Einnahmedauer, aber aufgrund der hohen Anreicherung im Fettgewebe vor allem gewichtsabhängig [54–56]. In Anbetracht der Lebensphase einer Frau kann auch dieser Effekt als Nachteil oder als Vorteil gesehen werden. Ist der Kinderwunsch abgeschlossen, so profitiert die prä- oder perimenopausale Frau von einer sicheren Langzeitkontrazeption ohne Östrogen. Im Hinblick auf diesen Lebensabschnitt wird trotz östrogenfreier Kontrazeption immer wieder das Brustkrebsrisiko diskutiert. Aus älteren Studienergebnissen ist ein erhöhtes Risiko für Frauen, die 5 Jahre vor ihrer Brustkrebsdiagnose DMPA erhalten hatten, in den Raum gestellt [57, 58]. Erklärungsmodelle gehen dabei aber von durch Gestagengabe getriggert okkulten hormonsensitiven Tumoren aus und bestätigen daher die Unbedenklichkeit laut WHO und die Feststellung, dass unter oder nach der Anwendung der Dreimonatsspritze kein erhöhtes Brustkrebsrisiko besteht [23, 59–61].

Die Zukunft

Als Neuheiten unter den **Implantaten** werden gerade Stäbchen mit den Gestagenen Levonorgestrel, Norgestrolacetat oder Elcometrin getestet und klinisch geprüft. Sie streben dabei vor allem eine noch längere Wirkdauer von 1–2 Jahren an. In der Entwicklung befinden sich außerdem biologisch abbaubare Varianten [62].

Die Neuerung der **Injektion** ist eine kombinierte Einmonats-spritze, bei der neben dem Gestagen auch Östrogen zur Zykluskontrolle verwendet wird und die Reversibilität nicht nur

verbessert, sondern vergleichbar mit der unter der Pille ist. Diesbezüglich werden derzeit so genannte Mikrosphären oder Mikrokapseln erforscht, die gleichzeitig mehrere Hormone speichern und freisetzen können [63].

Literatur:

1. Österreichischer Verhütungsreport 2012, Gynmed, Wien, 2012.
2. Wenzl R, van Beek A, Schnabel P, et al. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive plant Implanon. *Contraception* 1998; 58: 283–8.
3. Suherman SK, Affandi B, Korver T. The effects of Implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. *Contraception* 1999; 60: 281–7.
4. Ortiz A, Hiral M, Stanczyk FZ, et al. Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 32–8.
5. Shelton JD, Halpern V. Subcutaneous DMPA: a better lower dose approach. *Contraception* 2014; 89: 341–3.
6. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception* 1998; 57: 315–24.
7. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte 2010. Empfängnisverhütung. Familienplanung in Deutschland. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, September 2010.
8. Lei ZW, Wu SC, Garceau RJ, et al. Effect of pretreatment counseling on discontinuation rates in Chinese women given depo-medroxyprogesterone acetate for contraception. *Contraception* 1996; 53: 357–61.
9. Hubacher D, Goco N, Gonzalez B, et al. Factors affecting continuation rates of DMPA. *Contraception* 1999; 60: 345–51.
10. Westfall JM, Main DS, Barnard L. Continuation rates among injectable contraceptive users. *Fam Plann Perspect* 1996; 28: 275–7.
11. Mascarenhas L. Insertion and removal of Implanon: practical considerations. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (Suppl 2): 29–34.
12. Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Bera AP, Beau-Salinas F, et al. Le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. [Insertion problems, removal problems, and contraception failures with Implanon]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 986–90.
13. Ismail H, Mansour D, Singh M. Migration of Implanon. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32: 157–9.
14. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, et al. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67–73.
15. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965–76.
16. Darney P, Patel A, Rosen K, et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009; 91: 1646–53.
17. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1453–72.
18. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257–66.
19. Poulter NR, Chang CL, Farley TM, et al. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications. *Lancet* 1999; 354: 1610.
20. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1996; 41 (5 Suppl): 428–33.
21. Küçük T, Ertan K. Continuous oral or intramuscular medroxyprogesterone acetate versus the levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of perimenopausal menorrhagia: a randomized, prospective, controlled clinical trial in female smokers. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35: 57–60.
22. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 798–800.
23. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 396–401.
24. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991; 49: 186–90.
25. Liang AP, Levenson AG, Layde PM, et al. Risk of breast, uterine corpus, and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone injections. *JAMA* 1983; 249: 2909–12.
26. Wilailak S, Vipupinyo C, Suraseranivong V, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and epithelial ovarian cancer: a multicentre case-control study. *BJOG* 2012; 119: 672–7.
27. Urban M, Banks E, Egger S, et al. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS Med* 2012; 9: e1001182.
28. Hickey M, d'Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception* 2002; 65: 75–84.
29. Vincent AJ, Salamonsen LA. The role of matrix metalloproteinases and leukocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl 3): 135–43.
30. Charnock-Jones DS, Macpherson AM, Archer DF, et al. The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl 3): 85–95.
31. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A pilot study to assess the effect of three short-term treatments on frequent and/or prolonged bleeding compared to placebo in women using Implanon. *Hum Reprod* 2006; 21: 295–302.

32. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod* 2009; 24: 1852–61.
33. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsson KM, et al. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD003449.
34. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, et al. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001; 64: 125–33.
35. Hubacher D, Lopez L, Steiner MJ, et al. Menstrual pattern changes from levonorgestrel subdermal implants and DMPA: systematic review and evidence-based comparisons. *Contraception* 2009; 80: 113–8.
36. Schwallie PC, Assenzo JR. Contraceptive use – efficacy study utilizing medroxyprogesterone acetate administered as an intramuscular injection once every 90 days. *Fertil Steril* 1973; 24: 331–9.
37. Kaunitz AM, Darney PD, Ross D, et al. Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 2009; 80: 7–17.
38. Kaunitz AM. Menstruation: choosing whether ... and when. *Contraception* 2000; 62: 277–84.
39. Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, et al. Amenorrhea associated with contraception – an international study on acceptability. *Contraception* 2003; 67: 1–8.
40. Nelson AL. Counseling issues and management of side effects for women using depot medroxyprogesterone acetate contraception. *J Reprod Med* 1996; 41 (5 Suppl): 391–400.
41. Harel Z, Johnson CC, Gold MA, et al. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception* 2010; 81: 281–91.
42. Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 615–8.
43. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, et al. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002; 13: 581–7.
44. Rosenberg L, Zhang Y, Constant D, et al. Bone status after cessation of use of injectable progestin contraceptives. *Contraception* 2007; 76: 425–31.
45. Kaunitz AM, Miller PD, Rice VM, et al. Bone mineral density in women aged 25–35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation. *Contraception* 2006; 74: 90–9.
46. Walsh JS, Eastell R, Peel NF. Effects of depot medroxyprogesterone acetate on bone density and bone metabolism before and after peak bone mass: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1317–23.
47. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, et al. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 139–44.
48. Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, et al. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 736–44.
49. Clark MK, Sowers M, Levy B, et al. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2006; 86: 1466–74.
50. Cromer BA, Bonny AE, Stager M, et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. *Fertil Steril* 2008; 90: 2060–7.
51. Cundy T, Evans M, Roberts H, et al. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ* 1991; 303: 13–6.
52. Harel Z, Wolter K, Gold MA, et al. Biopsychosocial variables associated with substantial bone mineral density loss during the use of depot medroxyprogesterone acetate in adolescents: adolescents who lost 5% or more from baseline vs. those who lost less than 5%. *Contraception* 2010; 82: 503–12.
53. Kaunitz AM, Arias R, McClung M. Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use. *Contraception* 2008; 77: 67–76.
54. Jain J, Jakimiuk AJ, Bode FR, et al. Contraceptive efficacy and safety of DMPA-SC. *Contraception* 2004; 70: 269–75.
55. Pardthaisong T, Gray RH, McDaniel EB. Return of fertility after discontinuation of depot medroxyprogesterone acetate and intrauterine devices in Northern Thailand. *Lancet* 1980; 1: 509–12.
56. Schwallie PC, Assenzo JR. The effect of depot-medroxyprogesterone acetate on pituitary and ovarian function, and the return of fertility following its discontinuation: a review. *Contraception* 1974; 10: 181–202.
57. Lee NC, Rosero-Bixby L, Oberle MW, et al. A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica. *Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1247–54.
58. Li CI, Beaber EF, Tang MT, et al. Effect of depo-medroxyprogesterone acetate on breast cancer risk among women 20 to 44 years of age. *Cancer Res* 2012; 72: 2028–35.
59. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, et al. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 396–403.
60. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 2004; 69: 353–60.
61. Paul C, Skegg DC, Spears GF. Depot medroxyprogesterone (Depo-Provera) and risk of breast cancer. *BMJ* 1989; 299: 759–62.
62. Steiner MJ, Lopez LM, Grimes DA, et al. Sino-implant (II) – a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception* 2010; 81: 197–201.
63. d'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 2006; 73: 443–4.

Korrespondenzadresse:

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

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, Inselfspital,
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.

Menopause heute und morgen

Das Phytaminprinzip – Phytamine für die Frau

J.-D. Fauteck, I. Kusztrich

Vielen dutzenden Substanzen aus der grünen Apotheke der Mutter Natur werden nach Verzehr heute erstaunlich günstige Wirkungen im menschlichen Körper attestiert: Vitamine, sekundäre Pflanzenstoffe, Pflanzenextrakte, Spurenelemente, Mineralstoffe, Fettsäuren und viele andere chemische Verbindungen bilden eine große Familie, gekennzeichnet durch eine Fülle an Phytochemikalien und durch ihre gesundheitlichen Effekte. Wir nennen sie Phytamine.

Blicken wir zurück: Das Journal des American Institute for Cancer Research urteilte im Oktober 1995: „*Phytamine sind nicht bereit für den allgemeinen Konsum.*“ Zwar gäbe es keinen Zweifel, dass Phytochemikalien die Vitamine und Mineralstoffe des 21. Jahrhunderts sein werden, aber eine Nahrungsergänzung durch sie wäre das falsche Signal an die amerikanische Bevölkerung: Dass sie weiterhin ihre ungesunde Nahrung konsumieren und ihr Krebsrisiko durch Supplementierung reduzieren könnte. Im Oktober 2003 schaltete die renommierte Wissenschaftszeitschrift *Nature* optimistisch die Ampel auf Grün und stufte 11 in aller Welt alltäglich verzehrte pflanzliche Nahrungsgruppen, darunter die Tomate, den Chili-Pfeffer und aus der umfangreichen Gemüsekohl-Familie den Brokkoli, unter der Überschrift „Cancer Chemoprevention with Dietary Phytochemicals“ als vor Krebs schützend ein.

Das Wissen um viele Mikronährstoffe wird in bereits Jahrtausende langer Tradition der Volksmedizinen weitergegeben, während andere Heilpflanzen erst durch die Anti-Aging-Medizin auch in der westlichen Welt gefördert wurden. Heute sind die Superstars bereits in intelligent konzipierten Kombipräparaten oder mit chronobiologischer Rezeptur zur tageszeitlich korrekten Zuführung verfügbar.

Der weibliche Organismus profitiert bei seinen größten Herausforderungen von einer beeindruckenden Zahl solcher ausgewählter Phytosubstanzen: bei der Vorbereitung auf eine Gestation, für die Optimierung der Schwangerschaft, zur Unterstützung der weiblichen Lust, als Begleitung der Menopause und mit dem Ziel der Verhütung von Osteoporose. Vieles ist noch nachzuholen. Im Mai 2015 wurde in Amsterdam das weltweit erste Symposium „Die Frauen und ihre Mikroben“ in Szene gesetzt. Interessierte Ärzte wurden über das moderne Verständnis von Interaktionen des weiblichen Mikrobioms, der Nahrungsaufnahme von Probiotika und Präbiotika und wichtiger Anliegen wie Schwangerschaft, Menopause und Therapien bei bakterieller Vaginose auf den letzten Wissensstand gebracht. Der Vorsitzende der Human-Mikrobiologie am Lawson Health Research Institute in Kanada, Dr. Gregor Reid, kommentierte das Ein-Tages-Ereignis: „*Das war das erste Symposium überhaupt, das sich auf die für die Gesundheit der Frau relevanten Mikroben konzentrierte. Es ist eine Schande, dass niemals zuvor für Geldgeber die Erforschung dieser Ansätze für die Gesundheit der Frau Priorität hatte.*“

Vierzig Jahre alte uneffektive Therapien sind alles, was wir anbieten.“

■ Wechseljahre

Ein Paradiesfeld für Phytostoffe in chronobiologischer Anwendung ist die Prävention und Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden. Nach der Menopause verbringt die Frau von heute in der Regel fast ihr halbes Leben mit spürbaren Auswirkungen der niedrigen Östrogenspiegel und mit dem generellen Hormonabfall im Blut und in den Geweben. In diesen Jahrzehnten häufen sich Gefäßschäden, Krebsleiden und Demenzfälle. Mit den meisten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, dem Schlaganfall und weiteren Durchblutungsstörungen steht der Rückgang an Östrogenen in sehr engem Zusammenhang. Viele daraus resultierende Belastungen tragen direkt zu jedem zweiten Todesereignis in dieser Lebensphase bei. Aus alldem resultiert die Empfehlung, frühzeitig Strategien zur Gesunderhaltung und zur Vermeidung gewisser Altersfolgen einzuleiten.

Eine vielversprechende Abwandlung, Abschwächung und gleichzeitige Verbesserung der klassischen Hormonersatztherapie ist die Substitution mit mild hormonell wirkenden, rezeptfreien Phytostoffen. Grundlage ist der individuell ermittelte Hormonstatus, Ziel ist der Ausgleich eines Mangels, mehr nicht. Es ist oft jedoch unzureichend, nur ein, zwei Botenstoffe anzuheben. Entscheidend ist die Gesamtwirkung. Positiv auf die generellen Hormondefizite im weiblichen Körper wirken sich erstaunlicherweise Substanzen einer Reihe von Heilpflanzen in Kombination mit anderen Nährstoffen und Aufbaubestandteilen aus. Diese Phytostoffe verstärken sogar den Schutz vor hormonabhängigen Erkrankungen. Die Frau mit Wechseljahrsbeschwerden profitiert erfahrungsgemäß vor allem von diesen Substanzen: Isoflavone und Phytosterole der Sojapflanze, Orthosiphon, Wilder Yams, Dong Quai mit Jahrtausende alter Tradition bei Problemen mit Blutdruck und Durchblutung, die antioxidantienreiche Stoffgruppe der Lignane mit großer Ähnlichkeit zu den Sexualhormonen, Rotklee zur gezielten Behandlung von Beschwerden in der Menopause, das beruhigende Valeriana, die Isoflavone der Trauben-Silberkerze und Damiana als Quelle natürlicher Aphrodisiaka-Verbindungen.

Tausende wissenschaftliche Studien aus Universitäten buchstäblich auf allen Erdteilen – denn die Herausforderungen an die Gesundheit des weiblichen Organismus sind global die gleichen – lassen diese günstigen Wirkungen durch Frauen-Phytamine erwarten: Stärkung des Immunsystems, Regulierung des Blutzuckerspiegels und der Blutfettwerte, ausschwemmende, krampflösende, keimtötende Effekte, Regulierung des Blutdrucks, Verbesserung der Durchblutung, antioxidative Wir-

kungen, möglicher Schutz vor hormonabhängigen Tumoren, Verringerung von Beschwerden in der Menopause, gemütsausgleichend, beruhigend.

■ Knochengesundheit

Während bereits typische Wechseljahrs substanzen wie die Phytoöstrogene im Rotklee neben dem zellschützenden, entzündungshemmenden und blutreinigenden Beitrag auch dem Knochenschwund im Alter entgegenwirken, kristallisieren sich für den Erhalt der Knochengesundheit der Frau ab der Lebensmitte weitere konkrete Ansätze heraus. Ohne Frage haben die Forderungen der Weltgesundheitsorganisation von 2004 nach vollwertiger Ernährung, physikalischer Aktivität und aktivem Schutz vor Stürzen uneingeschränkte Bedeutung. Heute sind ausgelaugte Ackerböden, überprozessierte und mit Chemikalien beladene Nahrungsmittel, eine unzureichende körperliche Aktivität und die Sonnenvermeidung aus Furcht vor Hautkrebs die Realität. Aber Knochengesundheit beginnt nicht mit dem Ausgleich eines Mangels der wichtigsten Nährstoffe.

Das Geheimnis optimaler Knochenentwicklung liegt im Blut. Winzige Hormonmoleküle patrouillieren durch die Adern und steuern den Stoffwechsel in den Knochen. Es ist eine kontinuierliche Abfolge von Abbau und Aufbau. Zellen werden von Enzymen angefressen, die Löcher durch Knochenmatrix innerhalb von eineinhalb Wochen gefüllt. Dieses Remodelling erreicht um den 25. Geburtstag herum den Bestzustand – so lange ist auch der Hormonspiegel optimal.

Hauptkräfte des Aufbaus sind die Geschlechtshormone. Für den Abbau sind Botenstoffe der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse verantwortlich. Ihr feines Zusammenspiel sorgt erst dafür, dass Vitamin D und der Mineralstoff Kalzium in das Knochengewebe vordringen können. Höchste Bioverfügbarkeit verspricht in patentierter Rezeptur der mikrokristalline Hydroxylapatit, die Hartsubstanz aller Wirbeltiere, mit hohem Gehalt an Kalzium, mineralischen Phosphaten, Magnesium, Fluoriden, Zink, Kupfer, Mangan, Silizium und weiteren Spurenelementen.

Das Schicksal schwacher Knochen trifft jede Frau wesentlich früher als den Mann. Von den 30.000–40.000 Genen im Körper der Frau werden viele vom Östrogen bearbeitet. Die Osteoporose der Frau startet Jahrzehnte vor der Menopause. Der Schutzfaktor des Progesterons fällt als erster ab, sich dramatisch verstärkend um das 35. Lebensjahr herum. Durch die Hormonveränderungen geht in der Knochenmasse die Balance verloren: Der Abbau bleibt weiter kräftig, die Erneuerung erfolgt immer schleppender. Jahr für Jahr verschwindet rund ein Sechzigstel der Knochenmasse. Sie wird schwach, porös, brüchig. Weitere Faktoren wirken sich negativ aus: Diabetes, Hormonstörungen, Schäden der Leber und Nieren, Erkrankungen des Magens und des Darms, Essstörungen, Alkoholmissbrauch oder über

längere Zeit eingenommene kortisonhaltige Medikamente. Schlanke leben mit dem höheren Osteoporose-Risiko.

Individuell gibt es zusätzlich geschlechtsspezifische Belastungen: Etwa wenn in der Pubertät die Monatsblutung relativ spät einsetzte, unregelmäßig war und bereits zwischen dem 43. und 48. Lebensjahr ausgeblieben ist, und bei Entfernung der Eierstöcke. Ohne sich durch irgendeinen Schmerz anzukündigen, entwickelt sich das Leiden heimtückisch bis zum Knochenbruch. Hier setzt die Anti-Aging-Medizin mit Prävention und behandelnden Maßnahmen ein. Ausgangslage ist die individuelle Hormonsituation.

Bei der Frau kann bereits weit vor Beginn der Wechseljahre eine Östrogen-Gabe angezeigt sein. Zur Vorbeugung. Sie erfolgt über die Haut, in niedriger Dosis. Die klassische Medizin lässt hier viele Jahre verstreichen. Osteoporose ist bei ihr oft erst mit dem Pensionsalter aktuell. Bei schon bestehendem Substanzverlust ist die Therapie mit einem Botenstoff der Nebenschilddrüse sowie weiteren Substanzen sehr Erfolg versprechend. Internationale Untersuchungen alarmieren: Nur bei 2 von 100 Frauen im Alter > 60 Jahre wurde eine Erkrankung des Skelettsystems mit Verminderung von Knochensubstanz und Knochenbruchgefahr tatsächlich diagnostiziert. Man schätzt jedoch, dass in Wirklichkeit 20–30 % der Frauen stark betroffen sind.

Ein Teil der Verharmlosung ist in grundsätzlich falschen Annahmen begründet: etwa, die Osteoporose beginne signifikant erst mit der Menopause. Dabei zeigt die hormonelle Frühuntersuchung einen Ausbruch der Erkrankung bereits vor der Lebensmitte. Nur jeder fünfte Betroffene ist männlich. Verstärkt werden die hormonellen Bedingungen noch durch suboptimale Lebensumstände. Kaffee und Zucker belasten ebenfalls den Knochenhaushalt. Unsere Knochen leben. Die beiden Bauteile passen das Skelett kontinuierlich dem Lebensstil an. Dabei brauchen sie die Unterstützung durch Botenstoffe. Besonders sinnvoll ist die Verabreichung galenischer Phytamine auf der Basis chronobiologischer Erfordernisse, zum Beispiel Substanzen der Sojapflanze oder aus dem Rotklee morgens am höchsten und tagsüber langsam abnehmend wie der Östrogenspiegel.

Literaturtip:

Ein wegweisendes Glossar der bedeutendsten Phytamine enthält das Buch „Das Phytamin Prinzip“, Christian Brandstätter Verlag GmbH, 2014, ISBN 978-3-85033-816-5, Autoren: Dr. med. Jan-Dirk Fauteck, Imre Kusztrich.

Autoren:

Dr. Jan-Dirk Fauteck, Dr. Imre Kusztrich

Korrespondenzadresse:

Dr. Alessandra Tramontana

Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung

Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital

A-1220 Wien, Langobardenstraße 122

E-Mail: allessandra.tramontana@wienkav.at

Fallbericht: Präoperativer Einsatz von Esmya® zur Behandlung einer schweren sekundären Anämie beim Uterus myomatosus

T. Römer

■ Einleitung

Frauen mit einem Uterus myomatosus leiden häufig an Hypermenorrhöen und Metrorrhagien. In deren Folge kommt es oft zu einer sekundären Anämie, die nur zeitweise kompensiert werden kann, und im weiteren Verlauf zu einem deutlichen Abfall der Lebensqualität. Oft wird erst indirekt durch die Diagnose der Anämie der Hinweis auf eine Hypermenorrhö bedingt durch einen Uterus myomatosus gefunden. Eine frühzeitige Abklärung der Anämie und deren Ursache Hypermenorrhö beim Uterus myomatosus ist daher sehr wichtig. Die Bedeutung einer frühen Diagnosestellung und adäquaten Therapie wird in der nachfolgenden Kasuistik gezeigt.

■ Kasuistik

Eine 49-jährige Patientin kommt akut mit Unterbauchbeschwerden in die Notaufnahme der Chirurgischen Abteilung. Es bestehen außerdem Metrorrhagien und erhöhte Entzündungswerte (erhöhter CRP- und Leukozytenwert). Die Einweisungsdiagnose des behandelnden Hausarztes lautet: inkarzerierte Hernie.

Durch die Chirurgische Abteilung wird daher zunächst eine Computertomographie veranlasst. Bei der CT wird ein großer Uterus myomatosus mit einer Endometriumhyperplasie bei liegender Spirale diagnostiziert. Differenzialdiagnostisch wird durch den Radiologen auch ein metastasierendes Endometriumkarzinom erwogen. Der Hämoglobin-Wert beträgt 5,7 g/dl. Die Patientin gibt an, dass sie seit Jahren unter Hypermenorrhöen leidet und eine orale Eisensubstitution durch den Hausarzt erhält.

Bei der veranlassten gynäkologischen Untersuchung findet sich ein mehrknotiger Uterus myomatosus mit liegendem IUD. Aufgrund des CT-Befundes und der Metrorrhagien wird daher zunächst die Indikation zur Hysteroskopie und Abrasio sowie IUD-Entfernung gestellt. Das IUD liegt nach Angaben der Patientin seit 15 Jahren. Gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen fanden seitdem nicht mehr statt.

Bei der Hysteroskopie lässt sich aufgrund der Größe des Uterus (Sondenzlänge 14 cm) keine eindeutige intrauterine Übersicht erzielen. Es erfolgen dann die mühelose Entfernung der seit 15 Jahren liegenden Spirale und die fraktionierte Abrasio. Zusätzlich hatte die Patientin noch einen deutlichen Abszess in der Bauchdecke, der auch die deutlich erhöhten Entzündungswerte erklärt. Dieser wird eröffnet und gespült. Die Histologie des Corpusabradats ergibt eine chronische Endometritis, vermutlich infolge der langen Liegedauer des IUD. Eine atypische Endometriumhyperplasie und Karzinome können histologisch ausgeschlossen werden. Die Patientin wird anti-

biotisch für 10 Tage wegen des entzündlichen Befundes in der Bauchdecke behandelt. Aufgrund der nun ungünstigen Ausgangssituation für eine Operation (Bauchdecken-Entzündung, niedriger Hb von 5,7 g/dl) wird die Entscheidung getroffen, zunächst eine präoperative Therapie für 3 Monate mit Esmya® durchzuführen. 1 Monat nach Beginn der Esmya®-Anwendung kommt die Patientin zur ersten Kontrolle. Sie ist blutungsfrei (Blutungsstopp bereits nach 1 Woche). Die Uterusgröße hat sich bereits etwas reduziert. Der Hb-Wert zu diesem Zeitpunkt beträgt 7,8 g/dl.

Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten hat sich der Uterus noch einmal etwas verkleinert (Reduktion der Myomvolumina von ca. 30 %). Es besteht weiterhin eine Amenorrhö, der Hb-Wert beträgt 12,2 g/dl.

Es wird mit der Patientin, die über eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität berichtet, aufgrund des immer noch großen Uterus myomatosus und den zuvor beschriebenen Beschwerden die Indikation zur Laparoskopie in Laparotomiebereitschaft gestellt, um die bereits vor 3 Monaten geplante Hysterektomie durchzuführen. Bei der Operation, bei der zunächst die Laparoskopie durchgeführt wird, stellt sich ein ausgedehnter Adhäsionsbauch dar sowie eine ausgeprägte Endometriose Stadium ASRM 4, auch mit einem rektovaginalen Endometrioseknoten, sodass eine Konversion zur Laparotomie erfolgen muss. Es werden die totale Hysterektomie sowie die komplette Endometriumresektion und eine ausgedehnte Adhäsiolektomie durchgeführt. Das Uterusgewicht beträgt 829 g (Abb. 1).

Der Hb-Wert am 2. postoperativen Tag beträgt 7,8 g/dl. Die Patientin wird am 5. postoperativen Tag bei Wohlbefinden entlassen und ist seitdem völlig beschwerdefrei.

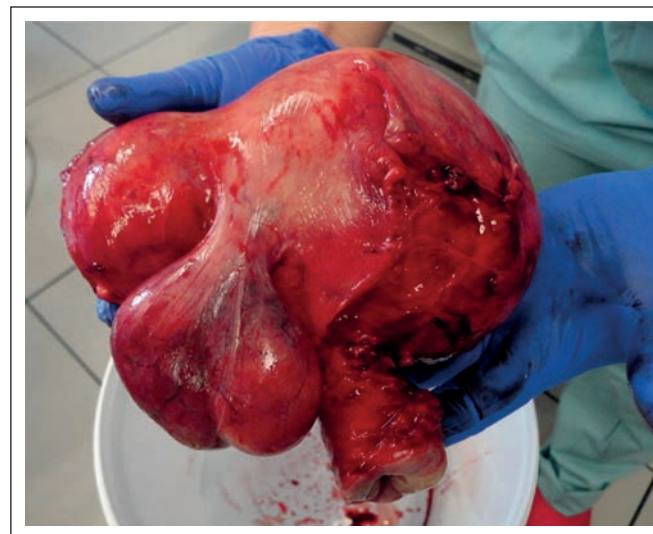


Abbildung 1: Uterus: 829 g.

■ Diskussion

Die Patientin, die viele Jahre trotz eines Uterus myomatosus mit liegender Spirale ohne gynäkologische Vorsorge war, litt an einer Hypermenorrhö mit ausgeprägter sekundärer Anämie, die auch die Lebensqualität der Patientin deutlich einschränkte. Aufgrund der bestehenden Anämie sowie des entzündlichen Geschehens im Bereich der Bauchdecke war die Patientin zum Zeitpunkt der akuten Vorstellung nur eingeschränkt operationsfähig, sodass neben der Behandlung der Anämien und Antibiotikatherapie die Indikation für eine 3-monatige Therapie mit Esmya® gestellt wurde. Es zeigte sich eine gute Ansprechbarkeit von Esmya®, da die Patientin innerhalb von wenigen Tagen blutungsfrei war, was nach unseren Erfahrungen in fast allen Fällen gelingt. Es kam ebenfalls zu einer relevanten Größenreduktion des Uterus myomatosus. Die abdominale Entzündung konnte somit zwischenzeitlich völlig ausheilen und bei der Patientin konnte die notwendige Operation dann unter besseren Bedingungen (behandelte Entzündung und auch eine behandelte Anämie; präoperativer Normalwert des Hb 12,2 g/dl) erfolgen.

Somit konnte die Operation, die nachfolgend ebenfalls noch durch den Adhäsionsbauch und die ausgedehnte Endometriose erschwert wurde, unter deutlich günstigeren Bedingungen durchgeführt werden. Der durch die ausgedehnte Operation eingetretene erhöhte intraoperative Blutverlust konnte so ohne Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten kompensiert wer-

den. Insbesondere in klinischen Situationen, bei denen die Operabilität durch Zusatzerkrankungen eingeschränkt ist, sowie auch beim Vorliegen einer sekundären Anämie hat sich eine 3-monatige präoperative Therapie mit Esmya® bewährt, um die notwendigen Operationen für die Patientin unter besseren Bedingungen durchführen zu können und postoperative Komplikationen, insbesondere notwendige Bluttransfusionen, zu vermeiden. Diese Empfehlungen haben auch aktuell Eingang in die Hysterektomieleitlinien der deutschsprachigen Länder gefunden. Dort wird eine 3-monatige präoperative Gabe von Esmya® bei Vorliegen einer Anämie ausdrücklich empfohlen.

■ Zusammenfassung

Bei Patientinnen mit ausgeprägten Anämien oder eingeschränkten Operationsbedingungen optimiert eine präoperative Esmya®-Therapie die Bedingungen für eine operative Therapie und reduziert somit die intra- und postoperative Komplikationsrate. Esmya® sollte daher in diesen Situationen gezielt zum Einsatz kommen.

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

Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.



Jahrestagung 13.-14.11.2015

“Hormone ! Nichts geht ohne sie !?”

Kongresspräsidenten:

PD Dr. Petra Stute
Prof. Dr. Christian J. Thaler
Prof. Dr. Ludwig Wildt

Frankfurt am Main, Maritim Hotel

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



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

Gekürzte Fachinformation NuvaRing®; Wirkstoffe: Etonogestrel, Ethinylestradiol. **Hilfsstoffe:** Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Magnesiumstearat. Biegsamer, durchsichtiger, fast farbloser Ring aus Kunststoff mit einem Aussendurchmesser von 54mm und einem Querschnittsdurchmesser von 4mm. **Indikation:** Hormonale Kontrazeption zur vaginalen Anwendung. **Dosierung/Anwendung:** NuvaRing® kann von der Frau selbst in die Vagina eingesetzt werden. Zum Einsetzen sollte die Haltung gewählt werden, die der Frau am bequemsten erscheint. NuvaRing® muss zusammengeklappt und soweit in die Vagina geschoben werden, bis er bequem sitzt. Die genaue Lage von NuvaRing® in der Vagina spielt keine Rolle für die empfängnisverhütende Wirkung. Wenn NuvaRing® eingesetzt worden ist, verbleibt er für die folgenden drei Wochen in der Vagina. Die Frau kann jederzeit prüfen, ob sich der NuvaRing® tatsächlich in der Vagina befindet. Drei Wochen später ist NuvaRing® am gleichen Wochentag zu entfernen und eine 1-wöchige Anwendungspause einzuhalten, bevor wieder ein neuer Ring eingesetzt wird. Die Entfernung von NuvaRing® aus der Vagina erfolgt entweder durch Einhaken des Zeigefingers unter den vorderen Rand oder durch Festhalten des Randes zwischen Daumen und Zeigefinger und Herausziehen. **Kontraindikationen:** Vermutete oder bestehende Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der übrigen Bestandteile von NuvaRing®, bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle Thrombosen mit oder ohne Lungenembolie, sowie Vorstadien einer Thrombose, bekannte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen mit oder ohne positive Familienanamnese, Migräne mit neurologischen Symptomen, Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, abnorme Leberfunktionsparameter, bestehende oder vorausgegangene Lebertumore, bestehende oder vermutete sexualhormonabhängig Erkankungen des Genitals oder der Mammae, nicht abgeklärte Genitalblutungen. **Interaktionen:** Es können Interaktionen mit Induktoren von microsomal Enzymen wie u.a. CYP 3A4 stattfinden, die die Clearance der Sexualhormone beschleunigen (z.B. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiram, Falsamat, Rilovir, Griseofulvin und Johanniskraut-Präparate (Hypericum)). Es wurde auch über Versagen der kontrazeptiven Wirkung bei der gleichzeitigen Einnahme von Antibiotika wie z.B. Penicilline und Tetracycline berichtet. Hormonale Kontrazeptiva können die Plasma- und Gewebekonzentrationen anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Weiter kann auch die pharmakologische Wirkung folgender Arzneimittel beeinflusst werden: Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine, β -Blocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien und Theophyllin. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufigste unerwünschte Wirkungen waren: Kopfschmerzen, Vaginitis und Fluor vaginalis. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen waren: Vaginale Moniliasis, vulvovaginale Pilzinfektionen, Gewichtszunahme, Depression, verringerte Libido, Kopfschmerzen, Migräne, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Akne, Unterbauchschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Dysmenorrhö, Genitaler Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Ausstossung des Rings. **Zulassungsinhaber:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftrasse 4, 6005 Luzern. Die vollständige Fachinformation ist auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Stand September 2010. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. WOMN-1086756-0000

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

Kopie der Studienpublikation kann bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden. Zulassungsinhaber: MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftrasse 4, 6005 Luzern.

*Eingetragene Markenzeichen MSD Merck Sharp & Dohme AG. Copyright © 2013 MSD Merck Sharp & Dohme AG.



MSD Merck Sharp & Dohme AG
Werftrasse 4, 6005 Luzern

