

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Psychische Belastungsaspekte bei Kinderwunsch und Wege der Bewältigung

K. Brandt

RUBRIKEN

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

News-Screen

First to know

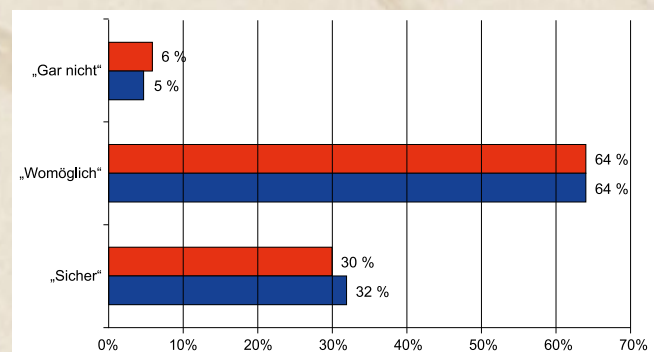
Die Mädchensprechstunde

Menopause heute und morgen

Für Sie gelesen

Aktuelles

Pharma-News



Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausen-Gesellschaft

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

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopausegesellschaft

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in
EMBASE/Scopus/Mosby's Index

Member of the  DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

OEGGG

25.-28. **MAI**
2016 ANKÜNDIGUNG

LINZ
VERÄNDERT

LINZ DESIGN
CENTER

Geburtshilfe
Gynäkologie

JAHRESTAGUNG
OEGGG

WISSENSCHAFTLICHE HAUPTTHEMEN

- 9. Österreichische Primärärztekonzferenz
- Ausbildung NEU
- Geburtenregister
- Geburtshilfe und Fetomaternal Medizin
- Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
- Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
- HPV-Screening
- Sitzung der Österreichischen Gesellschaft für Prä- und Perinatalmedizin

KONTAKT

TAGUNGSANMELDUNG, HOTELRESERVIERUNG,
FACHAUSSTELLUNG UND SPONSORING

Mondial Congress & Events
A-1040 Wien, Operngasse 20b

Mondial

Telefon: +43 |0|1 58804 0
Fax: +43 |0|1 58804 185
E-mail: oeggg2016@mondial-congress.com
Website: www.mondial-congress.com/gyn16

Inhalt

Editorial	5
F. Fischl	
Psychische Belastungsaspekte bei Kinderwunsch und Wege der Bewältigung	6
K. Brandt	

RUBRIKEN

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall	12
C. Brezinka	
News-Screen: Assistierte Reproduktion – K. Walch	15
News-Screen: Menopause – P. Frigo	17
First to know	20
P. Stute	
Die Mädchensprechstunde	
Expert Opinion: Intrauterine Contraception: The Biggest Challenge	22
D. Wildemeersch, N. D. Goldstuck	
Die Mädchensprechstunde	
Kontrazeption Teil IV – Intrauterine Kontrazeption: Die Hormonspirale – A. Tramontana	24
Menopause heute und morgen	
Menopausekongress 2015 – A. Tramontana	27
Für Sie gelesen	
Trophoblastinvasion in die uterinen Drüsen im ersten Trimenon – G. Moser, G. Weiss, M. Gauster, et al.	29
Aktuelles: Ulipristalacetat (UPA) zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Uterus myomatosus	30
F. Fischl	
Aktuelles: Die vierte Folat-Generation und präkonzeptionelle Vorsorge	38
T. Fait	
Pharma-News	42
Terminkalender	10
Impressum	47
Titelbild: Aus: K. Brandt, Psychische Belastungsaspekte bei Kinderwunsch und Wege der Bewältigung: Kann eine psychische Blockade eine Schwangerschaft verhindern? (rot: Frauen; blau: Männer), S. 8, Abb. 1	

ERGÄNZUNGEN SCHWEIZ

Editorial	I
P. Stute	
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft	II
Pharma-News	III

NEU

Lisvy® Ich trag Mini

Der neue Trend in der Verhütung:
das **transparente** Mini-Pflaster

- sehr gute Compliance: 98 %¹
- gute Verträglichkeit und Zyklusstabilität¹
- hohe Verhütungssicherheit²



¹ Wiegratz I et al. Reprod Sci 2014; 21(12): 1518-1525
² Fachinformation Lisvy®, Stand 06/2015

Lisvy 60 Mikrogramm/24 Stunden + 13 Mikrogramm/24 Stunden transdermales Pflaster

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes 11 cm² große transdermale Pflaster enthält 2,10 mg Gestoden und 550 Mikrogramm Ethinylestradiol und setzt 60 Mikrogramm Gestoden und 13 Mikrogramm Ethinylestradiol (entspricht oralen Dosen von 20 Mikrogramm) über 24 Stunden frei. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Abdeckfolie: Äußere Schicht aus Polyethylen (PE) geringer Dichte, Klebstoffschicht: Bestandteile des Klebers: Ester von hydriertem Rosin, Polybuten, Polyisobutylen, Pentaerythritoltetrakis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate], Wirkstoffhaltige Klebefläche: silikonisierter Polyethylenerephthalat (PET). **Klebematrix:** Bestandteile des Klebers: Ester von hydriertem Rosin, Polybuten, Polyisobutylen, Pentaerythritoltetrakis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate], Wirkstoffhaltige Klebefläche: silikonisierter Polyethylenerephthalat (PET). **Anwendungsgebiete:** Hormonale Kontrazeption bei Frauen. Lisvy ist für Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Die Sicherheit und Wirksamkeit ist bei Frauen im Alter von 18 bis 45 Jahren erwiesen. Bei der Entscheidung, Lisvy zu verschreiben, sollten die gegenwärtig vorliegenden, individuellen Risikofaktoren der jeweiligen Frau, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Lisvy mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden. **Gegenanzeigen:** Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung von Lisvy zum ersten Mal auftritt, muss das Pflaster sofort entfernt werden: Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE); Venöse Thromboembolie (VTE); Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (unter Therapie mit Antikoagulantien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE]); Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden-Mutation), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel; Größere Operationen mit längerer Immobilisierung; Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren; Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE); Arterielle Thromboembolie – bestehende arterielle Thromboembolie, arterielle Thromboembolie in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Prodrome (z. B. Angina pectoris); Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder Prodrome (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte; Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulant), Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte; Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie: Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung, schwere Hypertonie, schwere Dyslipoproteinämie; Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne); Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust); Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 5.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Ungarn. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. **ATC-Code:** G03AA10. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Stand 06/2015).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Jetzt von  GEDEON RICHTER

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Mit dieser ersten Ausgabe 2016 unseres Journals darf ich Sie recht herzlich begrüßen und Ihnen neben den bekannten Kolumnen und Rubriken neue interessante Beiträge vorstellen.

In der „Mädchensprechstunde“ setzt **A. Tramontana** die Fortbildungsserie Kontrazeption mit den modernen nichthormonellen Spiralen fort, einschließlich der Kupferkette und dem Kupferperlen-Ball. **D. Wildemeersch** und **N. D. Goldstuck** setzen sich in „Expect Opinion: Intrauterine Contraception: The Biggest Challenge“ mit den verschiedenen IUDs und der Bedeutung der Größe des Uteruscavums, besonders bei Nulliparae, auseinander. Sie wägen dabei die Vor- und Nachteile der verschiedenen UID-Modelle ab und runden damit dieses wichtige Kapitel ab.

Ch. Brezinka bringt in seiner Rubrik „Tipps & Tricks im Gyn-Ultraschall“ Wissenswertes über die Ovula Nabothii. Obwohl wir diese alle kennen, erfahren wir viel Neues und Interessantes darüber.

In der Kolumne „Menopause heute und morgen“ berichtet **A. Tramontana** über den Menopausekongress 2015 und stellt einige interessante und spannende Beiträge vor, angefangen von A. Römmeler, der über natürliche Hormone berichtete, über P. Stute, die über die Möglichkeit, die Menopause zu verschieben, sprach. A. Schindler setzte sich mit den wichtigen Gestagenen und vor allem mit deren richtigen Partialeffekten in der Menopause auseinander. M. Birkhäuser sprach über die HRT – was von den Studien im Jahre 2015 blieb – anhand der Eckdaten des aktuellen Schweizer Expertenbriefs. A. Mueck fand, dass jede adäquat dosierte HRT effektiv sei, die Unterschiede ergeben sich nur im Risikoprofil. Abschließend setzten sich J. Huber und B. Kleine-Gunk in ihrem Workshop mit der topischen Östrogentherapie im Sinne von „Hormone für die Schönheit“ auseinander. Die Menopause erfährt in der Gynäkologie erfreulicherweise wieder neuen Aufschwung und Durchbruch, nachdem sich die Ergebnisse der WHI-Studie zunehmend relativiert haben.

K. Brandt setzt sich in seiner Arbeit „Psychische Belastungsaspekte bei Kinderwunsch und Wege der Bewältigung“ mit den Problemen des psychischen Stresses bei Kinderwunsch auseinander.

In „Für Sie gelesen“ finden Sie die Kurzfassung einer Originalarbeit von **G. Moser et al.** über die Trophoblasteninvasion in die uterinen Drüsen im ersten Trimenon. In „Aktuelles“ habe ich mir erlaubt, zum Thema „Ulipristalacetat (UPA) zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Uterus myomatosus“ die Ergebnisse der PEARL-Studien I–IV, basierend auch auf dem früheren Konsensuspapier, zusammenzufassen und Ihnen die letzten Ergebnisse näherzubringen. Weiters finden Sie einen Beitrag von **T. Fait** über die vierte Folat-Generation und präkonzeptionelle Vorsorge.

Im News-Screen Menopause berichtet **P. Frigo** über Androgentherapie in der Menopause und im News-Screen Assistierte Reproduktion präsentiert **K. Walch** zwei rezente Studien, die sich mit den Möglichkeiten und Erfolgchancen einer IVF-Behandlung bei so genannten „Low-Responderinnen“ befassen.

Pharma-News und ein Kongresskalender runden diese Ausgabe in gewohnter Weise ab.

Ich wünsche Ihnen auch in diesem neuen Jahr viele interessante Stunden mit spannenden Artikeln und Wissenswertem aus unserem Journal.

Franz Fischl,
Herausgeber



Psychische Belastungsaspekte bei Kinderwunsch und Wege der Bewältigung

K. Brandt

Kurzfassung: Die Eintragungen in einschlägigen Internetforen wie auch die Schilderungen von Paaren im klinischen Alltag der Reproduktionsmedizin deuten auf unterschiedliche psychische Belastungen bei Kinderwunscha Paaren hin. Inwieweit sie Einfluss auf das Entstehen einer Schwangerschaft haben können, wird in der Fachliteratur gegensätzlich beurteilt. Im Institut für Reproduktionsmedizin Bregenz wurden 2013–2014 insgesamt 352 Personen (179 Frauen, 173 Männer) dazu befragt. Die Ergebnisse dieser Umfrage sind eingebettet in einige grundsätzliche Überlegungen zu diesem Thema. Sie leiten sich aus der Gehirnforschung und der Sportpsychologie ab und berühren die Frage, inwieweit psychische Blockaden das Entstehen einer Schwangerschaft beeinflussen können. Da die Ungewissheit über den Ausgang reproduktionsmedizinischer Versuche als wesentlicher Belastungsfaktor von Kin-

derwunscha Paaren genannt wird, werden Interventionsansätze aus der klinischen Psychologie angeführt, welche die Paare befähigen, dieser Ungewissheit konstruktiv zu begegnen.

Schlüsselwörter: Ergebnis- oder Prozess-Fokus, Umfrage zum Thema Stress, psychische Blockade, Gehirnforschung, prozessfokussierte Therapie

Abstract: Psychological Burden in Infertility and Approaches of Coping. The comments of infertile couples on internet as well as in the course of clinical treatment in reproductive medicine suggest the impact of various aspects of emotional stress in this field. To what extent this emotional stress could affect getting pregnant is assessed in terms of contrary findings in scientific literature. In an inquiry conducted on this matter in the Institut für Reproduktionsmedizin

Bregenz (Austria) during 2013–2014, 352 persons (179 women, 173 men) have been interviewed. The results of this inquiry are embedded in some basic considerations derived from brain research and sports psychology. They touch the issue in how far psychic stuck points may exercise an influence on getting pregnant. Infertile couples state that the anxious suspense concerning the outcome of treatment in reproductive medicine is a major factor of emotional stress. Hence, clinical psychological interventions are specified aiming at empowering infertile couples to cope constructively with the anxious suspense. **J Gynäkol Endokrinol 2016; 26 (1): 6–10.**

Key words: focus on outcome or process, inquiry on impact of stress, psychological block, brain research, process-focussed therapy

■ Kommentar des Herausgebers

K. Brandt als Autor dieses Beitrages hat langjährige Erfahrungen in der psychologischen Begleitung und Psychotherapie von Patientenpaaren mit Kinderwunsch. Der Artikel gibt diese Erfahrungen wieder, mit denen auch Kollegen, die in diesem Spezialgebiet der Kinderwunschbehandlung tätig sind, konfrontiert sind. Die Äußerungen zu psychischen Blockaden sind aber in Bezug auf den Kinderwunsch nicht wissenschaftlich belegt und stellen daher eine Vermutung dar, die

häufig auch von den Patientinnen geäußert wird. Diese Vermutung lässt sich jedoch in wissenschaftlichen Untersuchungen (siehe Leitlinie „Psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei Fertilitätsstörungen“ usw.) nicht belegen. **Insofern erscheint dieser Artikel als persönliche Mitteilung.**

Franz Fischl, Wien

■ Einleitung

Im reproduktionsmedizinischen Alltag stehen wir häufig vor der Situation, dass ein Paar – trotz „guter“ biologisch-medizinischer Ergebnisse bis zum Transfer – nicht schwanger wird. Diese sowohl für das Paar als auch für die Behandler frustrierende Lage findet oft keine stringente Erklärung. So hören wir wiederholt von Paaren, dass sie im Weiteren alles getan hätten, damit es zur Schwangerschaft komme: Sie haben Urlaub genommen, haben Entspannungsübungen einstudiert, sich mit Akupunktur begleiten lassen, also alles Erdenkliche eingesetzt, doch leider wurden sie nicht schwanger. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich widersprüchliche Ergebnisse zu möglichen psychischen Einflüssen und deren Erklärungspotenzial. Dies gilt insbesondere für Studien zum angenommenen Einfluss von Stress als isoliertes, schillerndes Phänomen.

Die Suche nach klar definierbaren Zusammenhängen ist bisher unergiebig verlaufen und hat eher zu Verwirrung denn zu Klarheit geführt. Zwar besteht weitgehend Einigkeit, dass der Kinderwunsch und seine Behandlung vielfach als psychisch belastend erlebt werden [1] und dass psychologische oder psychotherapeutische Begleitung für die Paare nachweislichen Nutzen erbringt [2, 3]. Andererseits meinte man, isolierte Faktoren wie Ängstlichkeit, Depressivität, muskuläre Anspannung u. a. im Sinne eines linearen Ursache-Wirkung-Zusammenhangs für eine ausbleibende Schwangerschaft benennen zu können. Dies wird jedoch dem von Paar zu Paar unterschiedlichen systemischen Zusammenwirken psychologischer Aspekte und besonders dem Einfluss unbewusster Wirkfaktoren nicht gerecht. Hierzu seien zunächst ein paar grundsätzliche Aspekte zum Thema „Psyche und Soma“ beleuchtet:

Die Leitlinie des Handelns und Denkens in unserem Zeitalter der Machbarkeit lautet: Ziele setzen, hart arbeiten, konzentriertes Bemühen, um unsere Lebenspläne zu verwirklichen. Und die Erfahrung lehrt uns, dass wir damit in vielen Bereichen des Lebens weit kommen können. Ob sich diese Leitlinie auch für den Kinderwunsch und seine Behandlung anwenden lässt?

Eingelangt am 4. Mai 2015; angenommen am 5. September 2015

Aus der Praxis für Hypnose und Psychotherapie, Rankweil; freier Mitarbeiter der IVF Zentren Prof. Zech

Korrespondenzadresse: Mag. Dipl.-Psych. Karlheinz Brandt, Praxis für Hypnose und Psychotherapie, A-6830 Rankweil, Zehentstraße 41c; E-Mail: kiwu@brandt-hypnose.at

Sex und Zeugung folgen nicht den Prinzipien von kontrollierter Anstrengung und Arbeit, sondern dem Spontaneitätsprinzip

Hier gilt also eine andere „Leitlinie“: Hier entsteht etwas aus dem geglückten Zusammenspiel mehrerer Umstände. Zum Beispiel ergibt sich etwas aus einer Stimmung. Freilich kann man auch hier probieren, gezielt und konzentriert zu „arbeiten“. Die Erfahrungen damit fallen aber schlecht aus, denn Erektion und Lubrikation befehligen zu wollen, endet häufig im genauen Gegenteil. Die Berichte von Kinderwunsch-Paaren, die über längere Zeit „Verkehr zum optimalen Zeitpunkt“ betrieben, zeigen deutlich die negativen Auswirkungen auf die Sexualität von Frau und Mann. Wie zerstörerisch der Wille in der Sexualität sein kann, zeigt sich an all den Fällen, in denen jemand zu sexuellen Handlungen gezwungen wurde. Zusammenfassend ergibt sich daher: Dem Spontanen wenig oder keinen Raum zu lassen bzw. etwas erzwingen zu wollen, beschwört in der Sexualität wie auch beim Kinderwunsch häufig den Misserfolg herauf.

Was sagt uns die Gehirnforschung zum Thema „Stress“?

Ein prominenter Vertreter dieser Disziplin, Gerald Hüther, verweist auf wesentliche Unterschiede von Stressreaktionen: Bei als kontrollierbar bewerteten Ereignissen wird die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNA) aktiviert, bei als unkontrollierbar bewerteten hingegen die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA). Während die SNA aktivierende Bewältigungsimpulse im Gefolge hat, reduziert die HPA die aktivierenden Effekte der Stressreaktion, mit der Gefahr dauerhaften emotionalen Ungleichgewichtes. Dies wird durch Verlust sozialer Kompetenz (Arbeitsplatz), psychosoziale Konflikte (Familie, Partnerschaft, Freunde, Arbeitsplatz) und durch fehlende mitmenschliche Unterstützung verschärft [4]. Schaut man sich die Ausgangslage der Kinderwunsch-Paare an, so erleben nicht wenige ihre Situation als unkontrollierbar, weil sich der Kinderwunsch nicht gezielt erfüllen lässt. Dazu kommen mögliche Belastungen am Arbeitsplatz, in der Familie, im Freundeskreis oder innerhalb der Partnerschaft. Und vom gesellschaftlichen Umfeld ist auch nach 30 Jahren Medienpräsenz der Reproduktionsmedizin keinerlei einfühlsame Unterstützung zu erwarten. Wird der Kinderwunsch also nicht mehr als kontrollierbare Herausforderung, sondern als unkontrollierbare Belastung erlebt, erhält Stress eine pathologische Dimension. Gefördert wird dies beträchtlich durch dauerhaft falsche Erwartungen bis hin zur Autosuggestion (Paradebeispiel: „Diesmal muss es klappen!“).

Ein weiteres Thema der Gehirnforschung widmet sich der Regulation und Steuerung der subkortikalen Zentren, also dem limbischen System, insbesondere der Amygdala. Hier gilt, dass diese tieferen Zentren die höheren (frontaler Kortex) stärker beeinflussen können, als die höheren die tieferen regulieren können. Als Beispiel diene das „Bauchweh“ vor einer Prüfung oder wichtigen Entscheidung, das sich auch bei bester Vorbereitung unbezwingbar einzustellen vermag. Die kognitive Steuerung von Abläufen kann dadurch erheblich beeinträchtigt sein. Ein Schelm, wer hier nicht an den Embryotransfer oder den Schwangerschaftstest denkt! Bildhaft ausgedrückt: Die „angespannte Feder“ verbraucht viel Energie und verhindert die Energieversorgung dort, wo es sich lohnt, sie hinzuleiten.

Tabelle 1: Vermutete psychologische Gründe für das Ausbleiben einer Schwangerschaft.

	Frauen	Männer
Erfolgsdruck/überstarker Wunsch	59	47
Festklammern am Kinderwunsch/Verbissenheit	41	28
Trauma/Abortus/Unbewusstes	40	35
Ausgeliefert sein	20	12

Welche Erkenntnisse aus der Sportpsychologie können auf die Kinderwunschbehandlung übertragen werden?

Gemeinsam ist beiden Bereichen, dass es um die Steuerung eines komplexen Vorhabens geht. Die gängige Meinung ist, dass durch geplante und kontrollierte Vorbereitung ein Ziel erreicht werden SOLL oder gar MUSS. Doch konsequentes Training allein beschert nicht automatisch Medaillen und Siege. Alternative Trainingsformen setzen hingegen darauf, durch die Erzeugung einer anregenden Atmosphäre ein Klima zu schaffen, in dem überraschende Erfolge eintreten KÖNNEN. Dieses Thema treffen wir im Sport wie in der Arbeitswelt. Unbekannte gewinnen Goldmedaillen, Unterhausmannschaften ziehen in ein Fußball-Pokalendspiel ein, eine kleine Firma mit einem Team gut motivierter Mitarbeiter erarbeitet sich eine weltweite Führungsposition im Bereich ihrer Erzeugnisse. Andererseits haben Firmen, die Druck und Kontrolle als Leistungsgeneratoren einsetzen, nicht selten erhebliche Probleme bei der Erreichung ihrer Ziele. Ein „Gewinnen-Müssen“ im Sport mündet oft in eine Niederlage, vor allem, wenn die Akteure verkrampft agieren. Regiert erst einmal die Angst zu verlieren, will nichts mehr gelingen. Erst an dem Punkt, wo es „eh schon egal“ ist, nach dem Motto „wir haben eh keine Chance mehr“, ist ein Überraschungserfolg möglich. Ergebnisfokussiertheit oder Prozessfokussiertheit ist hier das entscheidende Thema. Sobald ein Vorhaben mit einem hohen Grad an Ungewissheit und dem Einfluss spontaner Faktoren verknüpft ist – Paradebeispiel Kinderwunschprojekt –, kann Ergebnisfokussiertheit zu dem eigentlichen Problem werden, das ein Erreichen des angestrebten Zieles verhindert. Denn: Ungewissheit kann Gefühle der Unsicherheit und Angst in den subkortikalen Zentren erzeugen, die vom frontalen Kortex nur eingeschränkt oder schwer regulierbar sind [4].

■ Umfrage bei Kinderwunschkpaaren

Im Institut für Reproduktionsmedizin Bregenz wurde 2013–2014 eine Umfrage durchgeführt, um ein Meinungsbild der behandelten Paare zu gewinnen, den möglichen Einfluss psychologischer Momente auf das Kinderwunschprojekt und das Entstehen einer Schwangerschaft betreffend. Insgesamt wurden 352 Personen (179 Frauen, 173 Männer) befragt. Im Folgenden werden die Ergebnisse dargestellt.

90 % der Befragten meinten, dass eine Schwangerschaft aus einem psychologischen Grund ausbleiben kann. Als vermutete Gründe für das Ausbleiben einer Schwangerschaft wurden von allen Befragten genannt: Platz 1: der Erfolgsdruck, der überstarke Wunsch sowie verbissenes Festhalten am Kinderwunsch; Platz 2: Traumata/Abortus/Unverarbeitetes und Un-

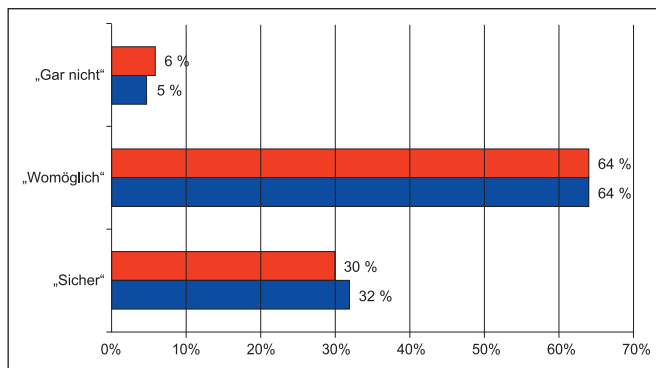


Abbildung 1: Kann eine psychische Blockade eine Schwangerschaft verhindern? (rot: Frauen; blau: Männer).

bewusstes. Die Profile der Frauen und Männer unterscheiden sich hierbei in einem Punkt (Tab. 1).

Die Befragten attestierten auch „Stress“ einen negativen Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Als Stressquellen wurden die berufliche Belastung sowie der Druck von außen hervorgehoben.

9,4 % der Befragten meinten, das Ausbleiben einer Schwangerschaft könne nicht mit einem psychologischen Grund belegt werden. Es sei ein rein biomedizinisches Geschehen, auch bei Stress, Krieg und Vergewaltigung klappe es bzw. seien viele Faktoren im Spiel und würden psychische Gründe überbewertet.

■ Inwieweit können psychische Blockaden das Eintreten einer Schwangerschaft verhindern?

Psychische Blockaden können bewusstseinsnah erlebt werden, in Form von Angst, Hemmung oder zwanghaften Gedanken, oder bewusstseinsfern als nicht greifbar oder näher definierbar oder als psychosomatisches Phänomen, wie etwa bei dem Kinderwunsch-Paar, das alles richtig machen will, aber nicht schwanger wird bzw. dem ein leichter Infekt o. Ä., genau zum Zeitpunkt des Embryotransfers, den möglichen „Erfolg“ vermasselt. Zudem können psychische Blockaden von Belastungen herrühren, für die noch (immer) keine Lösung gefunden wurde, wie konfliktbehaftete Themen aus dem Arbeitsbereich, der Familie, der Partnerschaft, dem derzeitigen Lebensumfeld oder – häufig – der eigenen persönlichen Geschichte.

Wie nahmen die befragten Paare dazu Stellung? 6 % der Frauen und 5 % der Männer meinten, eine psychische Blockade könne eine Schwangerschaft „gar nicht“ verhindern. 64 % der Frauen und 64 % der Männer meinten, eine psychische Blockade könne eine Schwangerschaft „womöglich“ verhindern und 30 % der Frauen und 32 % der Männer meinten, eine psychische Blockade könne eine Schwangerschaft „sicher“ verhindern (Abb. 1).

Interessanterweise haben sich einige, die psychologische Gründe für das Ausbleiben einer Schwangerschaft ausgeschlossen hatten, für „womöglich“ statt „gar nicht“ entschieden.

Eigene, langjährige Beobachtungen in der psychologischen Behandlung der Paare weisen klar darauf hin, dass eine Be-

freiung von solchen Belastungen häufig den Weg zur Schwangerschaft öffnen kann. Ein einfaches Beispiel dafür ist die Frau, die an einer ungeliebten Tätigkeit festhält und hofft, dass Schwangerschaft und Muttersein sie davon erlösen werden. Schwanger wird sie aber erst, sobald sie sich neu orientiert und sogar nicht davor zurückschreckt, nach kurzer Zeit in einer neuen Stelle in Karenz zu gehen. Häufig drehen sich die ungelösten Belastungen jedoch um bewusstseinsferne Themen wie die Ablösung von einer angestammten Rolle innerhalb des Familiensystems, um die konstruktive Bewältigung traumatischer Erlebnisse oder im Körpergedächtnis gespeicherter Traumata, wie operative Eingriffe am Abdomen.

Dies führt zu der Hypothese, dass Sterilität nicht nur als biologische, sondern auch als somatoforme Störung auftritt, zu deren Überwindung ein Lern- bzw. Lösungsvorgang in einem anderen Lebensbereich erforderlich ist. Dies steht ganz im Einklang mit Ergebnissen der Gehirnforschung (Hüther): Gerade die Destabilisierung und die Auflösung von Mustern im Fall ungelöster Belastungen und Situationen können zu einer Lösung führen [4].

■ Was kann Paaren helfen, der hohen Ungewissheit zu begegnen, die für das Kinderwunsch-Projekt und seine Behandlung typisch ist?

Paare, die sich wegen noch nicht erfülltem Kinderwunsch behandeln lassen, befinden sich in einer Zwickmühle, denn sie brauchen zunächst den Mut und die Entschlossenheit, sich einer reproduktionsmedizinischen Behandlung zu unterziehen, mit all den medizinischen Maßnahmen und der steten Ungewissheit, was bei den einzelnen Schritten herauskommen wird. Da in der Behandlung ein Vorgehen nach Plan erfolgt, entsteht leicht der Eindruck, die Erfüllung des Kinderwunsches sei ebenso machbar wie andere Lebensprojekte. Die Erfolgszahlen der Reproduktionsmedizin tun ihr Übriges, diesen Eindruck zu verstärken. Dem gegenüber steht das Grundprinzip von Sexualität und Zeugung, dass sich etwas wie von selbst ergibt und spontan entsteht. Wie aber soll das mit dem planmäßigen Vorgehen der Behandlung vereinbar sein, das den Paaren viel konzentriertes Bemühen abfordert? Ein Dilemma ohne Ausweg?

Und wie ist das Thema „Stress“ und sein Einfluss auf das „Schwanger-Werden“ korrekt einzuschätzen? Treffen die Ergebnisse der Hirnforschung zu oder die derjenigen Studien, die dem breit auslegbaren Begriff „Stress“ keine beeinträchtigende Wirkung zuschreiben?

Orientiert man sich an den Meinungen in der Patientenumfrage, ergibt sich folgende Überlegung: Es kommt nicht darauf an, Stress objektiv zu messen oder einen messbaren Zusammenhang zum Ausbleiben einer Schwangerschaft nachzuweisen, sondern wir können davon ausgehen, dass es einen „gefühlten“ Zusammenhang gibt. Dieser stammt zumindest aus der grundsätzlichen menschlichen Erfahrung, dass ein lockeres, unverkrampftes Herangehen an eine Aufgabe häufig bessere Erfolgsaussichten bescheren kann als ein ängstliches und übereifriges. In einer systemischen Betrachtungsweise sind

psychische Belastungen ein Teil des Kinderwunschprojektes und wie mit ihnen umgegangen werden kann, unterscheidet sich oft erheblich.

Wir können zur Sicherheit aber auf eine höhere Betrachtungsebene wechseln: Angenommen, es gäbe den Volksglauben, dass eine Schwangerschaft aus einem psychologischen Grund ausbleiben kann, und wissenschaftliche Untersuchungen wiesen nach, dass dem nicht so sei. Dann stellt sich die Frage, wie verhindert werden kann, dass die Paare aus ihrem Irrglauben heraus falsche Entscheidungen treffen. Als Vorgehen der Wahl bietet sich an, die Paare anzuleiten, sich prozessfokussiert zu orientieren, etwa dahingehend, für die Reise ins Ungewisse ein Projektteam zu schmieden, das gemeinsam „durch dick und dünn“ geht. Das Ziel des Projektteams ist, die Reise möglichst unbeschadet zu überstehen, egal was sich bis zum Ende der Reise ergeben mag.

Ein weiterer Aspekt auf der höheren Betrachtungsebene lautet: Angenommen, es stellte sich heraus, dass der „überstarke Wunsch“ und die Angst vor (erneutem) Fehlschlag (1) als Hauptbelastung erlebt und (2) als „gefühlter Grund“ für ein Ausbleiben der Schwangerschaft wahrgenommen würden. Dann lässt sich zunächst feststellen, dass „vom Denken“ niemand schwanger wird und ängstliche Gedanken allein keine gültige Schwangerschaftsprophylaxe darstellen. Allerdings belegen alltägliche Erfahrungen, dass es zu Fehlsteuerungen im bewussten wie unbewussten Handeln des Menschen kommen kann, wenn jemand „durcheinander“ oder „durch den Wind“ ist. Folgerichtig müssten psychologische Interventionen darauf abgestimmt sein, die Spirale der ängstlichen Erwartung und des magischen „MUSS-Denkens“ in eine andere Form der Wahrnehmung und des Erlebens zu transferieren. Denn wir wissen aus dem Bereich des Sports: Wer glaubt, es müsse diesmal die Goldmedaille sein, kann sich leicht enttäuscht sehen, was besonders bitter wird, falls entweder erneut die bekannte Rivalin gesiegt hat oder falls irgendeine Unbekannte unbekümmert auf dem ersten Podestplatz steht.

■ „Ein Fenster wird geöffnet ...“

Grundsätzlich geht es in der Reproduktionsmedizin darum, dass Paare ein Fenster öffnen und so das Entstehen einer Schwangerschaft überhaupt ermöglichen. So setzt ein Paar mit Beginn der Kinderwunschbehandlung vitale Impulse, die Leben entstehen lassen und das Leben des Paares grundlegend verändern können. Ein Paar eröffnet damit ein Fenster für ein Ungeborenes, nicht mehr und nicht weniger [5]. Der Zeitpunkt ist jeweils einmalig, da er sich im selben Alter und in derselben Jahreszeit niemals wiederholen lässt. Was durch das Öffnen des Fensters entstehen wird, ist völlig offen. Sollten nun in dem Fenster Kinderspielzeug und Schokoladenstängelchen aufgestellt werden, als Lockmittel für das Ungeborene? Oder ihm gar heftig zugewunken werden, damit es „kommen muss“? Vorsicht, denn die Enttäuschung könnte groß sein, wenn all dieses intensive Bemühen nicht fruchtet!

Wer glaubt, dass eine medizinisch optimale Form der Behandlung nur mit fleißigem Entspannungstraining, Yoga, Akupunktur und ähnlichen Techniken ergänzt werden braucht, da-

mit sich ein positives Testergebnis einstellt, kann also leicht enttäuscht werden. Die Idee, diese Techniken als Kontrollstrategie einzusetzen, die das erfolgreiche Ergebnis sicherstellen sollen, scheitert daran, dass sie als Mittel zum Zweck verwendet werden (Ergebnisfokussiertheit). Setzt man sie hingegen als „Wert an sich“ ein, etwa um die Wartezeit ruhiger und ausgeglichener zu erleben, kann man diesbezüglich erfolgreich sein (Prozessfokussiertheit). Quasi als Nebenwirkung kann eine Schwangerschaft entstehen, muss aber nicht.

Was aber macht hier genau den Unterschied? Werden diese Entspannungstechniken ebenso wie das „positive Denken“ oder der Zwang zum Optimismus zum Zweck der Stressvermeidung und der situativen Kontrolle eingesetzt, wirken sie häufig Stress-steigernd, da sie eine konstruktive Bewältigung der ursprünglichen Stresssituation verhindern helfen. Auch die häufig verordnete „Schonung“ kann, wenn sie als sozialer Kontroll- und Sinnverlust erlebt wird, das Gegenteil des beabsichtigten Zwecks bewirken. Aus psychologischer Sicht ist daher ein prozessfokussiertes Vorgehen angezeigt, nämlich die Stärkung der Kooperation von Psyche und Soma als Hauptthema im Kinderwunschprojekt. Sie besteht darin, dem Projektteam (Paar, Frau als Person, Frauenkörper) – unabhängig vom Testergebnis – Zugang zu bewussten wie unbewussten Fähigkeiten eines vertrauensvollen Zusammenwirkens zu ermöglichen und sich so gegenüber der Ungewissheit auf der Reise durch das Kinderwunsch-Projekt zu wappnen. Auch soll dadurch das Paar befähigt werden, ein mögliches negatives Testergebnis gefestigter verarbeiten zu können. Aus dem Methodenarsenal der Hypnotherapie [6] und der Systemischen Therapie lassen sich individuelle Rituale für das Paar wie auch für die Frau, in Beziehung zum Frauenkörper, gestalten. Anleitungen zur Selbsthypnose bieten der Frau eine wirksame Möglichkeit, den Verlauf der „Wartezeit“ bis zum Schwangerschaftstest so zu begleiten, dass sie ihren Körper gegen den Wirbel in der Gedankenwelt schützt.

Unterschiedliche Hypnoseformate ermöglichen der Frau, ein tieferes Verständnis für ihren Körper zu erlangen und ihr so zu mehr Gelassenheit zu verhelfen. Sie dienen auch zur Bestimmung, inwieweit eine psychische Blockade überhaupt vorliegt und falls ja, worin sie besteht. In der Konsequenz lassen sich Lösungswege entwickeln, welche die Blockade aufheben. Hypnose erweist sich häufig als hilfreich zur Regulierung der hypertrophen Wunschkraft, indem ihr komplementärer Aspekt, die Erfüllungsdynamik, fokussiert wird und daraus

■ Relevanz für die Praxis

Wie aus den Aussagen der befragten Paare hervorgeht, begleiten den unerfüllten Kinderwunsch zahlreiche psychische Belastungsaspekte, die zumindest in dem Verdacht stehen, eines von mehreren Hindernissen auf dem Weg zur Elternschaft darzustellen. Es sollen daher einige prinzipielle Hintergründe dieser Belastungen aufgezeigt und auf bewährte Methoden verwiesen werden, wie das Kinderwunsch-Projekt von psychologischer Seite gestaltet werden kann. Insbesondere wird die Relevanz von Ansätzen aus der Systemischen Therapie und der Hypnotherapie hervorgehoben.

Erkenntnisse resultieren, was sich im Leben der Frau oder des Paares ändern muss, damit die Erfüllung des Wunsches eine echte Chance erhält.

neren Bilder. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, 2013; 42–3, 80–1.

5. Brandt KH, Zech H. Im Dialog mit dem ungeborenen Kind. J Reprodukionsmed Endokrinol 1998; 3: 23–7.

6. Quinn P, Pawson M. Conceptions of the mind. Eur J Clin Hypnosis 1994; 4: 1–10.

■ Interessenkonflikt

Für den Autor liegt kein Interessenkonflikt vor.

Literatur:

1. Seibel MM. Infertility: the impact of stress, the benefit of counseling. J Assist Reprod Genet 1997; 4: 181–3.

2. Domar A, Clapp D, Slawsby EA, et al. Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women. Fertil Steril 2000; 4: 805–11.

3. Poehl M, Bichler K, Wicke V, et al. Psychotherapeutic counseling and pregnancy rates in in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet 1999; 6: 302–5.

4. Hüther G. Biologie der Angst. In: Hüther G. Biologie der Angst – Bedienungsanleitung für ein menschliches Gehirn – Die Macht der in-

Mag. Dipl.-Psych. Karlheinz Brandt

Psychologischer Psychotherapeut seit 1977 (Systemische Therapie; Hypnosetherapie), Psychologische Betreuung von Kinderwunschpaaren seit 1987 (IVF-Zentren Prof. Zech). Referent bei Psychotherapiekongressen und reproduktionsmedizinischen Tagungen seit 1989.



■ Kongresse und Veranstaltungen

- **23./24. April 2016, Konferenzzentrum München:** 6. Kongress für komplementäre Krebstherapie. Stand der komplementären Onkologie, aktuelle Diagnostik und Therapieoptionen.

Kongressleitung: Dr. med. Martin Landenberger.

Veranstalter: Gesellschaft für Bioimmuntherapie und Mikronutrition e.V.

Weitere Informationen und Anmeldung: gimmi sfc; E-Mail: gimmi-sfc@landenberger.de; www.landenbergers.de/komplementaere_krebstherapie_kongress/2016/index.html

- **23.–30. Mai 2016, Zypern:** XXIII. Mediterranes Fortbildungsseminar: Sonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie – Sun & Sound.

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. G. Bernaschek; Prof. Dr. J. Deutinger.

Referenten: Prof. Dr. R. Bald; Prof. Dr. Ch. Berg; Prof. Dr. Annegret Geipel; Prof. Dr. R. Gaubitz; Prof. Dr. B. J. Hackelöer; PD Dr. K.-S. Heling, Prof. Dr. E. Merz; Prof. Dr. H. Ofner.

Themenschwerpunkte: Neurosonographie • Fetalen Thorax • Fetale Echokardiographie • Fetale Abdomen • Fetalen Urogenitaltrakt • Fetale Extremitäten • Mehrlingsschwangerschaft – Risikoschwangerschaft? • Hydrops fetalis • First-Trimester-Screening • Genetik im 1. Trimenon • Organscreening • Mehrlingsschwangerschaften • Fetale Infektionen • Forensik beim niedergelassenen Arzt • Fehlbildungsdiagnostik im 2. Trimenon • Bildgebende Verfahren – 3D/4D/MRI • Invasive Diagnostik • Mammasonographie • Vergleich FMF London – FMF Deutschland • Doppler 1., 2., 3. Trimenon • Aktuelle Rechtsprechung • Präeklampsie – Screening? • Risikoschwangerschaft • Pränatale Therapie • Hinweiszeichen auf Fehlbildungen bzw. Chromosomenstörungen • Neue Methoden im genetischen Labor – Mikro-Array • Fetale Chromosomen aus mütterlichem Blut? • Gynäkologische Sonographie • Videoquiz • u.v.a.m.

Von der Österreichischen und Deutschen Ärztekammer werden 33 Wochenstunden Fortbildung anerkannt (entsprechend 44 DFP-Punkten), Schweiz 33 DFP-Punkte.

Auskunft und Anmeldung: Geo Reise & Erlebnis GmbH/Frau Alexandra Strasser, Tel.: +43(0)662 890111-217, Fax: +43(0)662 890111-109, E-Mail: alexandra.strasser@geo.at; www.sun-and-sound.com

Ihre Patientin kann ihrem Baby mehr geben als ihre schönen Augen.

Bis zu 75% der Entwicklung des Babys können epigenetisch beeinflusst werden, z. B. durch pränatale Ernährung.¹

Empfehlen Sie Ihrer Patientin eine bedarfsgerechte Versorgung in jeder Phase der Schwangerschaft:

- femibion® 1 mit 800 µg Folat-Booster zum schnellen Aufbau eines wirksamen Folat-Spiegels.²
- femibion® 2 mit 800 µg Folat zur Erhaltung des Folat-Spiegels und 200 mg DHA³ für die normale Entwicklung von Gehirn und Augen ab der 13. Woche.



femibion®

Aus Liebe zum neuen Leben.

¹ Ca. 25% der Entwicklung eines Babys sind rein genetisch vorbestimmt. Bis zu 75% werden durch die Interaktion der Gene mit dem Lebensstil der Mutter beeinflusst (Teh AL et al., Genome Res. 2014; 24 [7]: 1064-1074).

² Die ergänzende Aufnahme von Folsäure erhöht bei Schwangeren den Folat-Spiegel. Ein niedriger Folat-Spiegel ist bei Schwangeren ein Risikofaktor für die Entstehung von Neuralrohrdefekten beim heranwachsenden Fötus.

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

Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall

Ovula Nabothii – Die Eier des Martin Naboth Wissenswertes zu einem Nebenfund

C. Brezinka

Ovula Nabothii entstehen an der Übergangszone der Portio auf Basis einer Plattenepithelmetaplasie, die die endozervikalen Drüsen ausfüllen und verstopfen. Im Ultraschall stellen sich Ovula Nabothii als 10–15 mm große, glatt umrandete Zysten im Zervixbereich dar. Sie sind die häufigsten sonographischen Auffälligkeiten der Zervix und nahezu immer harmlos. Dennoch spricht einiges dafür, sie zu dokumentieren und ihren Verlauf bei weiteren Kontrollen im Auge zu behalten.

Es gibt im Ultraschall Befunde und Bilder, die so häufig und gleichzeitig so banal sind, dass sich niemand um sie kümmert und jeder gewohnheitsmäßig an ihnen vorbeisieht. Im gynäkologischen Schall sind die Ovula Nabothii, die zystischen Strukturen in der Zervix, die man bei gut einem Drittel aller Frauen über 30 sieht, ein typisches Beispiel. 1982 wurden erstmals Ovula Nabothii im Abdominalschall beschrieben. Sieht man sich heute diese Bilder an, hat man zuallererst Respekt vor der Geduld und dem Forscherdrang der Untersucher – und vor der Geduld und der Blasenfüllungskapazität der Patientinnen, deren Bilder präsentiert wurden [1]. Mit der Einführung des vaginalen Ultraschalls wurde alles beschrieben und publiziert, was sich der neuen hochauflösenden und wesentlich detailfreudigeren Methode erschloss – so auch die Ovula Nabothii, die von einer emsigen Wiener Arbeitsgruppe umfassend beschrieben wurden [2]. In den 25 Jahren, die seitdem vergangen sind, kam in der Literatur wenig Neues dazu. Die erwartete Weiterentwicklung der Vaginalsonde in eine intrazervikale Sonde mit 20 MHz, schmal wie ein dünner Hegar-Stift, die in optimistischen Artikeln mit präliminären Resultaten gefeiert wurde, fand nie statt: Die Prototypen verstauben vermutlich in irgendwelchen Schubladen [3].

Ovula Nabothii (engl. „Nabothian cysts“, fr. „kystes de Naboth“) sind die häufigsten Zysten der Zervix. Sie entstehen an der Übergangszone auf der Basis einer Plattenepithelmetaplasie, füllen die endozervikalen Drüsen aus und verstopfen sie. Makroskopisch sieht man sie z. B. beim Pap-Abstrich als gelblich-weiße Zysten, die oft gruppiert und meist 5–15 mm groß sind. Mikroskopisch sind sie mit einer einzelnen Schicht von Mucin-produzierendem Zervixepithel ausgekleidet [4].

Erstmals beschrieben wurden diese Zysten von dem französischen Anatomen Guillaume des Noues (1650–1735), nomenklatorisch zugeschrieben werden sie aber dem deutschen Mediziner **Martin Naboth** (1675–1721), der 1707 seine 30-seitige Dissertation *De Sterilitate Mulierum* in Leipzig verteidigte (Abb. 1). Darin beschrieb er perlenartige, durchsichtige Bläschen an der Zervix, von denen er vermutete, dass darin die weiblichen Eizellen gelagert wurden. Er nannte sie „Ovarium novum“. Zwar hatte Rainier de Graaf 30 Jahre zuvor in

Delft die nun nach ihm benannten Graaf'schen Follikel und das Corpus luteum beschrieben, doch es sollte noch mehr als 100 Jahre, bis 1824, dauern, bis Karl von Baer in Königsberg der Nachweis gelang, dass die Ovarien tatsächlich Eizellen produzieren und diese sich im Eileiter mit den Spermien vereinigen. Martin Naboth, von dem es kein erhaltenes Porträt gibt, stammte aus Calau in der Niederlausitz, dem Ort, dem die deutsche Sprache auch den „Kalauer“ verdankt.

Sieht man sich Patientinnen-Chat-Seiten an, fällt auf, wie häufig in diesen Foren sehr ängstlich um Rat gefragt wird, was denn diese finsternen schwarzen Löcher in der Gebärmutter seien, die der Gynäkologe auf Anfrage „mit einem Ausdruck, in dem irgendwie das Wort Ovulation vorkam“ weggewischt habe.

Um für diese Situation plausible Antworten bereit zu haben und um zu wissen, wann eine weitere Abklärung notwendig ist, ist hier das Wesentliche zu den Ovula Nabothii zusammengefasst:

Ovula Nabothii sind an und für sich harmlose Befunde, sowohl in der Kolposkopie als auch im Vaginalschall. Sie kommen einzeln vor, manchmal sind auch mehrere dieser Zysten

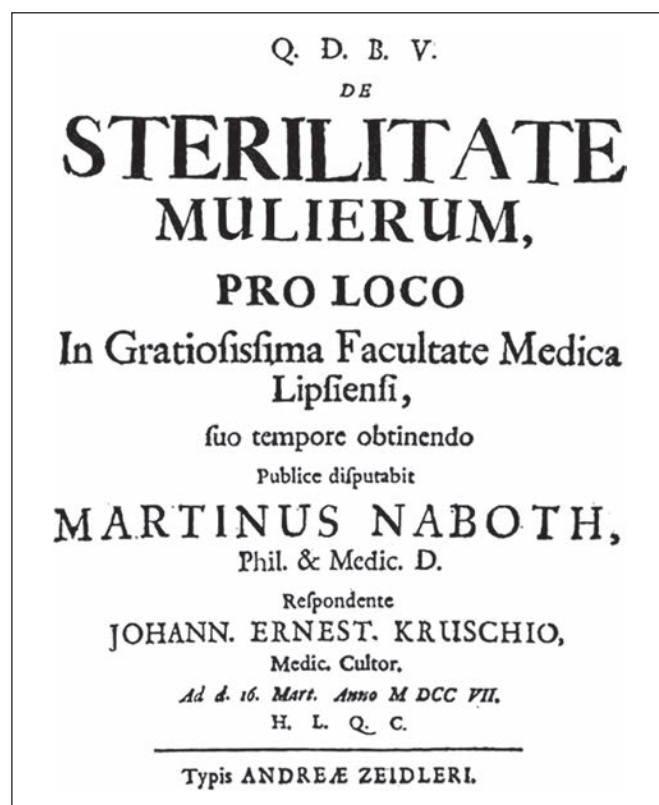


Abbildung 1: Die Dissertation von Martin Naboth aus dem Jahr 1707 (Bayr. Staatsbibliothek).

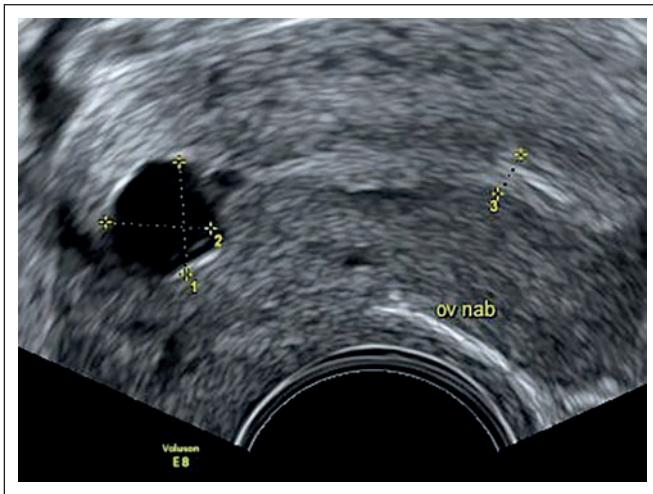


Abbildung 2: Ein 10 × 10 × 8 mm großes Ovulum Nabothii im Vaginalultraschall. Der echodensere, hellere Anteil der hinteren Muttermundslippe wird durch distale Schallverstärkung verursacht.

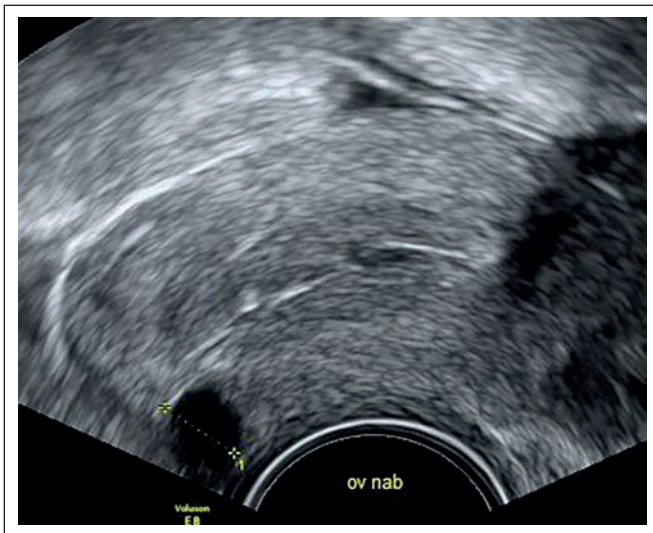


Abbildung 3: Ein 8 mm großes Ovulum Nabothii an der vorderen Muttermundslippe.

nebeneinander zu beobachten. Wie schon in der ersten gründlichen Beschreibung 1991 liegt die mittlere Größe bei 13 mm (Abb. 2). In seltenen Fällen können sie sehr groß werden und dabei das Rektum komprimieren oder sogar zum Geburtshindernis werden [5, 6].

Ovula Nabothii liegen meist tief unmittelbar dem Portio-Epithel an, sowohl an der vorderen als auch an der hinteren Muttermundslippe, manchmal liegen sie auch „höher“ bis zum Bereich des unteren Uterinsegments (Abb. 3–5).

Häufiger treten Ovula Nabothii nach Geburten, Operationen an der Zervix, wie z. B. der Versorgung von Emmet-Rissen, oder Konisationen auf (Abb. 6).

Ovula Nabothii können platzen und der Inhalt ausrinnen, in diesem Bereich können sich neue Zysten, aber auch echodense Narbenstränge bilden.

Im Ultraschall sind Ovula Nabothii ein gutes Einsatzgebiet für den 3D-Schall; dieser hilft, die Zyste besser zu lokalisieren (Abb. 7–9).



Abbildung 4: Ein 6 mm großes Ovulum Nabothii auf der Höhe des Übergangs Zervix-Corpus uteri. Die echoleere Zyste verursacht das Artefakt der distalen Schallverstärkung.

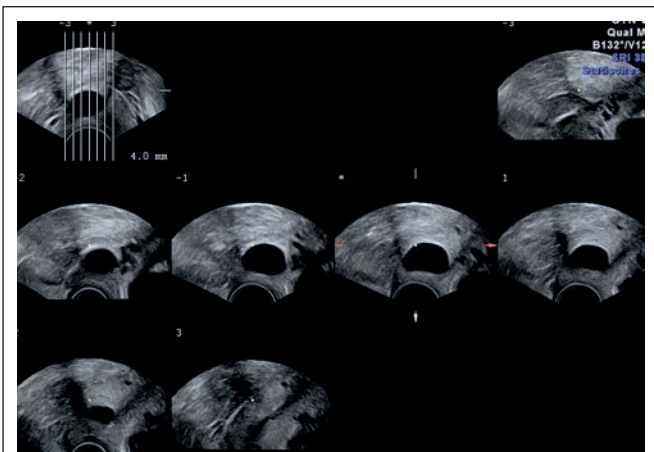


Abbildung 5: Ein 24 mm großes Ovulum Nabothii bei einer 56-jährigen Patientin im Sono-CT-Modus.



Abbildung 6: Ovula Nabothii am voroperierten Uterus: Im unteren Uterinsegment einer > 15 Jahre alten Sectionarbe mit 4 mm myometraner Residualdicke, distal davon zwei Ovula Nabothii.

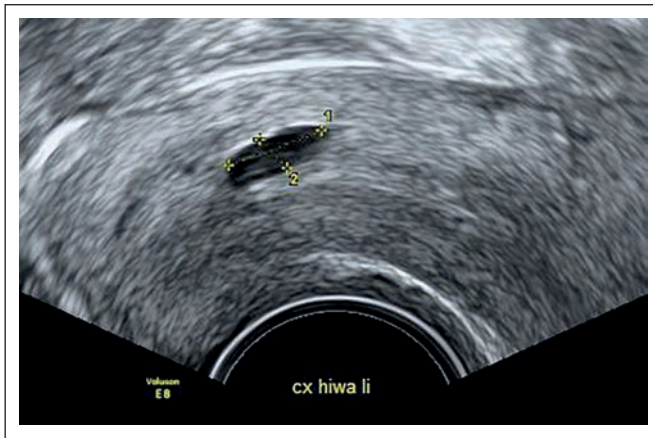


Abbildung 7: Ovulum Nabothii an der Zervixhinterwand.

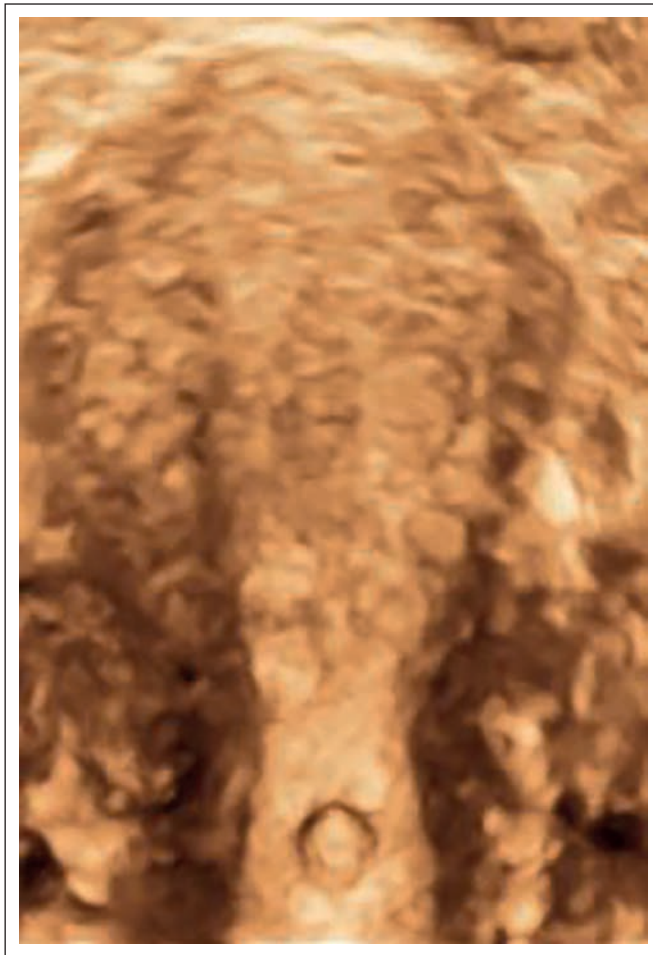


Abbildung 8: Wesentlich markanter als im B-Mode (Abb. 7) lässt sich dieselbe Struktur im 3D-Ultraschall darstellen.

Auch der Farb-Doppler findet bei der Differenzialdiagnostik eine nützliche Anwendung: Blutfluss in einer als Ovulum Nabothii angesprochenen Zyste ist ein sicheres Zeichen, dass dies nicht die richtige Diagnose ist. Starker Flow im Zervixgewebe zwischen mehreren Ovula Nabothii sollte sofort den Verdacht auf ein Malignom wecken.

Differenzialdiagnostisch kommen Endometriose/Adenomyose-Zysten in Betracht. Die fokale Hyperplasie der endozervikalen Drüsen („tunnel cluster“), eine multizystische Sonderform der Ovula Nabothii, lässt sich nur histologisch bestätigen [7].

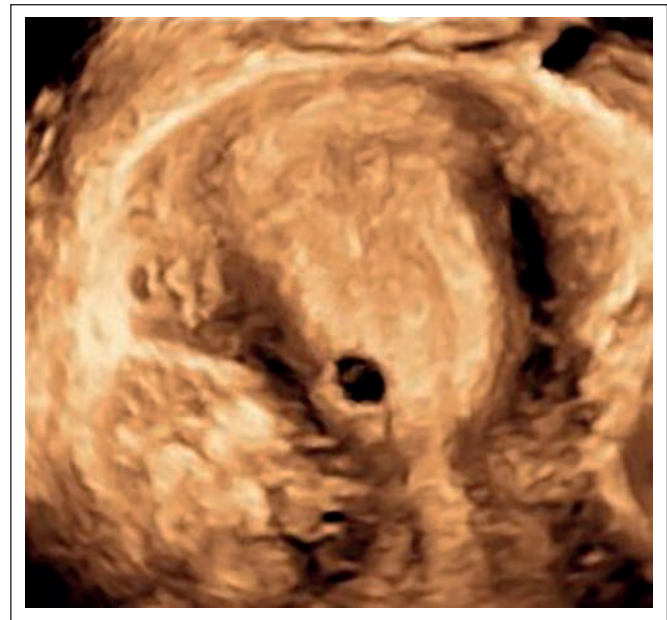


Abbildung 9: 3D-Bild eines Ovulum Nabothii.

Das Adenoma malignum, eine sehr selten Variante des endozervikalen Adenokarzinoms, zeigt im sonographischen Bild eine gewisse Ähnlichkeit mit Ovula Nabothii. In den spärlichen Studien zur Ultraschalldiagnostik waren die Zysten beim Adenoma malignum stets deutlich größer (2,5–7 cm) als durchschnittliche Ovula Nabothii, weiters waren mehrere multilokuläre Zysten durch echoreiches, stark vaskularisiertes Parenchym getrennt [8].

Ovula Nabothii sind im gynäkologischen Vaginalschall Alltagsbefunde, ebenso wie beim Pap-Abstrich und bei der Kolposkopie. Dennoch sollten sie in diesen drei diagnostischen Standardsituationen dokumentiert und im Auge behalten werden. Ovula Nabothii sind im 3D-Ultraschall ein guter Anwendungsbereich für die Dokumentation zystischer Strukturen außerhalb der Ovarien, mit der Anwendung des Farb-Dopplers kann innerhalb von Sekunden festgestellt werden, ob eine suspekta Vaskularisation vorliegt.

Literatur:

1. Fogel SR, Slasky BS. Sonography of Nabothian cysts. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 138: 927–30.
2. Eppel W, Schurz B, Frigo P, et al. Die vaginasonographische Darstellung der Ovula Nabothii. *Ultraschall Med* 1991; 12: 143–5.
3. Senoh D, Yanagihara T, Hata T. Clinical application of intrauterine sonography with high-frequency, real-time miniature transducer in gynecologic disorders. Preliminary report. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 108–13.
4. Wright T, Ronnett B, Ferenczy A. Benign Diseases of the Cervix. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett B (eds). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer, New York, 2014; 156–92.
5. Temur I, Ulker K, Sulu B, et al. A giant cervical nabothian cyst compressing the rectum, differential diagnosis and literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38: 276–9.
6. Vural F, Sanverdi I, Coskun AD, et al. Large Nabothian cyst obstructing labour passage. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: QD06–7.
7. Park SB, Lee JH, Lee YH, et al. Multilocular cystic lesions in the uterine cervix: broad spectrum of imaging features and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 517–23.
8. Park SB, Moon MH, Hong SR, et al. Adenoma malignum of the uterine cervix: ultrasonographic findings in 11 patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 716–21.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Brezinka
Universitätsklinik für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: christoph.brezinka@i-med.ac.at

News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ Live-Birth Rates in Very Poor Prognosis Patients, Who Are Defined as Poor Responders under the Bologna Criteria, with Nonelective Single Embryo, Two-Embryo, and Three or More Embryos Transferred

Gleicher N, et al. *Fertil Steril* 2015; 104: 1435–41.

Abstract

Objective: To determine live-birth rates (LBRs) at various ages in very poor prognosis patients, who are defined as poor responders under the Bologna criteria. **Design:** Retrospective cohort study. **Setting:** Academically affiliated private fertility center. **Patient(s):** Among 483 patients, who under the Bologna criteria (three or fewer oocytes, > 40 years of age, and/or antimüllerian hormone [AMH] < 1.1 ng/mL [$\frac{2}{3}$ criteria minimum]) were poor responders, 278 (381 fresh IVF cycles) qualified for the study because they had at least one embryo on day 3 for transfer. **Intervention(s):** IVF cycles in women with low functional ovarian reserve, involving androgen and CoQ10 supplementation and ovarian stimulation with daily gonadotropin dosages of 300–450 IU of FSH and 150 IU of hMG in microdose agonist cycles. **Main Outcome Measure(s):** Age-specific LBRs per ET. **Result(s):** Ages did not differ between nonelective (ne) single ET (SET), ne2-ET, and ne $\geq$ 3-ET cycles (41.3 ± 3.9 , 41.7 ± 3.1 , and 42.4 ± 2.1 years, respectively). Patients with neSETs demonstrated significantly lower AMH and higher FSH levels and required higher gonadotropin dosages than ne2-ET and ne $\geq$ 3-ET patients. LBRs declined with age. Above age 42, three or more embryos are required to achieve reasonable LBRs and two or more to avoid futility under American Society for Reproductive Medicine (ASRM) guidelines. **Conclusion(s):** Very poor prognosis patients can still achieve acceptable pregnancy rates at least till their mid-40s if they reach ET. The degree to which egg donation is emphasized as the only treatment option in such patients, therefore, requires reconsideration. Above age 42, at least two, and preferably three embryos, are however required to exceed futility, as defined by ASRM.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser Studie, welche in einem renommierten New Yorker Zentrum durchgeführt wurde, konzentrierte man sich ausschließlich auf sog. „Low-Responderinnen“, wobei zur Definition die Bologna-Kriterien herangezogen wurden (Reifung von 3 oder weniger Eizellen unter Stimulation, Alter > 40 Jahre, AMH < 1,1 ng/ml; 2 der 3 Kriterien müssen erfüllt sein). Hauptzielparameter war die Lebendgeburtenrate (LBR) pro Embryotransfer, stratifiziert nach Alter der Patientin (< 35, 35–37, 38–40, 41–42, $\geq$ 43) und Anzahl der transferierten Embryonen (1, 2, $\geq$ 3). Alle Patientinnen wurden in einem sog.

„Microdose agonist“-Protokoll mit täglich 300–450 IE FSH + 150 IE hMG stimuliert und erhielten adjuvant DHEA und CoenzymQ10. Von primär 768 Zyklen mussten 48,3 % vorzeitig abgebrochen werden, weil es zu keinerlei Follikelwachstum, zu komplettem Befruchtungsversagen oder zu einem Arrest in der Embryonalentwicklung kam.

In den verbliebenen Zyklen wurden ausschließlich Tag-3-Transfers durchgeführt, wobei sich zeigte, dass in der Gruppe der „jungen Low-Responderinnen“ (< 35 Jahre) die LBR pro Embryotransfer auch beim Transfer von nur 1 oder 2 Embryonen mit 33 % recht hoch lag. Hingegen konnte bei Frauen $\geq$ 43 Jahre durch Transfer von 1 Embryo gar keine Schwangerschaft erzielt werden; wurden 2 Embryonen transferiert, so lag die LBR bei 1,8 %, beim Transfer von $\geq$ 3 Embryonen bei immerhin 7,4 % (Table 3, Gleicher N et al. *Fertil Steril* 2015).

Ich finde diese Arbeit sehr interessant, da hier jene Patientinnen „im Mittelpunkt“ stehen, die sonst in Studien meist exkludiert sind. In der Aufklärung betroffener Kinderwunschaare über ihre realistische Chance auf eine Lebendgeburt sind diese Daten sehr wichtig.

■ Live Birth Rates after Modified Natural Cycle Compared with High-Dose FSH Stimulation Using GnRH Antagonists in Poor Responders

Lainas TG, et al. *Hum Reprod* 2015; 30: 2321–30.

Abstract

Study Question: Do live birth rates differ between modified natural cycles (MNCs) and cycles using high-dose follicle stimulating hormone (HDFSH) with gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist in poor responder patients? **Summary Answer:** Live birth rates are significantly higher in MNC compared with HDFSH GnRH antagonist cycles in poor responder patients. **What Is Known Already:** Previous data on the efficiency of MNC in poor responders are very limited and suggest that MNC in vitro fertilization (IVF) does not offer a realistic solution for parenthood in these patients, since live birth rates are disappointingly low. To date, no studies exist comparing MNC with HDFSH stimulation protocols in poor responders. **Study Design, Size, Duration:** The present retrospective study included 161 MNCs (106 women in the MNC group) and 164 HDFSH antagonist cycles (136 women in the HDFSH group) performed between January 2008 and December 2013 at Eugonia Assisted Reproduction Unit. The patients included in the study had to fulfill the Bologna criteria for the definition of poor ovarian response. **Participants/Materials, Setting, Methods:** Irrespective of their age, poor responder patients should have a diminished ovarian reserve

as shown by low antral follicle count (≤ 5) and increased basal FSH (> 12 IU/l), and one or more previous failed IVF cycles in which ≤ 3 oocytes were retrieved using a high gonadotrophin dose. Analysis was performed by adjusting for the non-independence of the data. **Main Results and the Role of Chance:** The probability of live birth was significantly higher in the MNC when compared with the HDFS group (OR: 4.01, 95 % CI: 1.14–14.09), after adjusting for basal FSH, female age and cause of infertility, variables which were shown to be associated with the probability of live birth in univariable analysis. MNCs were characterized by significantly lower total gonadotrophin dose (490.0 ± 35.2 IU versus 2826.1 ± 93.4 IU, $P < 0.001$), lower estradiol concentrations (237.5 ± 12.3 pg/ml versus 487.3 ± 29.8 pg/ml, $P < 0.001$), fewer follicles present on the day of hCG (1.9 ± 0.1 versus 3.2 ± 0.2 , $P < 0.001$), fewer oocytes retrieved (1.1 ± 0.01 versus 2.4 ± 0.1 , $P < 0.001$), fewer oocytes fertilized (0.7 ± 0.1 versus 1.4 ± 0.1 , $P < 0.001$), fewer embryos transferred (0.7 ± 0.1 versus 1.4 ± 0.1 , $P < 0.001$), fewer good-quality embryos available (0.5 ± 0.1 versus 0.8 ± 0.1 , $P < 0.001$) and fewer good-quality embryos transferred (0.5 ± 0.05 versus 0.8 ± 0.1 , $P < 0.001$) compared with the HDFS group. However, the proportion of cycles with at least one good-quality embryo transferred per started cycle was similar between the two groups compared (62.5, 95 % CI: 52.7–72.3 versus 62.7, 95 % CI: 53.0–72.5, respectively). **Limitations, Reasons for Caution:** This is a retrospective comparison between MNC and HDFS GnRH antagonist protocols in a large group of poor responder patients according to the Bologna criteria. Although the two groups compared were not imbalanced for all basic characteristics and multivariate analysis were performed to adjust for all known confounders, it cannot be excluded that non-apparent sources of bias might still be present. Future randomized controlled trials are necessary to verify the present findings. **Wider Implications of the Findings:** Both MNC and HDFS antagonist protocols offer very low chances of live birth in poor responder patients who fulfill the Bologna criteria. However, MNC-IVF is a more patient-friendly approach, with a higher probability of live birth compared with the HDFS antagonist protocol. In this respect, the current data might be of help in counseling such patients, who do not wish to undergo oocyte donation, prior to abandoning treatment altogether and/or proceeding to adoption. [...]

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser retrospektiven Studie wurden ausschließlich „Low-Responderinnen“ inkludiert, wobei zur Definition die Bologna-Kriterien herangezogen wurden (Reifung von 3 oder weniger Eizellen unter Stimulation, Alter > 40 Jahre, AMH $< 1,1$ ng/ml; 2 der 3 Kriterien müssen erfüllt sein). 106 Frauen (in 161 Zyklen) wurden im sog. „modifizierten Naturzyklus“ (MNC) und 136 Frauen (in 164 Zyklen) nach einem Hochdosis-FSH-Antagonistenprotokoll stimuliert (HDFS). In der ersten Gruppe begann die Verabreichung von 150 IE rFSH + Antagonist bei einem Follikeldurchmesser von 14 mm, wobei bereits bei Follikelgröße von 16 mm mit 10.000 IE HCG ausgelöst wurde.

In der HDFS-Gruppe hingegen wurde im flexiblen Antagonistenprotokoll mit 300–450 IE rFSH stimuliert und ebenso bei Follikelgröße von 16 mm mit 10.000 IE HCG ausgelöst.

In der MNC-Gruppe waren der Gonadotropin-Gesamtverbrauch, die Östrogenkonzentration bei Auslösung, die Anzahl der Follikel, der Eizellen, der befruchteten Eizellen, der transferierten Embryonen und der hochqualitativen Embryonen naturgemäß niedriger, jedoch betrug die Lebendgeburtenrate (LBR; Hauptzielparameter der Studie) 7,5 % in der MNC-Gruppe und lediglich 3,1 % in der HDFS-Gruppe (OR: 4,01). Als mögliche Ursache kommt hier die vorzeitige Luteinisierung insbesondere in HDFS-Zyklen infrage, welche v. a. bei fortgeschrittenem Alter immer wieder beobachtet wird.

Für unsere „Low-Responderinnen“ scheint ein MNC-Zyklus eine echte Behandlungsalternative zum HDFS-Protokoll zu sein, wegen der offensichtlich höheren LBR bei gleichzeitig wesentlich niedrigeren Kosten für Patientinnen, welche ja zumeist aufgrund des Alters ≥ 40 nicht mehr in den „Genuss“ der Teilfinanzierung durch den ivf-Fonds kommen.

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

Androgentherapie in der Menopause

P. Frigo

■ Dehydroepiandrosterone for Women in the Peri- or Postmenopausal Phase

Scheffers CS, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD 011066.

Abstract

Background: During menopause a decreasing ovarian follicular response generally causes a fluctuation and eventual decrease in estrogen levels. This can lead to the development of various perimenopausal and postmenopausal symptoms (for example hot flushes, night sweats, vaginal dryness). Dehydroepiandrosterone (DHEA) is one of the main precursors of androgens, which in turn are converted to testosterone and estrogens. It is possible that the administration of DHEA may increase estrogen and testosterone levels in peri- and postmenopausal women to alleviate their symptoms and improve general wellbeing and sexual function (for example libido, dyspareunia, satisfaction). Treatment with DHEA is controversial as there is uncertainty about its effectiveness and safety. This review should clearly outline the evidence for DHEA in the treatment of menopausal symptoms and evaluate its effectiveness and safety by combining the results of randomised controlled trials. **Objectives:** To assess the effectiveness and safety of administering DHEA to women with menopausal symptoms in the peri- or postmenopausal phase. **Search Methods:** The databases that we searched (3 June 2014) with no language restrictions applied were the Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL and LILACS. We also searched conference abstracts and citation lists in the ISI Web of Knowledge. Ongoing trials were searched in the trials registers. Reference lists of retrieved articles were checked. **Selection Criteria:** We included randomised controlled trials comparing any dose and form of DHEA by any route of administration versus any other active intervention, placebo or no treatment for a minimal treatment duration of seven days in peri- and postmenopausal women. **Data Collection and Analysis:** Two authors independently extracted data after assessing eligibility for inclusion and quality of studies. Authors were contacted for additional information. **Main Results:** Twenty-eight trials with 1273 menopausal women were included in this review. Data could be extracted from 16 trials to conduct the meta-analysis. The overall quality of the studies was moderate to low with the majority of studies that were included in the meta-analysis having reasonable methodology. Compared to placebo, DHEA did not improve quality of life (standardised mean difference (SMD) 0.16, 95 % confidence interval (CI) -0.03 to 0.34, $P = 0.10$, 8 studies, 287 women (132 from parallel and 155 from crossover trials), $I^2 = 0\%$, moderate

quality evidence; one trial of the nine that reported on this outcome was removed in a sensitivity analysis as it was judged to be at high risk of bias). DHEA was found to be associated with androgenic side effects (mainly acne) (odds ratio (OR) 3.77, 95 % CI 1.36 to 10.4, $P = 0.01$, 5 studies, 376 women, $I^2 = 10\%$, moderate quality evidence) when compared to placebo. No associations were found with other adverse effects. It was unclear whether DHEA affected menopausal symptoms as the results from the trials were inconsistent and could not easily be pooled to provide an overall effect due to different types of measurement (for example continuous, dichotomous, change and end scores). DHEA was found to improve sexual function (SMD 0.31, 95 % CI 0.07 to 0.55, $P = 0.01$, 5 studies, 261 women (239 women from parallel trials and 22 women from crossover trials), $I^2 = 0\%$; one trial judged to be at high risk of bias was removed during sensitivity analysis) compared to placebo. There was no difference in the acne associated with DHEA when comparing studies that used oral DHEA (OR 2.16, 95 % CI 0.47 to 9.96, $P = 0.90$, 3 studies, 136 women, $I^2 = 5\%$, very low quality evidence) to one study that used skin application of DHEA (OR 2.74, 95 % CI 0.10 to 74.87, $P = 0.90$, 1 study, 22 women, very low quality evidence). The effects did not differ for sexual function when studies using oral DHEA (SMD 0.11, 95 % CI -0.13 to 0.35, $P = 0.36$, 5 studies, 340 women, $I^2 = 0\%$) were compared to a study using intravaginal DHEA (SMD 0.42, 95 % CI 0.03 to 0.81, 1 study, 218 women). Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 1.77$, $df = 1$ ($P = 0.18$), $I^2 = 43.4\%$. Insufficient data were available to assess quality of life and menopausal symptoms for this comparison. There were insufficient data available to compare the effects of DHEA to hormone therapy (HT) for quality of life, menopausal symptoms, and adverse effects. No large differences in treatment effects were found for sexual function when comparing DHEA to HT (mean difference (MD) 1.26, 95 % CI -0.21 to 2.73, $P = 0.09$, 2 studies, 41 women, $I^2 = 0\%$). **Authors' Conclusions:** There is no evidence that DHEA improves quality of life but there is some evidence that it is associated with androgenic side effects. There is uncertainty whether DHEA decreases menopausal symptoms, but DHEA may slightly improve sexual function compared with placebo..

Relevanz für die Praxis

In dieser Arbeit wurden insgesamt 1273 menopausale Patientinnen aus Vergleichsstudien mit DHEA gegen Placebo oder einer anderen Therapie zusammengefasst und ausgewertet: Es zeigte sich, dass sich die Lebensqualität durch DHEA nicht erhöhte, allerdings war eine leichte Abnahme der klimakterischen Beschwerden beobachtbar. Die Hauptwirkung (placebo-kontrolliert) von DHEA lag in einer Verbesserung der Sexualität. Die beschriebene Nebenwirkung war eine klassische aller Androgene: unreine Haut, sprich Akne. In der Praxis wird

DHEA zumeist im Anti-Aging-Bereich eingesetzt; es scheint, dass der Einsatz bei z. B. Libidoverlust und anderen Sexualproblemen, die mit einem niedrigen Androgenspiegel vergesellschaftet sind, gerechtfertigt ist.

■ To Be or Not to Be in Sexual Desire: The Androgen Dilemma

Nappi RE. *Climacteric* 2015; 18: 672–4.

Abstract

The androgen milieu and sexual desire in women seem to be tightly linked because they both decline with age. However, we are still missing a cut-off plasma level for androgens (total testosterone, free testosterone) or androgen precursors (androstenedione, dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS)) to diagnose androgen deficiency in clinical practice. Apart from the complex multidimensional nature of sexual desire across the reproductive lifespan, the correlation between measurements of testosterone and specific signs and symptoms has been difficult because, according to guidelines, most available assays are unreliable at baseline and under hormonal treatments. Recent data obtained with accurate methods based on mass spectrometry to measure total testosterone levels found a significant positive association with sexual desire, arousal and masturbation in midlife US women across the menopausal transition. Even in a European cohort of healthy women aged 19–65 years, sexual desire, measured with a validated questionnaire, correlated overall with free testosterone and androstenedione measured with mass spectrometry. Collectively, these data support the therapeutic use of testosterone for low desire and sexual dysfunction in those clinical conditions in which androgen deficiency may be accurately diagnosed.

Relevanz für die Praxis

In dieser Studie wird besonders auf die Bedeutung des Testosterons bei verringerter Libido bzw. anderen Sexualstörungen hingewiesen. Der Autor beruft sich auf Studien, die eine negative Korrelation von Testosteron und Sexualfunktion zeigen. Eine Lokaltherapie mit testosteronhaltigen Cremes kann empfohlen werden. Systemische Testosterontherapien für die Frau, wie das kurzzeitig am Markt erhältliche Testosteronpflaster Intrinsa, das leider vom Markt genommen wurde, sind nur in Ausnahmefällen indiziert.

■ Dry Eye in Postmenopausal Women: A Hormonal Disorder

Sriprasert I, et al. *Menopause* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: This review examines the etiology and pathophysiology of dry eye disease in postmenopausal women, and describes the steroid reproductive hormone influences that may contribute to its development. **Methods:** We have

reviewed the relevant studies on dry eye disease related to hormonal status and hormone therapy (HT) in both animal models and humans. **Results:** Although both low and high estrogen levels have been associated with symptoms of dry eye disease, low androgen levels are a more consistent factor in its etiology. Postmenopausal HT with estrogen or estrogen plus progestogen has shown a limited benefit for dry eye symptoms and may even result in progression of meibomian gland dysfunction, decreased tear film break up time, and tear flow reduction. However, systemic or local androgen treatment has shown promising results in improving dry eye symptoms. **Conclusions:** Because of the high incidence of dry eye among postmenopausal women that may be related to the hormonal treatment, we propose that a multidisciplinary approach should be considered between gynecologists and ophthalmologists in management of this disorder.

Relevanz für die Praxis

Das trockene Auge und die Therapie mit Östrogenen ist schon länger bekannt [1, 2]. Eine Therapie mit Androgenen ist ein interessanter neuer Aspekt, der sicher noch einiger Studien bedarf.

■ Androgen Therapy in Women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Wierman ME, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3489–510.

Abstract

Objective: To update practice guidelines for the therapeutic use of androgens in women. **Participants:** A Task Force appointed by the Endocrine Society, American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), American Society for Reproductive Medicine (ASRM), European Society of Endocrinology (ESE), and International Menopause Society (IMS) consisting of six experts, a methodologist, and a medical writer. **Evidence:** The Task Force commissioned two systematic reviews of published data and considered several other existing meta-analyses and trials. The GRADE methodology was used; the strength of a recommendation is indicated by a number “1” (strong recommendation, we recommend) or “2” (weak recommendation, we suggest). **Consensus Process:** Multiple e-mail communications and conference calls determined consensus. Committees of the Endocrine Society, ASRM, ACOG, ESE, and IMS reviewed and commented on the drafts of the guidelines. **Conclusions:** We continue to recommend against making a diagnosis of androgen deficiency syndrome in healthy women because there is a lack of a well-defined syndrome, and data correlating androgen levels with specific signs or symptoms are unavailable. We recommend against the general use of T for the following indications: infertility; sexual dysfunction other than hypoactive sexual desire disorder; cognitive, cardiovascular, metabolic, or bone health; or general well-being. We recommend against the routine

use of dehydroepiandrosterone due to limited data concerning its effectiveness and safety in normal women or those with adrenal insufficiency. We recommend against the routine prescription of T or dehydroepiandrosterone for the treatment of women with low androgen levels due to hypopituitarism, adrenal insufficiency, surgical menopause, pharmacological glucocorticoid administration, or other conditions associated with low androgen levels because there are limited data supporting improvement in signs and symptoms with therapy and no long-term studies of risk. Evidence supports the short-term efficacy and safety of high physiological doses of T treatment of postmenopausal women with sexual dysfunction due to hypoactive sexual desire disorder. Importantly, endogenous T levels did not predict response to therapy. At present, physiological T preparations for use in women are not available in many countries including the United States, and long-term safety data are lacking. We recommend that any woman receiving T therapy be monitored for signs and symptoms of androgen excess. We outline areas for future research. Ongoing improvement in androgen assays will allow a redefinition of normal ranges across the lifespan; this may help to clarify the impact of varying concentrations of plasma androgens on the biology, physiology, and psychology in women and lead to indications for therapeutic interventions.

Relevanz für die Praxis

Das Konsensuspapier der Amerikanischen Gesellschaft, der Internationalen Menopausengesellschaft u.v.m. zeigt, dass die Androgentherapie der Frau wie auch die weibliche Andropause überhaupt erst am Beginn ihrer Erforschung steht. Selbst Normalwerte für die einzelnen Lebensphasen sind auch aufgrund zahlreicher unterschiedlicher Labormethoden nicht standardisiert. In diesem Statement wird die Testosterontherapie der Frau bei Libidoverlust angesprochen; diese sollte möglichst physiologisch und auch nur kurzzeitig sein, da Daten aus Langzeitstudien fehlen.

Literatur:

1. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 100–2.
2. Sator MO, Joura EA, Frigo P, et al. Hormone replacement therapy and intraocular pressure. Maturitas 1997; 28: 55–8.

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



High-Tech Verhütung mit Formgedächtnis: IUB Kupferball



- ◆ Gebärmutterfreundlich & flexibel
- ◆ Formgedächtnislegierung Nitinol
- ◆ 17 Kupferperlen | Gesamtoberfläche von 300mm²
- ◆ dreidimensionales sphärisches Gebilde
- ◆ Durchmesser von etwa 1,2 cm bzw. 1,5 cm
- ◆ 5 Jahre wirksam

Vorteile gegenüber anderen Systemen

- ◆ einfache Insertion
- ◆ kaum Perforationsgefahr beim Setzen
- ◆ weniger Irritation des Endometriums durch
 - die geringe Größe
 - die Elastizität und
 - keine Ecken & Kanten


GYNIAL
www.gynial.com



First to know

P. Stute

■ Besteht ein Zusammenhang zwischen Osteoporose und erhöhtem kardiovaskulärem Erkrankungsrisiko?

Värrä M, Tuomainen TP, Honkanen R, et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women – the OSTPRE-BBA study. *Maturitas* 2014; 78: 304–9.

Hintergrund

Viele ältere Frauen sind von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen betroffen. Es stellt sich die Frage nach einem metabolischen Zusammenhang.

Zusammenfassung

Die OSTPRE-BBA- („Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention-Bone Brain Atherosclerosis“-) Studie ist eine Querschnittsuntersuchung der finnischen prospektiven OSTPRE-Kohortenstudie an 290 Frauen im mittleren Alter von 73,6 Jahren, bei denen die A.-carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT; Maximum und Mittel), der Koronarkalk (CAC; ja/nein) und die Knochendichte (BMD; T-Score) gemessen wurden. 54 % der Frauen hatten (früher oder jetzt) während ca. 4,5 Jahren eine Hormontherapie (HT) angewandt. 35 % waren adipös (BMI > 30). Die mittlere alimentäre Kalziumzufuhr betrug 762 mg/Tag.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen T-Score des Schenkelhalses und mittlerer CIMT, wohl aber mit der maximalen CIMT (nach Adjustierung für Alter, BMI, HT, Blutdruck, Nikotin und Sport). Bei Frauen mit Osteoporose (T-Score < -2,5; n = 20) betrug die maximale CIMT $2,51 \pm 0,88$ mm. Bei Frauen mit normaler Knochendichte (T-Score > -1; n = 122) betrug die maximale CIMT dagegen nur $1,93 \pm 0,64$ mm (p = 0,001). Die maximale CIMT war bei HT-Anwenderinnen signifikant niedriger als bei Nichtanwenderinnen. Die Wahrscheinlichkeit für CAC war in der Osteoporose-Subgruppe 4× höher als in der knochengesunden Subgruppe (OR = 4,2; p = 0,038). Die alimentäre Kalziumzufuhr war bei Frauen ohne CAC signifikant höher als bei Frauen mit CAC (p = 0,004). HT und Sport (1 Stunde/Woche) hatten keinen Einfluss auf das Vorhandensein von Koronarkalk.

Kommentar

Die Ergebnisse bestätigen frühere Studien, die eine ungünstige Assoziation zwischen (niedriger) Knochendichte und (erhöhter) CIMT gezeigt haben [1–3]. Der genaue Pathomechanismus ist jedoch unklar. Der günstige Einfluss einer HT auf die CIMT bestätigt die Ergebnisse der ELITE-Studie, die eine geringere CIMT-Progression bei HT-Start innerhalb von 6 Jahren nach der Menopause zeigen konnte (Jahrestagung IMS 2014). Allerdings wird in der OSTPRE-BBA nicht nach HT-Startalter differenziert. Limitationen von OSTPRE-BBA sind, dass aufgrund der Selektionskriterien nur 2 % der ursprünglichen

OSTPRE-Kohorte eingeschlossen werden konnten, jedoch Frauen mit chronischen Erkrankungen oder bestimmten Medikationen (z. B. Statine, Bisphosphonate) nicht ausgeschlossen wurden. Aus klinischer Sicht lässt sich jedoch festhalten, dass Frauen mit Osteoporose nicht nur vor Frakturen geschützt werden müssen, sondern möglicherweise auch einem höheren kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind, das sich leicht mittels Risikokalkulatoren wie PROCAM (<http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>) erfassen lässt.

Literatur:

1. Fodor D, Bondor C, Albu A, et al. Relation between intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2011; 129: 139–45.
2. Hmamouchi I, Allali F, Khazzani H, et al. Low bone mineral density is related to atherosclerosis in postmenopausal Moroccan women. *BMC Public Health* 2009; 9: 388.
3. Tamaki J, Iki M, Hirano Y, et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 53–60.

■ Tod durch Absetzen einer HRT?

Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4588–94.

Der Autor hat die Daten persönlich am 14.11.2015 bei der DMG-Jahrestagung in Frankfurt (www.menopause-gesellschaft.de) präsentiert.

Hintergrund

Gemäß den internationalen Empfehlungen zur Hormonersatztherapie (HRT) soll deren Anwendungsdauer so kurz wie möglich sein [1]. Doch was passiert nach dem HRT-Stopp?

Zusammenfassung

In einer finnischen Registerstudie wurden 332.202 Frauen ≥ 40 Jahre, die im Zeitraum 1994–2009 eine HRT nach einer mittleren Anwendungsdauer von $6,2 \pm 6,0$ Jahren beendeten, während eines mittleren Follow-ups von $5,5 \pm 3,8$ Jahren weiterverfolgt. In diesem Zeitraum verstarben 5129 Frauen an den Folgen eines kardialen Ereignisses bzw. eines Apoplex.

Innerhalb des ersten Jahres nach HRT-Stopp waren – unabhängig von der HRT-Anwendungsdauer ($\leq$ oder > 5 Jahre) – die Gesamtmortalität (SMR* $2,28$, 95%-CI $2,23$ – $2,34$), das Risiko für einen kardialen Tod (SMR $1,26$, 95%-CI $1,16$ – $1,37$) oder Tod nach Apoplex (SMR $1,63$, 95%-CI $1,47$ – $1,79$) signifikant erhöht (p < 0,05). Unter Berücksichtigung des Alters bei HRT-Start traf diese Risikoerhöhung v. a. für die Frauen, die < 60 Jahre mit einer HRT begonnen hatten, zu, aber nicht für die Frauen, die > 60 Jahre bei HRT-Start waren.

Mehr als ein Jahr nach HRT-Stopp waren allerdings – für alle Frauen zusammen betrachtet – die Risiken für einen kardialen

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus dem „Newsletter“ der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V.

*SMR = „standardized mortality ratio“ = Anzahl der beobachteten Todesfälle im Verhältnis zur erwarteten Mortalität infolge eines kardialen Ereignisses oder Apoplex

Tod oder Tod nach Apoplex signifikant erniedrigt. In der Subgruppe der Frauen, die < 60 Jahre (sog. günstiges Zeitfenster) mit einer > 5-jährigen HRT begonnen hatten, war jedoch auch noch mehr als ein Jahr nach HRT-Stopp ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Tod nach einem Herzereignis (SMR 1,27, 95%-CI 1,14–1,41) bzw. Apoplex (SMR 1,67, 95%-CI 1,47–1,89) nachweisbar.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die gängige Empfehlung/Praxis, eine HRT nach 1 Jahr abzusetzen, um deren Indikation zu überprüfen, angesichts der erhöhten kardiovaskulären Mortalität innerhalb des ersten Jahres nach HRT-Stopp fragwürdig ist.

Kommentar

Die vorliegende finnische Registerstudie fokussiert mit der bisher größten Fallzahl auf das „Schicksal“ der HRT-Stopperinnen. Sie lässt grundsätzlich zwei Interpretationen zu:

(1) Der Risikoanstieg im ersten Jahr nach Absetzen einer HRT ist Ausdruck der Normalisierung eines durch die HRT verminderten Risikos. Der Effekt ist auch noch in den Folgejahren zu erkennen, wenn die HRT frühperimenopausal begonnen wurde, was das Konzept eines „günstigen Fensters“ unterstützt [2–5]. Für die Praxis hieße das, dass die HRT früh begonnen und von einer jährlichen Überprüfung der HRT-Indikation möglichst abgesehen werden sollte. Offen bleibt allerdings die Frage, wie lange die Einnahme ausgedehnt werden soll.

(2) Aus der Studie können keine praktischen Rückschlüsse gezogen werden, da mögliche andere – evtl. vaskuläre – Gründe für das Absetzen der HRT (z. B. KHK) und somit ein „Unhealthy-user“-Bias nicht miteinbezogen wurden. Diese Frage wäre nur durch eine randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) zu beantworten. Möglicherweise kann die nachträgliche Auswertung einer der bekannten RCTs genutzt werden, um die Zweifel, die die vorliegende Studie evtl. streut, zu korrigieren.

Literatur:

1. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.
2. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363–6.
3. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
4. Schierbeck LL, Reinmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2007; 310: 1353–68.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern
CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

E-Mail: petra.stute@insel.ch



Verhütung mit Verantwortung



ÖSTROGENFREI
75 µg DSG



LEVONORGESTREL
0,02 mg EE
0,1 mg LNG



LEVONORGESTREL
0,03 mg EE
0,15 mg LNG

Die Fachkurzinformation finden Sie
auf den Seiten 41 und 42


GYNIAL
— www.gynial.com —

Die Mädchensprechstunde

Expert Opinion: Intrauterine Contraception: The Biggest Challenge

D. Wildemeersch¹, N. D. Goldstuck²

¹Gynecological Outpatient Clinic and IUD Training Center, Ghent, Belgium; ²Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University and Tygerberg Hospital, Western Cape, South Africa

In many ways IUDs are the near ideal form of long-acting reversible contraception and are strategically important for family planning in general and for preventing unintended pregnancies in particular. Their ability to reduce unintended pregnancy is governed by women *continuing* to use them, whereby the *tolerability of the device* has shown to be paramount to achieving this objective.

It is clear that contraceptive methods which are dependent on memory and motivation, such as the pill, are not the ideal solution in all women but especially younger age groups. For years, the pill has been synonymous with contraception. This has regrettably helped to maintain ignorance of contraceptive alternatives beyond condoms and sterilization. The impact is even more dramatic when one realizes that most if not all of these alternatives have demonstrated superior effectiveness over the pill.

With IUDs the inherent efficacy is so high, and proper and consistent use is almost guaranteed. A multitude of studies have demonstrated the extremely low pregnancy rates associated with copper and hormonal releasing devices. Sadly, only limited progress has been made in making conventional IUDs more acceptable to women. Unfortunately, many IUDs still have unacceptable high discontinuation rates. Recommendations by experts have been neglected, sometimes in favour of the interests of industry. Many women are, therefore, still underserved in most parts of the world as there are still no suitable intrauterine contraceptives to fulfill the needs of women.

Almost 50 years ago, a study in 60 nulliparous women found an average uterine cavity width of 23.5 ± 0.94 mm [1]. The

Table 1: Transverse width in the fundus of the uterus in 165 nulliparous women [4].

	Range	50 th percentile measure	No (%) under 50 th percentile
Fundal width (mm)	13.8–35.0	24.4	101 (62.7)

authors stressed the importance of an optimal interrelationship between the IUD and the uterine cavity as fewer side effects and greater acceptability would thereby be promoted. They found that pain during use of the IUD is related to the disparity between the size of the uterine cavity and that of the IUD. Particularly a too wide IUD was found to be cumbersome. In later years, additional studies were conducted that examined the uterine width at the fundal level (fundal transverse diameter) in parous as well as nulliparous women using a measuring instrument. These studies found that the mean width of the uterine cavity in 795 nulliparous and parous women between 15 and 40 years of age is approximately 24 to 26 mm [2]. These findings have since been substantiated using less invasive external modern uterine imaging techniques that allow for precise and accurate uterine measurements in vivo [3]. The uterine cavity width was recently measured with 2-D ultrasound in a study in Finland conducted in 165 young nulliparous women, and found a *median* transverse fundal diameter of the uterine cavity of 24.4 mm. One hundred and one (62.7 %) women had a transverse diameter at the fundus of less than 24.4 mm (Table 1) [4].

Thus, a very large segment of the female population have substantially smaller uterine widths. The width of the normal uterine cavity was also assessed through 3-dimensional ultra-

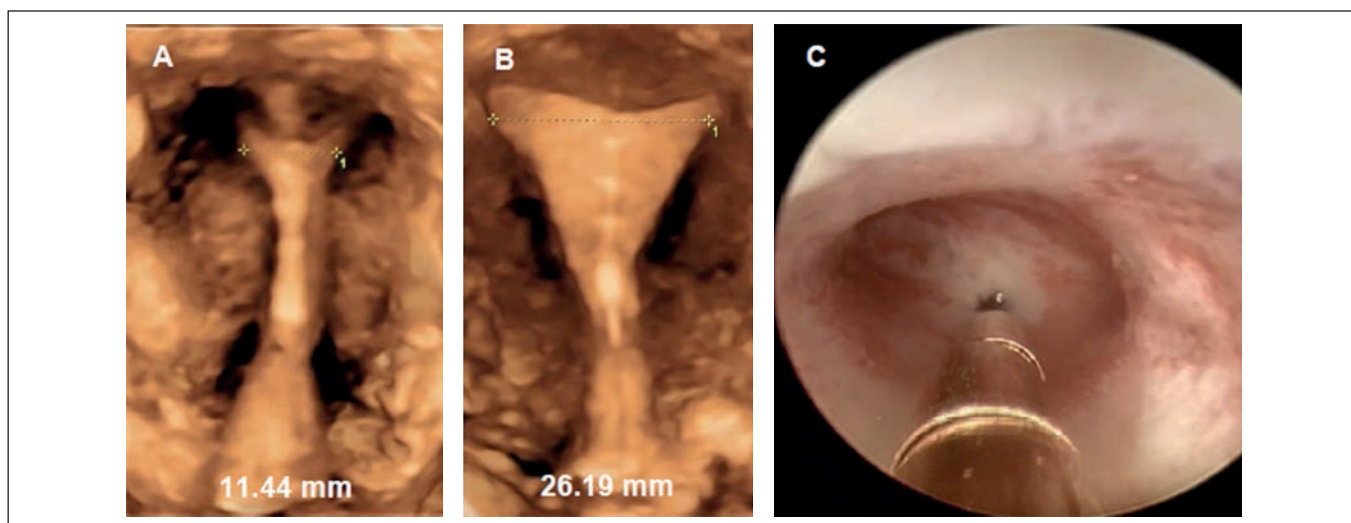


Figure 1: (A) 3-D ultrasound picture of the frameless copper IUD in a uterine cavity with width of 11.44 mm. (B) Same in a uterine cavity width measuring 26.19 mm in width. (C) Hysteroscopic view after insertion in nulliparous women demonstrating the optimal relationship of the IUD with the narrow uterine cavity.

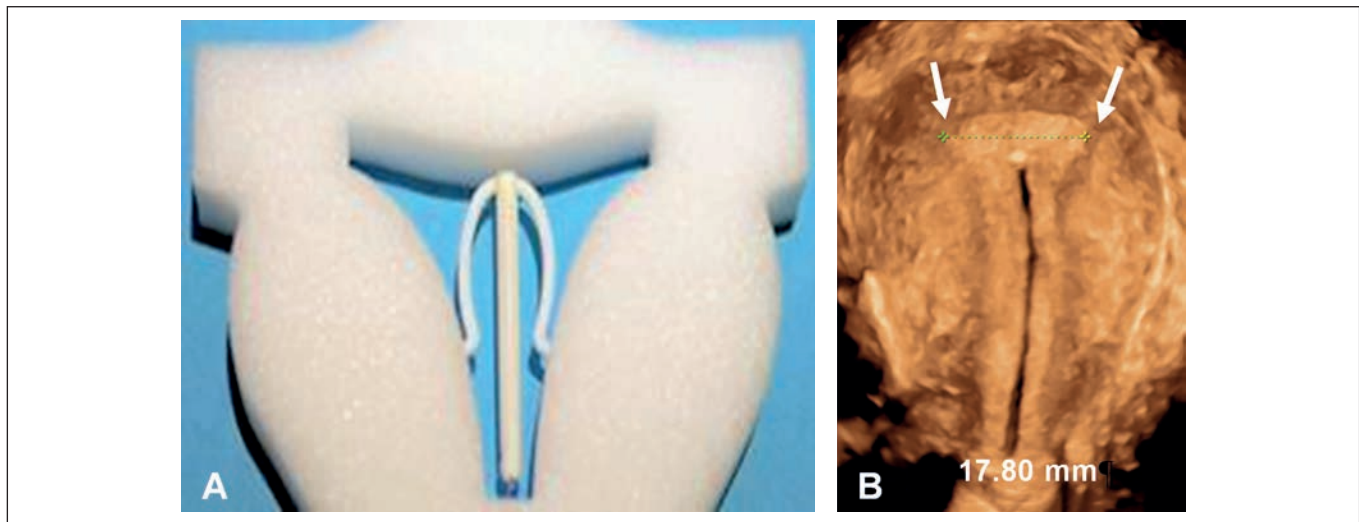


Figure 2: (A) Ω-shaped LNG-IUD with flexible transverse arm allowing adaptation to different cavity widths; (B) 3-D ultrasound of FibroPlant® LNG illustrating the harmony with the very small uterine cavity in a young woman which is only 17.80 mm wide.

sonography, as illustrated in this report. This technique allows for multiple images to be collected along with precise uterine dimensions of not only the width but also the length of the uterine cavity itself.

■ The biggest challenge

From a technical perspective, the biggest challenge is to design intrauterine contraceptive devices that fit like a shoe [5]. IUDs can be designed to fit uterine cavities of virtually every size and shape. The frameless IUD is an example as this device is suitable for insertion in all women regardless that their uterine cavity is small or large (Fig. 1). The device is frameless lacking any crossarms, is flexible and when inserted properly, the majority of women will keep the IUD for the full lifespan of the IUD.

Research is underway to make frameless devices that will last for more than 10 years which could be used from adolescence until the woman is ready to have her first child which is around the age of 30 in Europe on average. Frameless devices do not penetrate the market quickly as thorough training is required. Therefore, also other IUD options are being developed that take into account the various widths of uterine cavities and have the ability to adapt without causing trauma to the uterus. Figure 2 shows a Ω-shaped IUD which can adapt to the width of the uterine cavity without distorting the cavity; and the frameless Fibroplant LNG-IUD which is anchored to the fundus of the uterus using an identical anchor as GyneFix.

This editorial suggests, in agreement with others, that measuring of the uterine width should be considered prior to selecting an IUD for insertion [3, 6]. Frameless IUDs hold promise as no considerations of uterine width or shape is necessary. Insertion is simple and easy to learn by skilled providers. New framed IUDs that can adapt to various sizes of uterine cavities are currently under development and could be suitable for many women. The main focus of researchers should be on tolerability and at the same time optimal retention should be realized. Furthermore, new drug delivery systems should be

developed, both frameless and framed that release active ingredients providing contraception and treatment of various conditions such as heavy menstrual bleeding, dysmenorrhea, adenomyosis, or fibromyoma simultaneously. Other challenges are the prevention of sexual transmission of infectious diseases (e.g., HPV, HIV) in conjunction with the provision of contraception.

■ Conflict of Interest

Dirk Wildemeersch has conducted research in the field of non-hormonal and hormonal, framed and frameless intrauterine devices, including in nulliparous and adolescent women, for 30 years. Norman Goldstuck conducted research in intrauterine device use, including adolescents, for over 30 years.

References:

1. Tejuja S, Malkani PK. Clinical significance of correlation between size of uterine cavity and IUCD: a study by planimeter-hystero-gram technique. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 620–7.
2. Kurz KH. Cavimeter uterine measurements and IUD clinical correlation. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Sciarra JJ (eds). *Intrauterine Contraception: Advances and Future Prospects*. Harper and Row, Philadelphia, 1984; 142–62.
3. Benacerraf BR, Shipp TD, Lyons JG, et al. Width of the normal uterine cavity in premenopausal women and effect of parity. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 305–10.
4. Kaislasuo J, Heikinheimo O, Lähteenmäki P, et al. Menstrual characteristics and ultrasonographic uterine cavity measurements predict bleeding and pain in nulligravid women using intrauterine contraception. *Hum Reprod* 2015; 30: 1580–8.
5. Goldstuck N, Hasskamp T, Jandi S, et al. Geometric foundations of intrauterine device complications and implications for IUD users – importance of the IUD size to maximize tolerability and prevent early discontinuation. *J Reproduktionsmed Endokrinol Online* 2015; 12: 255–9.
6. Liang H, Li L, Yuan W, et al. Dimensions of the endometrial cavity and intrauterine device expulsion or removal for displacement: a nested case-control study. *BJOG* 2014; 121: 997–1004.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alessandra Tramontana
Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung
Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital
A-1120 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: allessandra.tramontana@wienkav.at

Die Mädchensprechstunde

Kontrazeption Teil V – Intrauterine Kontrazeption ohne Hormone: Kupferspirale, Kupferkette, Kupferperlen-Ball

A. Tramontana

Das Konzept der intrauterinen Kontrazeption ist seit einem Jahrhundert immer das gleiche und trotzdem immer anders. Das Prinzip ist die lokale Verhütung in der Gebärmutter, allerdings mit immer anderen Mechanismen, in immer anderer Form und unter immer anderem Namen. 1909: Der Beginn der „intrauterine contraception“ (IUC) als seidener Faden [1]. 1923: Die ersten Erfolge mit dem Intrauterinpressar (IUP) als Silberring [2]. 1958: Die Spirale als „intrauterine device“ (IUD) erstmals aus Plastik. 1971: Das erste IUD umwickelt mit Kupferdraht. 1988: GyneFix®, das „frameless“ IUD mit besserer Anpassungsfähigkeit [3]. 2014: Der Intrauterinball (IUB) mit Formgedächtnis [4]. Ob Seide, Plastik, Silber oder Gold – die Spirale ist seit 100 Jahren im Einsatz und hat sich aus Kupfer bis heute durchgesetzt.

Das Entscheidende für die Effektivität der Methode ist die Kupferlegierung und insbesondere die verfügbare Kupferoberfläche. Je größer die effektive Oberfläche, umso höher die Kupferionenabgabe an die Umgebung und umso stärker die lokale Wirkung am Endometrium. Die Kupfermenge ist daher ausschlaggebend und korreliert mit dem kontrazeptiven Effekt [5, 6]. Trotz lokal wirksamer Dosis ist der Kupferserumspiegel kaum erhöht und hat weder klinische Auswirkung noch Relevanz im Rahmen einer Kupferallergie [7, 8]. Die täglich freigesetzte Menge an Kupfer ist minimal und wesentlich geringer als die Kupferaufnahme mit der Nahrung, daher auch bei Morbus Wilson ohne Bedeutung.

Kupfer oder besser Kupferionen wirken spermizid, beeinflussen die Spermienmigration und -vitalität, reduzieren die Spermienmotilität, die Spermienkapazitation und das Spermienüberleben und hemmen so die Akrosomreaktion und die Fertilisation [9–12]. Intrauterin führt das fremde Material zu einer lokalen Fremdkörperreaktion mit biochemischer Veränderung des Endometriums und Verhinderung der Implantation [13–16]. Der genaue Wirkungsmechanismus ist dennoch nicht bekannt. Eine multifaktorielle Entzündungsreaktion mit gesteigerter Produktion lokaler Prostaglandine und zytotoxischer Peptide ist in der Literatur der letzte Stand der Wissenschaft [17]. So wird weder der endogene Hormonhaushalt noch das Stoffwechselsystem beeinflusst.

Der große Vorteil besteht also in der Anwendung auch bei Östrogenunverträglichkeit, in der Stillzeit und bei bestehenden oder abgelaufenen Erkrankungen an hormonsensitiven Tumoren. Es gibt keinen Nachteil für die Knochengesundheit oder kardiovaskuläre Risiken [18]. Zudem ist das Risiko eines Endometriumkarzinoms reduziert [19]. Voraussetzung für die Anwendung sind eine ausführliche Anamnese, eine gründliche allgemeine und gynäkologische Untersuchung und eine sorgfältige Aufklärung. Es müssen Kontraindikationen wie Uterusanomalien und genitale Infektionen ausgeschlossen

werden. Daher sind vor der Erstanwendung die Vaginalsonographie und der Infektionsstatus der Patientin von zusätzlicher Bedeutung.

Die intrauterine Einlage muss, nach Sicherstellung anatomisch geeigneter Verhältnisse und Ausschluss von Uterusfehlbildungen und strukturellen Uterusveränderungen, vom Arzt durchgeführt werden und kann sowohl postpartum als auch nach einer Fehlgeburt oder als Notfallkontrazeption erfolgen. Die richtige Lage wird sonographisch kontrolliert, weitere Kontrollen erfolgen nach der nächsten Menstruation und in jeweils jährlichen Abständen anhand der Routinekontrollen. Entfernung und Wechsel können gleichzeitig stattfinden, sodass der kontrazeptive Schutz durchgehend erhalten bleibt [18]. Die Sicherheit der Methode ist sehr hoch und mit der der Sterilisation vergleichbar [20, 21]. Die Reversibilität ist im Unterschied dazu allerdings jederzeit gegeben, sodass die Fertilität unmittelbar nach Entfernung wieder hergestellt ist [18, 22, 23].

Es wird davon ausgegangen, dass Einlage, Entfernung und Wechsel mit der damit einhergehenden Bakterienaszension und -besiedelung das Risiko einer „pelvic inflammatory disease“ (PID) kurzfristig für die ersten 20 Tage erhöhen [24, 25]. Wichtig bei der modernen Spirale, mit monofilamentem Faden, unter steriler Einlage und generell niedrigem Infektionsrisiko, sind also in diesem Zusammenhang vor allem der aktuelle Infektionsstatus, die Sexualanamnese und das individuelle „Sexually transmitted disease“- (STD) Risiko. Ein zumindest fakultatives Chlamydien Screening vor Erstanwendung ist daher, insbesondere in asymptomatischen Patientinnen der jüngeren Generation, mit unklarem Sexualverhalten und unbekanntem STD-Status, anzustreben. Nach 20 Tagen sinkt dann das Risiko einer PID auf ein minimales Niveau und bleibt auch unter Langzeitanwendung sehr niedrig und vergleichbar mit dem einer Nichtanwenderin [24]. Ein infektiologisch häufiges Problem sind positive Befunde auf *Actinomyces* im PAP-Abstrich im Rahmen der Vorsorge. *Actinomyces* sind Bakterien der normalen Vaginalflora, führen aber bei 7 % aller IUD-Anwenderinnen, aber nur bei < 1 % der Kupfer-IUDs, zu auffälligen Befunden im Routinescreening, allerdings ohne Diagnose und Vorhersagewert einer Erkrankung [26–28]. Es gilt als gesichert, dass es sich dabei nur selten, in weniger als der Hälfte der Fälle, auch um eine akute Infektion handelt, sodass nur in symptomatischen Patientinnen die Entfernung und Therapie indiziert ist [27, 28].

Die Entfernung aus medizinischer Indikation aufgrund einer PID ist allerdings wesentlich seltener als die Entfernung auf Wunsch der Patientin (9 %) wegen Blutungen oder Schmerzen [29]. Vor allem im ersten Anwendungsjahr zählen Hypermenorrhö und Dysmenorrhö zu den häufigsten Nebenwirkungen [30]. In 55 % kommt es zu verstärkten Blutungen mit gerin-

gem Hämoglobinabfall innerhalb der ersten 12 Monate, sehr selten aber zur Anämie [31]. Mit der Langzeitanwendung stabilisiert sich das Blutungsmuster, sodass die Patientinnenzufriedenheit und -Compliance nach ausführlicher Aufklärung insgesamt sehr gut ausfällt [32, 33].

■ Kupferspirale, TCU380A®, Pearl-Index 0,9–3,0

Die Kupferspirale ist ein mit Kupferdraht umwickelter T-förmiger Plastikträger beladen mit zusätzlichen Kupferplättchen am Stamm und an den Armen und einer Kupferoberfläche von insgesamt 380 mm². Im Uterus ist die Kupferspirale zwar frei beweglich, behält aber aufgrund ihrer an die Gebärmutter angepassten Form ihre Position mehr oder weniger bei. Die Liegedauer beträgt 5 Jahre, allerdings ist die Sicherheit einer verlängerten Anwendung ebenfalls erfolgreich nachgewiesen [34]. Seit 2005 ist die Verwendung auch für Nullipara und Frauen mit mehr als einem Sexualpartner und niedrigem STD-Risiko zugelassen [35, 36].

Die Einlage erfolgt während der Regelblutung zwischen dem 2. und 5. Zyklustag oder zur Zyklusmitte, wobei eine Uterussondenlänge > 5 cm Voraussetzung ist. Als relative Kontraindikation werden außerdem Dysmenorrhö und Menorrhagie angeführt, weil vorbestehende Blutungsstörungen durch die Anwendung verstärkt werden [18]. Die Entfernung ist spätestens bei Beginn der Menopause empfohlen [37].

Die Effektivität ist, mit einer Schwangerschaftsrate von 0,5–0,8 % im ersten Jahr, sehr hoch und nimmt im Laufe der Anwendung mit einer kumulativen Schwangerschaftsrate von 1,6 nach 7 Jahren und 2,2 % nach 12 Jahren weiter zu [9, 23, 38, 39]. Nur unter jüngeren Frauen, unter 25 Jahren, scheint es eine minimal höhere Versagerquote zu geben, was auf die physiologisch höhere Fertilität zurückgeführt wird [9, 38]. Das bisher gefürchtete erhöhte Risiko für extrauterine Schwangerschaften nach stattgefundener Anwendung in Folge fraglich erhöhter Infektionsgefahr bei liegender Kupferspirale scheint endgültig widerlegt. Es gilt als gesichert, dass sowohl die vorangegangene IUD-Benutzung das Risiko für eine nachfolgende ektopische Schwangerschaft nicht erhöht als auch die aktuelle IUD-Anwendung das Risiko sogar vermindert und daher als geeignete Methode bei Frauen nach vorangegangener Eileiterschwangerschaft empfohlen werden kann [18, 40–45].

Komplikationen (Perforation, Penetration, Migration) sind selten (1 in 1000), unter Umständen aber gefährlich [9, 46, 47]. Unabhängig von der Austrittspforte – durch die Uteruswand, das Myometrium oder die Eileiter – gelangen „lost“ IUDs zuerst ins Körperinnere und wandern dann weiter in Richtung Bauchhöhle, Darm oder Blase [48]. Das Vorgehen ist jedenfalls dasselbe und verlangt rasches Finden und Entfernen sowie eine prophylaktische Antibiotikagabe [49–51].

■ Kupferkette, Gynefix®, Pearl-Index 0,1–0,5

Die Kupferkette ist ein mit ursprünglich 6, heute 4 Kupferzylindern beladener Faden aus Polypropylen mit einer Kupfer-

feroberfläche von 330 mm². Am Ende des Fadens befindet sich ein Knoten, der im fundalen Myometrium verankert wird, sodass die Kupferkette trotz frei hängendem Faden intrauterin fixiert ist.

Diese flexible Form ist Eckpunkt der angestrebten besseren Verträglichkeit mit tendenziell überlegenem Nebenwirkungsprofil. Insbesondere Frauen mit anatomisch kleinen uterinen Verhältnissen profitieren dabei von einer reduzierten Fremdkörperinkompatibilität und daher von einer geringeren Myometriumirritation und -distension mit weniger Blutungen und Schmerzen [52]. Studienergebnisse zeigen diesbezüglich hohe Zufriedenheit und niedrige Entfernungsraten, auch bei Nullipara [53, 54].

Die Fixierung ist das größte Problem in der Handhabung und war anfänglich verantwortlich für die zu Beginn höheren Expulsionsraten [55]. Trotz jahrelang erforschter Implantationstechnik scheitert das ungewohnte Applikationsverfahren immer wieder in der Umsetzung. Denn nur bei korrekter Insertion, richtiger Verankerung und fest fixierter intrauteriner Position ist der hocheffiziente Schutz verlässlich gegeben. Die neue Generation verfügt nun aber über ein verbessertes Ankersystem und scheint nach Einschulung und abgeschlossenem Training der Applikationstechnik bisherige Schwierigkeiten überwunden zu haben [56]. Die Studiendaten berichten vielversprechende Ergebnisse mit Expulsionsraten von 2,2 % im ersten Jahr und kumulativ < 1 % innerhalb der zugelassenen 5 Jahre [57].

Zukünftig wird mit FibroPlant® ein neues „frameless“ IUD mit – statt Kupfer – einer hormonellen Komponente aus Levonorgestrel zur Verfügung stehen [58].

■ Kupferperlen-Ball, IUB®, Pearl-Index 0,5–0,7

Der Kupferperlen-Ball ist ein elastischer, rund geformter Draht aus Nitinol, einer Nickel-Titan-Legierung, bekannt aus der Gefäßchirurgie, mit 17 darauf aufgefädelt Kupferperlen und einer Kupferoberfläche von 300 mm². Intrauterin liegt er frei, bleibt aber bei flexibler Biegsamkeit stets in seiner vorgegebenen 3-dimensionalen Form. Die Liegedauer beträgt 5 Jahre.

Diese Technologie ist ganz neu, aber erste Erfahrungen zeigen positive Ergebnisse. Laut den bisher einzigen Studiendaten des Herstellers hat der Kupferperlen-Ball vergleichbare Effektivität bei niedriger Komplikationsrate, soll das Risiko von Perforation, Malposition und Expulsion reduzieren und Nebenwirkungen wie Schmerzen und Blutungen vermeiden [59]. Klinische Berichte verzeichnen trotz der theoretischen Vorteile (noch) keine zuverlässigen Informationen, bislang ist allerdings von einer höheren Expulsionsrate (19,7 %) die Rede. Das große Interesse vonseiten der Patientinnen ist jedenfalls vorhanden und wird, bei beachtlicher Patientinnenzufriedenheit in den ersten Umfragen, schon bald aufklärende Daten mit sich bringen.

Literatur:

1. Richter R. Ein Mittel zur Verhütung der Konzeption. Dtsch Med Wochenschr 1909; 35: 1525–7.

2. Pust K. Ein brauchbarer Frauenschutz. Dtsch Med Wochenschr 1923; 49: 952–3.

3. Wildemeersch D, van der Pas H, Thiery M, et al. The Copper-Fix (Cu-Fix): a new concept in IUD technology. *Adv Contracept* 1988; 4: 197–205.
4. Baram I, Weinstein A, Trussell J. The IUB, a newly invented IUD: a brief report. *Contraception* 2014; 89: 139–41.
5. Anteby E, Revel A, Ben-Chetrit A, et al. Intrauterine device failure: relation to its location within the uterine cavity. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 112–4.
6. O'Brien PA, Kulier R, Helmerhorst FM, et al. Copper-containing, framed intrauterine devices for contraception: a systematic review of randomized controlled trials. *Contraception* 2008; 77: 318–27.
7. De la Cruz D, Cruz A, Arteaga M, et al. Blood copper levels in Mexican users of the T380A IUD. *Contraception* 2005; 72: 122–5.
8. Hostynek JJ, Maibach HI. Copper hypersensitivity: dermatologic aspects. *Dermatol Ther* 2004; 17: 328–33.
9. Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1987; 753: 1–91.
10. Sagioglu N. Phagocytosis of spermatozoa in the uterine cavity of woman using intrauterine device. *Int J Fertil* 1971; 16: 1–14.
11. Ammala M, Nyman T, Strengell L, et al. Effect of intrauterine contraceptive devices on cytokine messenger ribonucleic acid expression in the human endometrium. *Fertil Steril* 1995; 63: 773–8.
12. Tetraut AM, Richman SM, Fei X, et al. Decreased endometrial HOXA10 expression associated with use of the copper intrauterine device. *Fertil Steril* 2009; 92: 1820–4.
13. Alvarez F, Brache V, Fernandez E, et al. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril* 1988; 49: 768–73.
14. Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanisms of action of intrauterine devices. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51(12 Suppl): S42–51.
15. Selem S, Hills FA, Salem HT, et al. Mechanism of action of the intrauterine contraceptive device: evidence for a specific biochemical deficiency in the endometrium. *Hum Reprod* 1996; 11: 1220–2.
16. Patai K, Szilagyi G, Noszal B, et al. Local tissue effects of copper-containing intrauterine devices. *Fertil Steril* 2003; 80: 1281–3.
17. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1263–9.
18. 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.
19. Guleria K, Agarwal N, Mishra K, et al. Evaluation of endometrial steroid receptors and cell mitotic activity in women using copper intrauterine device. *Can Cu-T prevent endometrial cancer? J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 181–7.
20. Grimes DA, Mishell DR Jr. Intrauterine contraception as an alternative to interval tubal sterilization. *Contraception* 2008; 77: 6–9.
21. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, et al. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1161–8; discussion 1168–70.
22. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril* 1994; 61: 70–7.
23. Long-term reversible contraception. Twelve years of experience with the TCu380A and TCu220C. *Contraception* 1997; 56: 341–52.
24. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339: 785–8.
25. Lee NC, Rubin GL, Borucki R. The intrauterine device and pelvic inflammatory disease revisited: new results from the Women's Health Study. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 1–6.
26. Persson E, Holmberg K, Dahlgren S, et al. Actinomyces israelii in the genital tract of women with and without intra-uterine contraceptive devices. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 563–8.
27. Lippes J. Pelvic actinomyces: a review and preliminary look at prevalence. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 265–9.
28. Westhoff C. IUDs and colonization or infection with Actinomyces. *Contraception* 2007; 75 (6 Suppl): S48–50.
29. Hubacher D, Reyes V, Lillo S, et al. Preventing copper intrauterine device removals due to side effects among first-time users: randomized trial to study the effect of prophylactic ibuprofen. *Hum Reprod* 2006; 21: 1467–72.
30. Rivera R, Chen-Mok M, McMullen S. Analysis of client characteristics that may affect early discontinuation of the TCu-380A IUD. *Contraception* 1999; 60: 155–60.
31. Lowe RF, Prata N. Hemoglobin and serum ferritin levels in women using copper-releasing or levonorgestrel-releasing intrauterine devices: a systematic review. *Contraception* 2013; 87: 486–96.
32. Hubacher D, Chen PL, Park S. Side effects from the copper IUD: do they decrease over time? *Contraception* 2009; 79: 356–62.
33. Arrowsmith ME, Aicken CR, Saxena S, et al. Strategies for improving the acceptability and acceptance of the copper intrauterine device. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD008896.
34. Wu JP, Pickle S. Extended use of the intrauterine device: a literature review and recommendations for clinical practice. *Contraception* 2014; 89: 495–503.
35. Hubacher D. Copper intrauterine device use by nulliparous women: review of side effects. *Contraception* 2007; 75 (6 Suppl): S8–11.
36. Lyus R, Lohr P, Prager S. Use of the Mirena LNG-IUS and Paragard CuT380A intrauterine devices in nulliparous women. *Contraception* 2010; 81: 367–71.
37. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 59, January 2005. Intrauterine device. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 223–32.
38. Sivin I, Schmidt F. Effectiveness of IUDs: a review. *Contraception* 1987; 36: 55–84.
39. The TCu380A, TCu220C, multiloop 250 and Nova T IUDs at 3.5 and 7 years of use – results from three randomized multicentre trials. *World Health Organization. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Task Force on the Safety and Efficacy of Fertility Regulating Methods. Contraception* 1990; 42: 141–58.
40. Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 291–8.
41. A multinational case-control study of ectopic pregnancy. The World Health Organization's Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation. *Clin Reprod Fertil* 1985; 3: 131–43.
42. Marchbanks PA, Annegers JF, Coulam CB, et al. Risk factors for ectopic pregnancy. A population-based study. *JAMA* 1988; 259: 1823–7.
43. Ory HW. Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: new perspectives. *The Women's Health Study. Obstet Gynecol* 1981; 57: 137–44.
44. Edelman DA, Porter CW. The intrauterine device and ectopic pregnancy. *Contraception* 1987; 36: 85–96.
45. Skjeldstad FE. How effectively do copper intrauterine devices prevent ectopic pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 684–90.
46. Rasheed SM, Abdelmonem AM. Complications among adolescents using copper intrauterine contraceptive devices. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115: 269–72.
47. Shimoni N. Intrauterine contraceptives: a review of uses, side effects, and candidates. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 118–25.
48. Vasquez P, Schreiber CA. The missing IUD. *Contraception* 2010; 82: 126–8.
49. Chen CP, Hsu TC, Wang W. Ileal penetration by a Multiload-Cu 375 intrauterine contraceptive device. A case report with review of the literature. *Contraception* 1998; 58: 295–304.
50. Adoni A, Ben Chetrit A. The management of intrauterine devices following uterine perforation. *Contraception* 1991; 43: 77–81.
51. Zakin D, Stern WZ, Rosenblatt R. Complete and partial uterine perforation and embedding following insertion of intrauterine devices. II. Diagnostic methods, prevention, and management. *Obstet Gynecol Surv* 1981; 36: 401–17.
52. O'Brien PA, Marfleet C. Frameless versus classical intrauterine device for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD003282.
53. van Kets H, Vrijens M, Van Trappen Y, et al. The frameless GyneFix intrauterine implant: a major improvement in efficacy, expulsion and tolerance. *Adv Contracept* 1995; 11: 131–42.
54. Wildemeersch D, van Kets H, Vrijens M, et al. Intrauterine contraception in adolescent women. The GyneFix intrauterine implant. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 816: 440–50.
55. Meirik O, Rowe PJ, Peregoudov A, et al. The frameless copper IUD (GyneFix) and the TCu380A IUD: results of an 8-year multicenter randomized comparative trial. *Contraception* 2009; 80: 133–41.
56. O'Brien PA, Marfleet C. Frameless versus classical intrauterine device for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD003282.
57. Van Kets H, Van der Pas H, Thiery M, et al. The GyneFix implant systems for interval, postabortal and postpartum contraception: a significant advance in long-term reversible contraception. *International Study Group on Intrauterine Drug Delivery. Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997; 2: 1–13.
58. Wildemeersch D. New frameless and framed intrauterine devices and systems – an overview. *Contraception* 2007; 75 (6 Suppl): S82–92.
59. Baram I, Weinstein A, Seidman DS. A three-dimensional way to prevent pregnancy: the IUB intra uterine ball – a newly introduced IUD in clinical trials. *J Obstet Gynaecol India* 2014; 64: 152–4.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alessandra Tramontana
Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung
Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital
A-1120 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: alessandra.tramontana@wienkav.at

Menopause heute und morgen

Menopausekongress 2015

A. Tramontana

■ Neue Zeiten, neue Sitten: die Vielfalt der Alternative

Der Menopausekongress 2015 in Wien, von 10.–12. Dezember im Hotel Hilton am Stadtpark, seit Jahren eine Institution in den Bereichen Menopause, Andropause und Anti-Aging, traf mit seinem Kursprogramm erfolgreich den Nerv der Zeit. Der richtige Umgang mit Hormonen betrifft die Gesundheit in jeder Lebenslage und bringt das Potenzial für ein mehr und mehr ganzheitliches Zeitalter des gynäkologischen Denkens und Handelns. Therapeutische Ansätze gehen in Zukunft weit über die Grenzen der Frauenheilkunde hinaus und integrieren zahlreiche Disziplinen in moderne Behandlungskonzepte. Mit Einflüssen aus den verschiedensten Fachgebieten (Genetik, Neurologie, Dermatologie, Zahnmedizin) und den unterschiedlichsten Lebensbereichen (Ernährung, Schlaf, Philosophie) führt der Weg in Richtung natürlicher Therapiealternativen und Komplementärmedizin und verfolgt das Ziel des gesunden Älterwerdens zur Erhaltung der Lebensqualität bis ins hohe Alter.

■ Menopause: Natürliche Hormone

Nach dem Trend der Natürlichkeit widmete sich **Priv.-Doz. Dr. Alexander Römmler**, München, den bioidenten Hormonen und rückt deren medial kontroverse Wahrnehmung ins rechte Licht. „Das Merkmal bioidentisch ist zu unpräzise“, es seien vielmehr „spezielle Kriterien zu beachten“. Konkret, so Römmler, kommt es im Rahmen einer bioidenten Menopause-Therapie vor allem auf die generelle Methodik (physiologische Hormone in niedrig-physiologischem Wirkspiegelbereich bei geeigneter Darreichungsform) und die individuellen Aspekte (persönliche Risiken) an. Er zeigt, dass insbesondere der Applikationsweg in Abhängigkeit der klinischen Fragestellung ausschlaggebend ist und sowohl systemische Auswirkungen als auch ein bestimmtes Zeitfenster zu beachten sind. Seine Empfehlung zur menopausalen Substitutionstherapie: die Kombination aus transdermalem Östrogen (17 β -Estradiol) und oralem Progesteron (mikronisiertes Progesteron). Das Fazit: „Bioidente Hormone sind kein Etikettenschwindel“, sondern führen aufgrund fundamentaler Nutzen-Risiko-Unterschiede (zwischen physiologischen und pharmakologischen Hormonen und diversen Darreichungsformen und Dosierungen) zu risikoarmer physiologischer Hormonersatztherapie und helfen, neben therapeutischen auch präventive Aspekte zu nutzen.

Ganz in diesem Sinne stellte sich **Prof. Dr. Petra Stute**, Bern, die Frage: „Verschieben der Menopause – ist das möglich?“ und erläuterte die Vor- und Nachteile einer technisch bereits möglichen Kryokonservierung von Ovargewebe für ein späteres Menopausenalter durch endogene Hormone. Es ist bekannt,

dass die allgemeine und kardiale Mortalität bei vorzeitiger früher Menopause in jungen Jahren (< 40) erhöht ist, aber: „Bringt eine späte Menopause (> 55) einen Überlebensvorteil?“ Die Studienlage ist noch unklar, lässt allerdings vermuten, so Stute, dass der Benefit einer künstlich späteren Menopause allenfalls nur gering ausfällt, die endogene Hormonsubstitution aber eventuell bei Frauen mit intaktem Uterus besser wäre.

Gleiches bestätigte **Prof. Dr. Adolf Schindler**, Essen, und sprach über das richtige Gestagen für die menopausale Frau, das Gestagen mit dem richtigen Partialeffekt. Die unterschiedlichen Partialwirkungen beruhen auf den strukturellen Unterschieden der verschiedenen Gestagene und deren Bindung an bestimmte Steroidrezeptoren. So verursachen sie entsprechend günstige oder ungünstige Organauswirkungen in der Menopause. Infrage kommen daher, so Schindler, lediglich das natürliche Gestagen, das Progesteron (mikronisiertes Progesteron) oder das strukturell ähnliche synthetische Retroprogesteron, das Dydrogesteron (Duphaston). Beide haben ein optimales Wirkungsprofil, sind für die Kombination mit Östrogen geeignet, beeinflussen den Blutdruck positiv und führen nicht zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko.

■ Hormonersatztherapie: Hormone 2015

In seinem Vortrag „Erhöhte Risiken unter MHT (HRT) im WHI-Trial (2002): Was bleibt 2015?“ präsentierte **Prof. Dr. Martin Birkhäuser**, Basel, die jüngsten Eckdaten aus dem aktuellen Schweizer Expertenbrief (Dezember 2015) bezüglich Nutzen und Risiko der Hormonersatztherapie nach WHI. Auszug aus der Zusammenfassung: „Kardiovaskuläres Risiko: Eine MHT bringt eine Verminderung der Insulin-Resistenz und bessert zahlreiche Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, eine Estrogenmonotherapie in mittlerer Dosierung reduziert das Risiko für KHK und die Gesamtmortalität signifikant bei Frauen mit Beginn der Therapie innerhalb des günstigen Zeitfensters (innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause), eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Gabe mit Beginn der Therapie innerhalb des günstigen Zeitfensters zeigt abhängig vom eingesetzten Gestagen einen neutralen bis positiven Effekt; Zerebrovaskuläres Risiko: Das zusätzliche Risiko an ischämischen Schlaganfällen steigt unter oraler MHT altersabhängig an, es gibt kein günstiges Zeitfenster, das absolute Risiko bleibt mit 1–2 Fällen auf 10.000 Frauenjahre gering, durch Ausschluss von Patientinnen mit vorbestehenden Risikofaktoren für CVI lässt sich jedoch dieser zusätzliche Risikoanstieg vermeiden, unter transdormaler MHT in niedrig bis mittlerer Dosierung ist das Risiko geringer oder nicht erhöht; Thromboembolisches Risiko: Das zusätzliche VTE-Risiko beträgt mit CEE+MPA 11/CEE allein 4 Fälle pro 10.000 Frauenjahre, das höchste Risiko findet sich in den ers-

ten Monaten, unter transdermaler MHT in niedrig bis mittlerer Dosierung ist das Risiko geringer oder nicht erhöht, die Anwendungsdauer/Art/Dosierung des Gestagens können das VTE-Risiko beeinflussen, unter mikronisiertem Progesteron und Dydrogesteron scheint das Risiko geringer zu sein als unter synthetischen Gestagenen; Brustkrebsrisiko: Die Brustkrebsmortalität sinkt unter CEE allein nach einem medialen Follow-up von 11,8/13 Jahren signifikant um minus 5/7 Fälle auf 10.000 Frauenjahre, es zeigt sich unter einer Estrogenmonotherapie nach einer kumulativen Beobachtungsdauer von 13/16/19 Jahren kein Risikoanstieg für die Inzidenz von und der Mortalität an Brustkrebs, die kombinierte MHT kann das Mammakarzinom-Risiko unter Umständen erhöhen, die korrigierten Resultate für das Brustkrebsrisiko unter CEE+MPA betragen für das Brustkrebsrisiko unter CEE+MPA nach der Interventionsphase von 5,6 Jahren ohne vorherige Hormoneinnahme 1,02, so ist das Brustkrebsrisiko bei Erstanwenderinnen in den ersten 5,6 Behandlungsjahren nicht erhöht, danach beginnt das Risiko zu steigen, unter CEE+MPA wurden nach einer kumulativen Beobachtungszeit von 13 Jahren 9 Fälle mehr pro 10.000 Frauenjahre an invasiven Brustkrebs beobachtet“. Schlussfolgernd, so Birkhäuser, überwiege bei der MHT auch 2015 der Nutzen über die Risiken.

„Jede adäquat dosierte HRT ist effektiv, Unterschiede ergeben sich nur im Risikoprofil“, sagte **Prof. DDr. Alfred O. Mueck**, Tübingen, und veranschaulichte die Reduktion der Risiken am Beispiel der transdermalen Hormontherapie ohne Nachteil für die therapeutische Prävention. Ganz im Gegenteil, denn durch transdermale Östrogene wird weder das hepatische Angiotensin gesteigert noch das RAAS aktiviert, und so bleibt der Blutdruck unbeeinflusst. Außerdem kommt es unter transdermaler Anwendung zu keiner Destabilisierung bereits bestehender arteriosklerotischer Plaques, sodass das Risiko für arterielle Erkrankungen und Hirninsulte nicht erhöht ist. Das gilt auch im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko, bei dem, so Mueck, durch die transdermale Applikation ein exzessiver Östrogenmetabolismus, als einer der Mechanismen einer hormonbedingten Risikoerhöhung für Karzinome, speziell für das Mammakarzinom, vermieden wird.

■ Anti-Aging: Hormone für die Schönheit

„Endokrine Dermatologie: solving an age problem?“, fragten sich **Univ. Prof. DDr. Johannes Huber**, Wien, und **Prof. Dr. Bernd Kleine-Gunk**, Nürnberg, und gaben die Antwort in ihrem Workshop über die topische Östrogentherapie für vaginale Gesundheit und einen strahlenden Teint. Niedrige Östrogenspiegel verändern im Alter das vaginale Milieu und verursachen über den Anstieg des pH-Wertes einen daraus resultierenden NO-Mangel mit Überwucherung einzelner Keimstämme und einer daraus entstehenden vaginalen Infektion. Hormonstörungen sind außerdem verantwortlich für eine übermäßige endogene NO-Produktion und führen durch verstärkte Gefäßpermeabilität, Ödembildung und einen zu sauren pH-Wert zu chronischem abakteriellem Fluor mit Irritation des Gewebes und folgender Vulvo-/Vaginodynie. Das hormonelle Gleichgewicht, so Huber weiter, ist daher in der Menopause essenziell und zugleich auch für eine bessere Sexualität und einen vaginalen Orgasmus förderlich. Hormone wirken an der Schleimhaut, erklärte Kleine-Gunk, genau wie auch auf der Haut gegen Falten und Cellulite. Östrogene spielen dabei durch eine vermehrte Kollagen- und Elastinsynthese und eine erhöhte Hyaluronsäurebildung eine zentrale Rolle und reduzieren gleichzeitig Haarausfall. Gestagene vermindern den enzymatischen Bindegewebeabbau durch Hemmung der Matrix-Metalloproteasen und bekämpfen außerdem Teleangiectasien. Auch Androgene leisten ihren Beitrag und werden gegen Cellulite eingesetzt, denn sie vermehren die Epidermiszellen, straffen die Oberhaut und vernetzen das Bindegewebe. Hormone arbeiten also daran, die Altersprobleme zu lösen, und machen klar, dass bei diesen Erkenntnissen das hormonelle Gleichgewicht nicht erst in der Menopause essenziell ist.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alessandra Tramontana
Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung
Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauspital
A-1120 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: allessandra.tramontana@wienkav.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von G. Moser, G. Weiss, M. Sundl, B. Huppertz

■ Trophoblastinvasion in die uterinen Drüsen im ersten Trimenon

Moser G, Weiss G, Gauster M, et al. Evidence from the very beginning: endoglandular trophoblasts penetrate and replace uterine glands in situ and in vitro. *Hum Reprod* 2015; 30: 2747–57.

Der maternale Blutfluss im intervillösen Raum der Plazenta wird erst am Ende des ersten Trimenons etabliert, damit ist eine hämotrophe Ernährung des Embryos/Fetus auch erst gegen Ende des ersten Trimenons möglich [1–3]. Bis dahin ist der intervillöse Raum hauptsächlich mit einer Mischung aus einem Ultrafiltrat des Blutes (Plasma) und Sekreten der uterinen Drüsen gefüllt.

Vor mehr als 10 Jahren kam die Hypothese auf, dass diese Drüsensekrete eine wichtige Nährstoffquelle für den Embryo im ersten Trimenon sind (histiotrophe Ernährung) [4]. Diese Hypothese wurde in den letzten Jahren auch durch zahlreiche Studien gestärkt [5, 6]. Der genaue Weg, wie die Drüsensekrete den intervillösen Raum und damit in weiterer Folge den Embryo erreichen, war allerdings bisher unbekannt. Erst kürzlich wurde erstmalig der Kontakt von extravillösen Trophoblasten mit den uterinen Drüsen nachgewiesen (endoglandulärer Trophoblast) [7].

Dieser endoglanduläre Trophoblast wurde jetzt genauer charakterisiert. Umfangreiches mikroskopisches Screening von Implantationsstellen, Plazenten aus dem ersten Trimenon sowie Plazenta-in-vitro-Kokulturen zeigten, dass Trophoblasten bereits direkt bei der Implantation uterine Drüsen erreichen [8]. Im Verlauf des ersten Trimenons invadieren endoglanduläre Trophoblasten uterine Drüsen, ersetzen das Drüsenepithel und eröffnen die Lumina der uterinen Drüsen in Richtung des intervillösen Raumes. Damit können die Drüsensekrete in den intervillösen Raum einströmen.

Die Drüseninvasion verläuft parallel zur Invasion der uterinen Spiralarterien, allerdings werden im ersten Trimenon signifikant mehr Drüsenepithelzellen als Gefäßendothelzellen durch Trophoblasten ersetzt [8].

Die erfolgreiche Invasion sowie Eröffnung der uterinen Drüsen durch endoglanduläre Trophoblasten im ersten Trimenon hat wahrscheinlich mehr Einfluss auf einen erfolgreichen Verlauf der frühen Schwangerschaft als bisher angenommen. Fehler in diesem Prozess könnten mögliche Ursachen für Schwangerschaftspathologien sein.

Förderung

Diese Studie wurde vom österreichischen Wissenschaftsfonds FWF (Projektum-

mer P24739-B23), dem Land Steiermark und dem Postdoc-Programm der Medizinischen Universität Graz finanziert.

Literatur:

1. Hustin J, Schaaps JP. Echographic [corrected] and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 162–8.
2. Jaffe R, Jauniaux E, Hustin J. Maternal circulation in the first-trimester human placenta – myth or reality? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 695–705.
3. Kliman HJ. Uteroplacental blood flow. The story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. *Am J Pathol* 2000; 157: 1759–68.
4. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J, et al. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2954–9.
5. Jones CJ, Choudhury RH, Aplin JD. Tracking nutrient transfer at the human maternofetal interface from 4 weeks to term. *Placenta* 2015; 36: 372–80.
6. Spencer TE. Biological roles of uterine glands in pregnancy. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 346–57.
7. Moser G, Gauster M, Orendi K, et al. Endoglandular trophoblast, an alternative route of trophoblast invasion? Analysis with novel confrontation co-culture models. *Hum Reprod* 2010; 25: 1127–36.
8. Moser G, Weiss G, Gauster M, et al. Evidence from the very beginning: endoglandular trophoblasts penetrate and replace uterine glands in situ and in vitro. *Hum Reprod* 2015; 30: 2747–57.

Korrespondenzadresse:

Mag. rer. nat. Gerit Moser, PhD
Institut für Zellbiologie, Histologie und Embryologie
Medizinische Universität Graz
A-8010 Graz, Harrachgasse 21/7
E-Mail: g.moser@medunigraz.at

Aktuelles: Ulipristalacetat (UPA) zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Uterus myomatosus

F. Fischl

Benigne Uterusmyome treten in der hormonaktiven Phase mit zunehmendem Alter immer häufiger auf und führen oft zu Hypermenorrhöen verbunden mit Schmerzen, Unregelmäßigkeit im Blutungsverhalten und damit auch zum verstärkten Auftreten von Anämien, aber auch von Fertilitätsstörungen. Somit sind symptomatische Myome vielfach mit einer deutlichen Herabsetzung der Lebensqualität der betroffenen Frauen verbunden. Alle diese Probleme führen bis heute noch in hohem Maße zu Hysterektomien als bevorzugte Behandlung, also zum Verlust des Organs. Da sich aber in den letzten Jahren die Erkenntnisse über mögliche Nachteile von Hysterektomien, aber auch die Einstellung der Frauen gegenüber den operativen Therapien zunehmend geändert haben, kommt einer möglichen medikamentösen konservativen Therapie eine immer größere Bedeutung zu.

Die in dieser Arbeit vorgestellten PEARL-I–IV-Studien (publiziert zwischen 2012 und 2015) zeigen eine neue erfolgreiche medikamentöse Behandlungsmöglichkeit von Myomen, kombiniert mit oder ohne operative Techniken. In allen PEARL-Studien konnten folgende Vorteile einer Therapie mit Ulipristalacetat (UPA) 5 mg (Esmya®) nachgewiesen werden: schnelle Blutungskontrolle, Wachstumsstopp der Myome sowie eine kumulative Wirkung dieser Effekte, die auch nach Abschluss der Therapie bestehen bleibt. Dadurch kommt es zu einer deutlichen Besserung aller Beschwerden sowie zu einem stark verminderten Auftreten von Anämien. Insgesamt trägt dies alles zu einer wesentlichen Anhebung der Lebensqualität der betroffenen Frauen bei. Andererseits fanden sich auch nach mehreren UPA-Behandlungszyklen keine relevanten Beschwerden oder Nebenwirkungen, auch hinsichtlich der endometrialen Sicherheit. Diese sehr positiven Ergebnisse lassen für die Zukunft erwarten, dass UPA 5 mg (Esmya®) einen zielführenden Weg zur medikamentösen Langzeittherapie symptomatischer Myome darstellt – zeigte es sich in den neuesten Studien doch, dass die langfristige intermittierende Behandlung mit UPA 5 mg bei den Probandinnen zu einer progressiven Regression der Myomerkrankung geführt hat.*

■ Einleitung

Uterusmyome (bzw. der Uterus myomatosus) sind eine genderspezifische Erkrankung, die Frauen bereits vom vierten Lebensjahrzehnt an betreffen kann, selten auch schon früher. Die Inzidenz von Myomen ist neben dem Alter ebenso abhängig

von der Ethnizität und wird daher in den verschiedenen geographischen Regionen unterschiedlich angegeben [1]. Europaweit betrifft dies rund 24 Mio. Frauen, in Nordamerika rund 20 Mio. Frauen, jeweils in der Altersgruppe von 35–55 Jahren; dies entspricht etwa 40 % aller Frauen in diesem Lebensabschnitt. Werden noch die Frauen mit asymptomatischen Myomen dazugezählt, so ist von einem deutlich höheren Prozentsatz auszugehen, der in der Literatur zwischen 50 und 70 % angegeben wird [2].

Das Auftreten von Myomen kann die Lebensqualität der betroffenen Frauen erheblich beeinträchtigen, sei es durch sehr starke, lange, schmerzhaft, zum Teil auch unregelmäßige Blutungen, oftmals mit Anämie, Müdigkeit und Abgeschlagenheit verbunden [3–5]. Weitere Beschwerden sind mehr oder weniger starke Druckgefühle auf die Blase und das Rektum, aber auch diffuse Schmerzen im gesamten Unterbauch bis hin zu unspezifischen Rückenschmerzen in der unteren Wirbelsäule und im Beckenbereich. Ebenso können Myome, abhängig von ihrer Lage, in der reproduktiven Phase die Fertilität verschieden stark negativ beeinflussen [6, 7]. Daher liegt eine zielführende Erweiterung der Therapieoptionen sowohl im Sinne der Betroffenen als auch der behandelnden Ärzte.

■ Ätiologie und Pathophysiologie des Uterus myomatosus

Uterusmyome, oder auch Leiomyome, sind gutartige, monoklonale, hormonsensitive Tumoren der glatten Muskulatur des Uterus und treten somit im hormonaktiven Alter der Frau auf. Die Entstehung ist bis heute noch nicht restlos geklärt, obwohl die molekulare Diagnostik zunehmend wertvolle Erkenntnisse liefert, die ein besseres Verständnis der Genese von Myomen mit sich bringen. Sie entwickeln sich aus einer einzelnen neoplastischen Zelle der glatten Muskulatur des Myometriums. In einem hohen Prozentsatz findet man in Myomen abnorme Karyotypen, die meist die Chromosomen 1, 7, 12 und 14 betreffen. Für die Häufigkeit, mit welcher Mutationen entstehen, ist die Mitoserate eines Gewebes von Bedeutung. Im Uterus wird sie wesentlich von den ovariellen Steroiden beeinflusst, wobei hier dem Östradiol die primäre Bedeutung zukommt. Während die Drüsen des Endometriums ihre mitotische Aktivität in der späten Follikelphase am stärksten entfalten, zeigen das Myometrium und die Myome ihre maximale mitotische Aktivität in der Lutealphase, synchron mit dem endometrialen Stroma.

Noch bis vor wenigen Jahren galten die Östrogene somit als die hauptverantwortliche Komponente für die Entstehung und das Wachstum von Myomen. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Uterusmyome von beiden ovariellen Steroiden – dem Östrogen und dem Progesteron – abhängig sind.

*PEARL = Pgl 4001 Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyomata

Das Östrogen stimuliert das Myomwachstum über den Östrogen-Rezeptor- α (ER- α). Hierdurch wird die Gewebesensitivität auf das Progesteron erhöht, indem die Expression von Progesteron-Rezeptoren induziert wird [8, 9]. Das Progesteron wiederum ist für das Tumorwachstum essenziell, denn es stimuliert die Zellproliferation und die Akkumulation von extrazellulärer Matrix und zellulärer Hypertrophie. Zusätzlich erhöht Progesteron die Bcl-2-Spiegel, was zur Folge hat, dass die Apoptose inhibiert wird. Dem Progesteron kommt somit eine zentrale Rolle in der Myomentstehung zu [10, 11]. Doch sind bei den Myomen natürlich auch noch andere Faktoren für deren Entstehung von Bedeutung, wie z. B. MED12-Mutationen, der β -Catenin- und TGF- β -Signalweg, Chromosomenaberrationen, die DNA-Methylierung, aber auch Wachstumsfaktoren, wie z. B. TGF- β 3 [12–17].

■ Mögliche Therapieoptionen

Operative Behandlungsstrategien

Der Schwerpunkt der Behandlungsstrategien liegt auch heute noch hauptsächlich auf chirurgischen Verfahren. So ist die gutartige Erkrankung des Uterus mit rund 89 % die häufigste Hysterektomie-Indikation [18–20]. Allerdings ist diese Inzidenz in den letzten Jahren stark rückläufig, d. h. die Hysterektomien aufgrund gutartiger Uteruserkrankungen gehen deutlich zurück, während sie bei maligner Indikation im Wesentlichen konstant bleiben. Das zunehmende Wissen über die extragenitalen Funktionen des Uterus zeigt, welche Probleme durch das Fehlen des Uterus nach Hysterektomie auftreten können. So gibt es in der Literatur zahlreiche Hinweise über ein vermehrtes Auftreten von Inkontinenz [21–23]. Ebenso kommt es zur verminderten Versorgung der Ovarien, dies führt zu einer herabgesetzten Steroidhormon- und Inhibin-B-Produktion [24, 25]. Des Weiteren hat das Fehlen des Uterus auch Einfluss auf die Schilddrüse und kann zu einem erhöhten Schilddrüsenkarzinomrisiko führen [26, 27]. Auch bei der Bildung von Stamm-/Progenitorzellen im Endometrium und in Bezug auf die Gewichtszunahme spielt der Uterus eine Rolle, die vielfach unterschätzt wird [28, 29].

Der Trend bei gutartigen Uteruserkrankungen geht also deutlich in Richtung organerhaltender Operationen [30]. Bei großen bzw. mehreren Myomen scheint eine medikamentöse präoperative Behandlung zur Verkleinerung der Myomknoten sinnvoll. Einerseits dienen gerade bei jüngeren Frauen diese organerhaltenden Eingriffe der Erhaltung der Fertilität, andererseits nimmt der Wunsch der Frauen nach Organerhaltung auch ohne Kinderwunsch deutlich zu [31]. Die konservativen, organerhaltenden Operationstechniken werden heute je nach Lage der Myomknoten laparoskopisch, hysteroskopisch oder mittels Minilaparatomie durchgeführt [32–35]. Welche der modernen Operationstechniken zur Anwendung kommt, hängt einerseits von der Lage und Anzahl der Myome, andererseits auch von der Erfahrung des Operateurs ab und welche Technik er besonders gut beherrscht.

In einer Übersichtsarbeit von Donnez et al. wird der Stellenwert der chirurgischen Myomtherapie vor dem Hintergrund der immer häufiger werdenden konservativen Behandlung mit UPA 5 mg diskutiert. Grundlage für diese Diskussion ist noch

die ursprüngliche präoperative Indikation von UPA 5 mg. Es geht daraus hervor, dass viele Patientinnen mit Myomen der FIGO-Klassifikation 2–5 von einer UPA-Therapie profitieren [36]: sei es durch weniger invasive Operationsmethoden, durch das Obsoletwerden von Operationen oder – wohl am entscheidendsten für die betroffenen Frauen – durch die Vermeidung von Hysterektomien.

Aus wissenschaftlicher Sicht erscheint es sinnvoll – sowohl im Hinblick auf eine Operation in weiterer Folge als auch für deren Vermeidung –, mindestens 2 Therapiezyklen Esmya® zu verabreichen, da sich laut Studienlage dann in den meisten Fällen eine deutliche, klinisch signifikante Wirkung hinsichtlich Myomverkleinerung zeigt, sich bei 7–8 von 10 Patientinnen in der Regel eine Amenorrhö einstellt, die Blutung zwischen den Zyklen auf ein normales Maß zurückgeht und sich die Lebensqualität der Patientinnen auf einem normalen Niveau einpendelt [37, 38].

Radiologische Behandlungsmöglichkeiten

Neuere radiologische Methoden wie die Myomembolisation sind nach derzeitigem Stand der Wissenschaft den Frauen mit abgeschlossener Familienplanung vorbehalten, kann es doch aufgrund der Nekrotisierung der Myome abhängig von der Lage zu Veränderungen des Uteruscavums kommen, wodurch das Risiko einer Beeinträchtigung der Fertilität besteht [39, 40]. Eine weitere Möglichkeit wäre die Myomdenaturierung mittels hochintensiven fokussierten Ultraschalls. Auch diese Methode ist vorerst primär nur für Frauen mit abgeschlossener Familienplanung vorgesehen [41, 42].

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Schon seit Langem wurden bereits verschiedene Substanzen zur präoperativen Verkleinerung von Myomen – mit zum Teil wechselndem Erfolg – eingesetzt. In Verwendung waren bisher GnRH-Analoga, Danazol, ein dem 17-Ethinyl-Testosteron verwandtes synthetisches Isoxazol-Derivat, sowie hochdosierte Gestagene und selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, sog. SERMs [43, 44]. Zum Teil waren diese Therapien mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen bei oftmals relativ geringer Verkleinerung des Myomvolumens verbunden [45]. Als eine neuere Therapieoption gelten die selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs), die sich auch durch geringere Nebenwirkungen auszeichnen [46]. SPRMs sind steroidale Moleküle, die aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit dem Progesteron dessen Rezeptor besetzen und eine Dimerisierung sowie das Andocken an die entsprechenden DNA-Stränge bewirken, wo sie allerdings im Unterschied zum nativen Progesteron starke Korepressoren binden, welche die Progesteron-induzierte Wirkung verhindern [47, 48]. Seit den 1990er-Jahren bis heute sind verschiedene SPRMs in präklinischen und klinischen Studien untersucht worden. Aber nur ein SPRM, Ulipristalacetat, hat die Zulassung zur Therapie von Uterusmyomen erreicht [49, 50].

■ Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg (Esmya®)

SPRMs greifen durch Senkung des Progesteronspiegels direkt in diesen Mechanismus ein und bewirken damit auch eine

Senkung der mitogenen Aktivität. Weiterhin verhindern sie durch die deutliche Absenkung der Progesteronkonzentrationen über inflammationsähnliche Regulationsmechanismen die Bildung von Myomen bzw. induzieren sie den natürlichen Zelltod der Myomzellen [51]. Ulipristalacetat ist ein Derivat des 19-Norprogesterons und weist somit auf eine große Ähnlichkeit zum nativen Progesteron hin. Es wurde bereits für verschiedene klinische Indikationen eingesetzt und in zahlreichen Studien geprüft. Dazu zählen die Behandlung von dysfunktionellen Blutungen, Notfallkontrazeption und die präoperative und intermittierende Langzeittherapie bei Uterus myomatosus zur Blutungskontrolle und Verkleinerung von Myomknoten. Für diese letzten zwei Indikationen ist Ulipristalacetat 5 mg (Esmya®) zugelassen.

■ PEARL I und II

In den Pearl-I- und -II-Studien, 2012 im *New England Journal of Medicine* publiziert, wurde die Wirksamkeit von UPA 5 mg zur Behandlung von Myomen und zur raschen Herabsetzung von Hypermenorrhöen vor geplanten Operationen untersucht.

In der **PEARL-I-Studie** sollte die Wirksamkeit und Überlegenheit von UPA gegenüber Placebo in der Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen bei Frauen mit starker Menstruationsblutung, die zur Anämie führen, nachgewiesen werden. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit insgesamt 242 Patientinnen. Über einen Zeitraum von 3 Monaten wurden einmal täglich jeweils 5 bzw. 10 mg UPA oder Placebo bei gleichzeitiger Gabe von Eisen in allen 3 Gruppen verabreicht und die Ergebnisse verglichen. Die Studie erreichte ihre beiden primären Wirksamkeitsendpunkte mit eindeutiger statistischer Signifikanz. Nach 12 Wochen wies ein signifikant größerer Anteil der Patientinnen in beiden UPA-Gruppen eine Reduktion des Myomvolumens und des Uterusvolumens um mindestens 25 % auf, im Vergleich zur Placebogruppe. Es kam im gleichen Zeitraum bei 91 % (5 mg UPA) und bei 92 % (10 mg UPA) der Frauen zu einer Blutungskontrolle, in der Placebogruppe nur bei 19 % der Frauen. Eine Amenorrhö wurde bei 73 % (5 mg UPA) und 82 % (10 mg UPA) der Frauen erreicht. Bei den Patientinnen, die 5 bzw. 10 mg UPA erhielten, gingen die Blutungen sehr schnell und deutlich zurück. Für gewöhnlich führte die UPA-Behandlung innerhalb der ersten 10 Tage nach Therapiebeginn zur Blutungskontrolle oder Amenorrhö [52].

In der **PEARL-II-Studie** sollten die vergleichbare Wirksamkeit (Nicht-Unterlegenheit) und das bessere Toleranzprofil (Überlegenheit) von UPA in der Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen bei Frauen mit starken Menstruationsblutungen gegenüber Leuporelinacetat (Goldstandard) untersucht und verglichen werden. Dabei war eine begleitende Anämie jedoch nicht erforderlich. Diese Studie war ebenfalls eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie an insgesamt 307 Patientinnen über 3 Monate. Der Anteil der Patientinnen, bei denen es in der 13. Woche zu einer Abnahme der Blutung kam, lag bei 90 % (5-mg-UPA-Gruppe), bei 98 % (10-mg-UPA-Gruppe) und bei 89 % in der Leuporelinacetat-Gruppe. Die Daten ergaben bei

der statistischen Auswertung keine therapeutische Unterlegenheit der UPA-Behandlung im Vergleich zur Leuporelinacetat-Gruppe.

Der sekundäre Endpunkt, die Blutungskontrolle, zeigte in der 5-mg- und 10-mg-UPA-Gruppe eine signifikant schnellere Kontrolle starker Blutungen (innerhalb von 7 Tagen) als in der Leuporelinacetat-Gruppe (erst nach 21 Tagen; $p < 0,001$). Ebenso kam es in den UPA-Gruppen in einem kürzeren Zeitabschnitt zu einer Amenorrhö ($p < 0,001$). In sämtlichen Studiengruppen gab es hinsichtlich Schmerz, Lebensqualität und Hämoglobinwerten vergleichbare Verbesserungen. Alle Therapien gingen auch mit einer Volumenreduktion der 3 größten Myome einher; die Reduktion betrug median in der Woche 13 in der 5-mg-UPA-Gruppe 35 %, in der 10-mg-UPA-Gruppe 42 % und in der Leuporelinacetat-Gruppe 53 %. Die Verkleinerung des Uterusvolumens war in der Leuporelinacetat-Gruppe mit 47 % deutlich größer als in den beiden UPA-Gruppen mit 20 und 22 %. Es traten jedoch in den UPA-Gruppen deutlich weniger Nebenwirkungen auf.

Bei einer Nachbeobachtungsperiode von 6 Monaten nach der 3-monatigen Behandlung kam es bei den nicht operierten Patientinnen in der Leuporelinacetat-Gruppe zu einem raschen Wachstum der Myome, während in den UPA-Gruppen die Myomreduktion nahezu konstant blieb.

Die PEARL-II-Studie konnte somit im Vergleich mit der täglichen 5-mg- und 10-mg-UPA-Gabe über 3 Monate gegenüber der 3× gegebenen Monatsspritze von 3,75 mg Leuporelin eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der starken Blutungen beweisen, wobei der Endpunkt signifikant schneller erreicht wurde. In der PEARL-I-Studie nahm die Endometriumdicke in allen Behandlungsarmen zu, wobei der Anteil der Frauen mit einer Endometriumdicke von > 16 mm bei Therapieende beider UPA-Gruppen mit 8–11 % höher als in der Placebogruppe mit 2 % war. Am Ende der 6-monatigen therapiefreien Follow-up-Phase war der Anteil der Frauen mit einer Endometriumdicke von < 16 mm in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Histologisch zeigte sich in den UPA-Behandlungsgruppen eine nichtphysiologische Veränderung des Endometriums (PAEC: „progesterone receptor modulator-associated endometrial changes“), die am Ende der 6-monatigen Follow-up-Phase nicht mehr nachweisbar war. Ähnliche Veränderungen der Endometriumdicke zeigten sich auch in der PEARL-II-Studie unter UPA-Therapie, wogegen es in der Leuporelinacetat-Gruppe zu einer deutlichen Reduktion der Endometriumdicke kam.

Gegenüber dem GnRH-Analogen zeigten sich in beiden UPA-Gruppen ein verbessertes Sicherheitsprofil und statistisch signifikant weniger Nebenwirkungen wie mittelschwere bis schwere Hitzewallungen, da im Gegensatz zur Leuporelin-Therapie unter UPA die Östradiolspiegel im physiologischen Bereich blieben [53].

■ Pearl III und PEARL III Extension

Die PEARL-III- und PEARL-III-Extension-Studie (publiziert in *Fertility and Sterility* 2014) war eine europäische multizen-

trische, „open-label“, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die als intermittierende Langzeittherapie mit 10 mg UPA über 4 Behandlungszyklen zu je 12 Wochen durchgeführt wurde. Die UPA-Zyklen wurden jeweils von einer Therapiepause von ca. 2 Monaten unterbrochen (Start der nächsten Behandlung während der zweiten Menstruation nach Ende des vorhergehenden UPA-Zyklus). An der PEARL-III-Studie haben 209 Patientinnen, an der PEARL-III-Extension-Studie 132 Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus, einschließlich einer starken Hypermenorrhö, teilgenommen. Nach Ende eines jeden Behandlungszyklus mit UPA erhielten die Patientinnen über 10 Tage Norethisteronacetat (10 mg/Tag; doppelblind NETA versus Placebo). Nach Beendigung der UPA-Behandlung und dem Wiederkehren der darauffolgenden Menstruation stand es den Patientinnen frei, mit der nächstfolgenden Menstruation eine weitere UPA-Behandlung zu beginnen. Vor und nach dem 1. sowie nach dem 4. Behandlungszyklus erfolgte eine Endometriumbiopsie.

Ziel der Studie war, die klinische Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden Langzeittherapie mit 10 mg UPA pro Tag für jeweils 3 Monate zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen sowie den Nutzen einer 10-tägigen NETA-Gabe hinsichtlich der Reversibilität eines eventuellen antiprogesteron Effekts von UPA auf das Endometrium (PAEC) und den Einfluss auf die Monatsblutung nach Therapieende zu beurteilen. Primärer Endpunkt war die Erreichung einer Amenorrhö während aller Behandlungszyklen. Weitere (sekundäre) Endpunkte beinhalteten die Zeit bis zur Blutungskontrolle, Myomvolumenreduktion, Beurteilung von Schmerz und Lebensqualität und die Histologie des Endometriums. Im 1. Behandlungszyklus kam es zu einer deutlichen Schmerzreduktion, die über die Wiederholungszyklen anhielt. Die Symptome der Inkontinenz und Dispareunie standen in Korrelation zum Myomvolumen, wobei neben der Größe auch die Anzahl und die topographische Lage der Myome eine Rolle spielten.

Es zeigte sich bereits nach dem 1. Behandlungszyklus eine hohe Amenorrhö-Rate von 79 %, die nach wiederholten Gaben auf 88–90 % anstieg. Die durchschnittliche Zeit bis zum Blutungsstopp betrug 9,4 Tage im ersten UPA-Behandlungszyklus und 4,2 Tage im 4. Behandlungszyklus. Auch in den

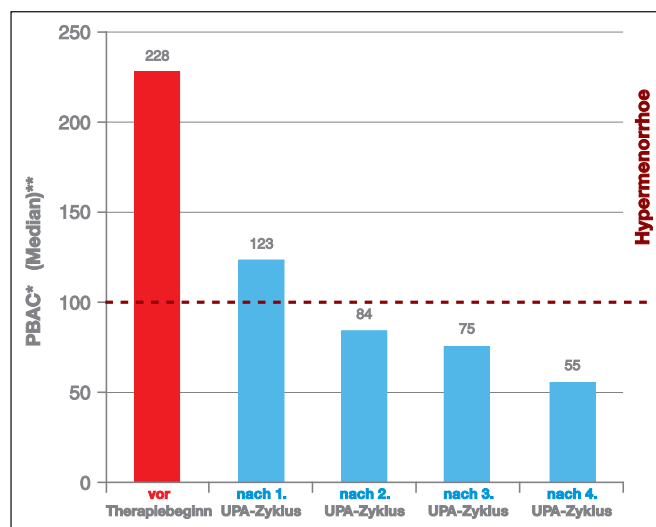


Abbildung 1: Menstruationsstärke zwischen den UPA-Zyklen (PEARL III). *PBAC = „pictorial blood assessment chart“; PBAC-Score von 10 entspricht einem komplett mit Blut getränkten Tampon. **PBAC-Werte (Median): Daten wurden an den Tagen 1–8 der 1. Menstruation nach Behandlung gesammelt. Blutungskontrolle ist definiert durch einen PBAC-Wert < 75, Hypermenorrhö ist definiert durch einen PBAC-Wert > 100. Erstellt nach Daten aus [38].

Therapiepausen zwischen den Behandlungszyklen nahm die Menstruationsstärke kontinuierlich ab (Abb. 1). Die klinische Größenreduktion des jeweils größten Myoms erreichte im 4. Behandlungszyklus 50 % bei 70 % der Patientinnen. In der Nachbeobachtungszeit bis 3 Monate nach dem Ende des 4. Behandlungszyklus ergab sich kein Rebound-Effekt in diesem Zeitabschnitt.

Mit der PEARL-III- und der PEARL-III-Extension-Studie zeigte sich der kumulative Effekt von intermittierenden UPA-Behandlungen bei gleichzeitig sich reduzierender Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen mit fortschreitendem Therapieverlauf (Tab. 1) [38].

■ PEARL-IV-Studie, Teil 1 und 2

Bei der PEARL-IV-Studie Teil 1 und 2 (publiziert in *Fertility and Sterility* 2015) handelte es sich um eine doppelblinde, ran-

Tabelle 1: Anteil der Patientinnen (%) mit unerwünschten Ereignissen* während der Therapie mit UPA (PEARL III). *unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Probandinnen aufgetreten sind. Mod. nach [38].

Unerwünschtes Ereignis	1. Behandlungszyklus (n = 132)	2. Behandlungszyklus (n = 131)	3. Behandlungszyklus (n = 119)	4. Behandlungszyklus (n = 107)
Patientinnen mit ≥ 1 u. E.	73 (55,3 %)	27 (20,6 %)	35 (29,4 %)	37 (34,6 %)
Kopfschmerzen	19 (14,4 %)	4 (3,1 %)	6 (5,0 %)	7 (6,5 %)
Nasopharyngitis	10 (7,6 %)	3 (2,3 %)	1 (0,8 %)	6 (5,6 %)
Hitzewallungen	7 (5,3 %)	1 (0,8 %)	5 (4,5 %)	1 (0,9 %)
Unterleibsschmerzen	4 (3,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Übelkeit	4 (3,0 %)	2 (1,5 %)	1 (0,8 %)	1 (0,9 %)
Bauchschmerzen (oberer u. unterer Bereich)	7 (3,5 %)	3 (2,3 %)	1 (0,8 %)	2 (1,9 %)
Rückenschmerzen	2 (1,5 %)	0 (0,0 %)	4 (3,4 %)	2 (1,9 %)
Haarausfall	5 (3,8 %)	1 (0,8 %)	2 (1,7 %)	0 (0,0 %)
Müdigkeit	4 (3,0 %)	0 (0,0 %)	3 (2,5 %)	3 (2,8 %)
Schwindel	6 (4,5 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,9 %)

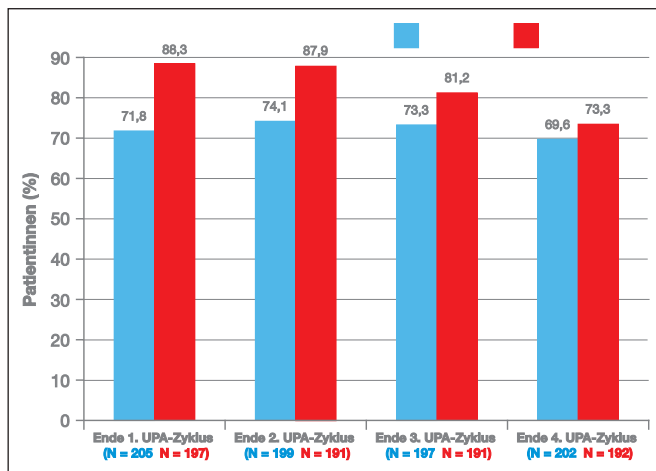


Abbildung 2: Anzahl der Patientinnen (%) mit Amenorrhö bzw. Blutungskontrolle unter UPA 5 mg (PEARL IV). Erstellt nach Daten aus [54, 55].

domisierte, multizentrische Langzeit-Phase-III-Studie, durchgeführt an Parallelgruppen von insgesamt 451 Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen und starken Blutungen. Ziel war, die Wirksamkeit (Effektivität) und Sicherheit von 5 und 10 mg UPA bei einer intermittierenden Langzeitbehandlung von symptomatischen Uterusmyomen zu untersuchen.

In dieser zweiteiligen Studie erhielten die Patientinnen insgesamt 4× eine 3-monatige Behandlung mit 5 und 10 mg UPA. Mit Beginn der zweiten Menstruation nach dem Ende der vorhergehenden UPA-Behandlung konnte mit der nächsten UPA-Behandlung begonnen werden. Die primären und sekundären Endpunkte waren die Wirksamkeit und Sicherheit von bis zu 4 Behandlungszyklen, das Auftreten von Amenorrhö und Blutungskontrolle jeweils nach einem und nach mehreren Behandlungszyklen. Weitere Endpunkte der PEARL-IV-Studie waren die Größe und das Volumen der Myome bzw. das Volumen des Uterus sowie die Beurteilung der Schmerzen und Lebensqualität. Die Sicherheits-Endpunkte – wie Anzahl und Anteil der Patientinnen, die vorzeitig aus Sicherheitsgründen ausschieden, sowie Anzahl und Anteil der Patientinnen, die Nebenwirkungen hatten, einschließlich signifikante Veränderungen im klinischen gynäkologischen Bereich, wie im Bereich der Brust, im Bereich der Ovarien (mittels Ultraschall festgestellt) – waren genauso Untersuchungsparameter wie kardiologische Auffälligkeiten im EKG, Laborparameter und Veränderungen in der Histologie des Endometriums (mittels Endometriumbiopsie untersucht). Auch bei dieser Studie erfolgte nach Beendigung der Behandlung eine 3-monatige Nachbeobachtungszeit, die die anhaltende Wirkung erneut bestätigte. In PEARL IV hatten 49 % der Frauen, die 5 mg UPA erhielten (95 von 195 bewerteten Frauen), und 61 % der Frauen, die 10 mg UPA erhielten, **nach jedem** der 4 Behandlungszyklen über einen Zeitraum von 35 Tagen nicht mehr als eine eintägige Zwischenblutung. So hatten am Ende des 4. Behandlungszyklus mit 5 mg UPA rund 70 % der Patientinnen, aus der 10-mg-UPA-Gruppe 73 % der Patientinnen eine Amenorrhö erreicht (Abb. 2). Das Volumen der Myome hatte sich nach dem Ende des 4. Behandlungszyklus in der 5- bzw. 10-mg-UPA-Gruppe um 67 % (Abb. 3) bzw. um rund 70 % reduziert. Rund 80 % der Patientinnen zeigten in beiden Gruppen (5 und 10 mg UPA) eine praktisch gleiche klinisch signifikante Reduktion des Myomvolumens (≥ 25 %) nach dem 4. Behandlungszyklus [54, 55] (Abb. 4).

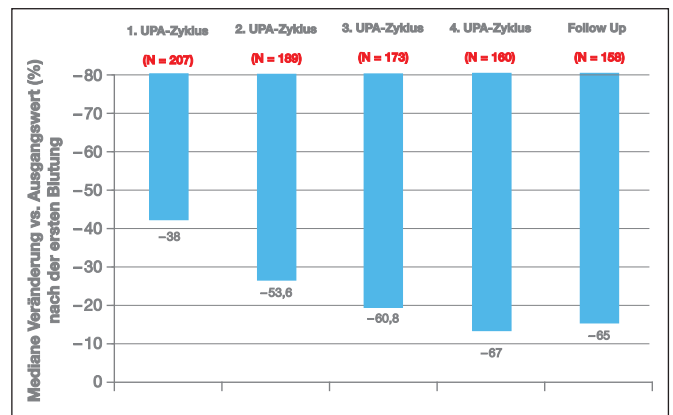


Abbildung 3: Volumenreduktion (%) der jeweils 3 größten Myome kombiniert unter UPA 5 mg (PEARL IV). Erstellt nach Daten aus [54, 55].

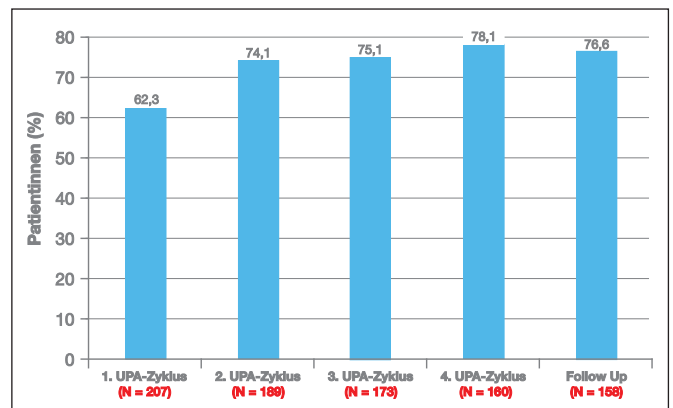


Abbildung 4: Patientinnen (%) mit einer klinisch signifikanten Reduktion der Myomvolumina von mind. 25 % unter UPA 5 mg gemessen nach der ersten Blutung (PEARL IV). Erstellt nach Daten aus [54, 55].

Schmerzen und Lebensqualität besserten sich in beiden Gruppen deutlich, wie auch schon in den vorigen PEARL-Studien nachgewiesen wurde. Auch in der PEARL-IV-Studie wurde in beiden Teilen das gute Sicherheitsprofil neuerlich bestätigt. So war die Endometriumdicke nur in wenigen Fällen nach mehreren Behandlungen erhöht und bildete sich schnell zurück, sodass nach den bisherigen Ergebnissen ein erhöhtes Risiko betreffend Endometriumhyperplasie oder Karzinom unter UPA-Therapie auszuschließen ist. Die Akzeptanz der Behandlung in der PEARL-IV-Studie Teil 1 und 2 war jeweils in beiden Dosierungen sehr gut, die Nebenwirkungsrate lag in beiden Gruppen unter 5 % [54, 55]. Die Wirkung blieb auch während der Behandlungsintervalle und nach Abschluss der Behandlung sowie in der Follow-up-Phase bestehen.

Resümee

Benigne Uterusmyome treten mit zunehmendem Alter immer häufiger auf und führen zu Hypermenorrhöen verbunden mit Schmerzen, Unregelmäßigkeit im Blutungsverhalten und letztendlich auch zum verstärkten Auftreten von Anämien, aber auch von Fertilitätsstörungen. Das heißt, sie können die Lebensqualität der Frauen deutlich herabsetzen.

Dies führt bis heute noch immer in hohem Maße zu Hysterektomien, also zum Verlust des Organs, obwohl das Wissen über die extragenitalen Funktionen des Uterus deutlich zugenom-

men hat. Durch dieses Wissen, aber auch durch die in den letzten Jahren stattfindende Änderung der Einstellung der Frauen gegenüber den operativen Therapien, kommt der medikamentösen konservativen Therapie eine immer größere Bedeutung zu. Die in dieser Arbeit vorgestellten Studien PEARL I–IV zeigten nun eine neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeit von Myomen mit oder ohne Kombination mit modernen operativen Techniken. In allen PEARL-Studien konnten folgende Vorteile einer UPA-Therapie nachgewiesen werden:

Blutungskontrolle

Die Blutungskontrolle als einer der primären Studienparameter erfolgte in allen Studien rasch und mündete nach kurzer Zeit in eine Amenorrhö. So erreichte man bei 94 % der Patientinnen eine Blutungskontrolle, bei 90 % trat eine Amenorrhö ein [38, 54, 55]. Über die Therapiezyklen verkürzte sich das Zeitintervall bis zum Auftreten der Amenorrhö von 9,4 Tagen im 1. bis auf 4,2 Tage im 4. UPA-Behandlungszyklus. Zudem nahm bei wiederholter Gabe die Blutungsstärke in der therapiefreien Zeit nach jedem weiteren UPA-Behandlungszyklus ab [38]. Alle PEARL-Studien konnten somit zeigen, dass die Blutungskontrolle in den Nachfolgezyklen noch schneller einsetzte und dauerhaft anhielt.

Reduktion des Volumens der Myome

Der sekundäre Studienparameter der Volumenreduktion der 3 größten Myome nach 4 Behandlungszyklen lag bei 72 %. Insgesamt zeigten 80 % der Patientinnen eine Volumenreduktion von > 25 % [38]. Man nimmt an, dass UPA sowohl eine Apoptose in den Myomzellen induziert als auch eine Proliferationsabnahme von Myomzellen bewirkt. Somit kann eine langfristige intermittierende UPA-Behandlung, wie es die PEARL-IV-Studie zeigte, zu einer progressiven Regression der Myomerkrankung führen. Dadurch kommt es auch in der Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Monaten zu keiner neuerlichen Zunahme des Myomvolumens.

Lebensqualität

Die deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung mit UPA konnte in allen PEARL-Studien bei nur geringen Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Im Gegenteil war doch mit fortschreitendem Therapieverlauf eine Kumulation der positiven Effekte bei gleichzeitiger Reduktion der UPA-bedingten Nebenwirkungen feststellbar. Es kam zu einer Anhebung der Lebensqualität, auch Angst und Depressions-Scores wurden deutlich vermindert, ebenso bestehende Anämien und Schmerzen. Es fanden sich auf der anderen Seite auch nach mehreren UPA-Behandlungszyklen keine relevanten Beschwerden oder Nebenwirkungen, auch hinsichtlich der endometrialen Sicherheit. Bei 95 % der Studienteilnehmerinnen erwies sich eine Operation während des gesamten Beobachtungszeitraumes als nicht notwendig.

Arzneimittelsicherheit und Kontraindikationen

Es traten im Vergleich zu PEARL I und II auch in den weiteren Studien keine neuen Aspekte zur Arzneimittelsicherheit auf, ebenso was die Nebenwirkungen betrifft, die in allen Studien als nur gering zu bewerten sind.

Als Kontraindikationen gelten Genitalblutungen unklarer Genese, Endometrium-, Zervix-, Mamma- und Ovarialmaligno-

me, Hypersensitivität gegenüber UPA oder anderen Inhaltsstoffen, Schwangerschaft und Laktation.

Aufgrund dieser sehr guten Ergebnisse aller PEARL-Studien I–IV ergibt sich letztendlich eine Vielzahl von Indikationen und Anwendungen bei den Patientinnen. Somit eröffnet sich neben der präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Uterusmyome, die auch einen besonderen Stellenwert bei anämischen Patientinnen hat (siehe auch Empfehlung der präoperativen UPA-Therapie bei Vorliegen von Anämie in den deutschen Leitlinien für Hysterektomie [56], nun auch die seit 28.5.2015 europaweit zugelassene Langzeit-Intervalltherapie ohne Operation danach. Des Weiteren wäre die Behandlung von Hypermenorrhöen, auch ohne Myome, eine wünschenswerte Indikation für UPA, hier fehlen aber noch entsprechende valide Daten [56, 57]. Aber auch im Bereich der Fertilität und des Kinderwunsches ergeben sich in Verbindung mit den modernen reproduktionsmedizinischen Techniken völlig neue Behandlungsmöglichkeiten, wobei auch hier noch valide Daten fehlen. Es gibt aber bereits zahlreiche persönliche Erfahrungen, Fallberichte und Publikationen von spontanen Schwangerschaften nach UPA-Therapien [58–60]. Nach derzeitigem Wissensstand empfiehlt man den Versuch, spontane Schwangerschaften zu erzielen, erst nach einmaligem Abbluten nach der UPA-Therapie; reproduktionsmedizinische Maßnahmen wie IVF-Versuche sollten erst nach zweimaligem Abbluten nach einer UPA-Therapie durchgeführt werden.

Abschließend kann man feststellen, dass die Zulassung von Esmya® zur intermittierenden Langzeit-Therapie die Therapie von Myomen entscheidend bereichert hat: In vielen Fällen kann eine Hysterektomie verhindert und in den meisten Fällen eine Reduktion der Myomgröße sowie der assoziierten Symptomatik erzielt werden.

Literatur:

1. Marshall LM, Spiegelmann D, Barbieri RL, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 967–73.
2. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 100–7.
3. Parker WH. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 93: 1500–8.
4. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features and the management. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 393–96.
5. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterus myomatosis, leiomyomas). *Clin Evid* (Online) 2011; 2011: pii0814.
6. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1224–30.
7. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 465–76.
8. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, et al. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 313–20.
9. Kim JJ, Sefflon EC. The role of progesterone signalling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358: 223–31.
10. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000; 65: 585–92.
11. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2010; 151: 2433–42.
12. Chegini N, Tang XM, Ma C. Regulation of transforming growth factor-beta1 expression by granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4138–43.
13. Lee BS, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 913–20.
14. Joseph DS, Malik M, Nurudeen S, et al. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor beta-3. *Fertil Steril* 2010; 93: 1500–8.
15. Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-

- beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 76–83.
16. Serdar E, Balun MD. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013; 369: 1344–55.
17. Chen O, Rabach L, Noble P, et al. IL-11 receptor alpha in the pathogenesis IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Immunol* 2005; 174: 2305–13.
18. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD003677.
19. Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, et al.; Clinical Practice Gynaecology Committee and Executive Committee and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical guidelines. Hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 37–61.
20. Doherty I, Mutlu I, Sinclair D, et al. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod Sci* 2014; 21: 1067–92.
21. Engh MA, Otterlind L, Sjöerndahl JH, et al. Hysterectomy and incontinence: a study from the Swedish national register for gynaecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 614–8.
22. Altmann D, Granath F, Cnattingius S, et al. Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1494–9.
23. Van der Vaart CH, van der Bom JG, de Leeuw JRJ, et al. The contribution of hysterectomy to the occurrence of urge and stress urinary incontinence symptoms. *BJOG* 2002; 109: 149–54.
24. Nahás E, Pontes A, Traiman P, et al. Inhibin B and ovarian function after total abdominal hysterectomy in women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 125–31.
25. Janson PO, Jansson I. The acute effect of hysterectomy on ovarian blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 349–52.
26. Karga HJ. L-thyroxine therapy attenuates the decline in serum triiodothyronine in non-thyroidal illness induced by hysterectomy. *Metabolism* 2003; 52: 1307–12.
27. Luoto R, Grenman S, Salonen S, et al. Increased risk of Thyroid cancer among women with hysterectomies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 45–8.
28. Garget CE, Chan RWS, Schwab KE. Endometrial stem cells. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 377–83.
29. Moorman PG, Schildkraut JM, Iversen ES, et al. A prospective study of weight gain after premenopausal hysterectomy. *J Womens Health* 2009; 18: 699–708.
30. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90 (5 Suppl): S125–30.
31. Olive DL. The surgical treatment of fibroids for infertility. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 113–23.
32. Murakami T, Tamura M, Ozawa Y, et al. Safe techniques in surgery for hysteroscopic myomectomy. *J Obstet Gynecol Res* 2005; 31: 216–23.
33. Wen KC, Chen YJ, Sung PL, et al. Comparing uterine fibroids treated by myomectomy through traditional laparoscopy and 2 modified approaches ultraminilaparotomy and laparoscopically assisted ultraminilaparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 144.e1–8.
34. Netzhart C, Lavie O, Hsu S, et al. Robotic-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy – a retrospective matched control study. *Fertil Steril* 2009; 91: 556–9.
35. Carbonnel M, Goetgheluck J, Frati A, et al. Robot-assisted laparoscopy for infertility treatment: current views. *Fertil Steril* 2014; 101: 621–6.
36. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril* 2014; 102: 640–8.
37. Donnez J, Tomaszewski J, Nouri K, et al. Long term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73.
38. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al.; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73.
39. Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 459–67.
40. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD005073.
41. Clark NA, Mumford ST, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 151–61.
42. Bohlmann MK, Hunold P, Rabe T, et al. Neue diagnostische und therapeutische Optionen bei Patientinnen mit Myomen – Hochintensive fokussierter Ultraschall. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2013; 9: 266–72.
43. Campo S, Garcea N. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues. *Hum Reprod* 1999; 14: 44–8.
44. Ke LQ, Yang K, Li J, et al. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD007692.
45. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotropin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids with undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002; 109: 1097–108.
46. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, et al. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical application. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 293–307.
47. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. the spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21: 591–8.
48. Trefoux Bourdet A, Luton D, Koskas M. Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: current evidence. *Int J Womens Health* 2015; 7: 321–30.
49. Pohl O, Osterloh I, Gotteland J. Ulipristal acetate-safety and pharmacokinetics following multiple doses of 10-50 mg per day. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 314–20.
50. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011; 96: 1175–89.
51. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013: 173–84.
52. Donnez J, Tatararchuk TF, Bouchard P, et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
53. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al.; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
54. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al.; PEARL IV Part I Study Group. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103: 519–27.e3.
55. Donnez J, Donnez O, Matule D, et al.; PEARL IV Part II Study Group. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105: 165–173.e4.
56. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen. Stand April 2015. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-070L_S3_Indikation_und_Methodik_der_Hysterektomie_2015-08.pdf [gesehen: 11/2015].
57. Wiborny R. Fallbericht: Ulipristalacetat in der Behandlung von Menorrhagien hervorgerufen durch Myome und Endometriose. *J Gynäkolog Endokrinol* 2015; 25 (2): 30–1.
58. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014; 102: 1404–9.
59. Römer T. Fallbericht: Erfolgreiche Schwangerschaft nach kombinierter präoperativer Ulipristalacetat-Vorbehandlung und laparoskopischer Myomenukleation bei tiefsitzendem Zervixhinterwandmyom und Kinderwunsch. *J Gynäkolog Endokrinol* 2015; 25 (2): 32–4.
60. Monleon J, Martinez-Varea A, Galliano D, et al. Successful pregnancy after treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids. *Case Report. Obstet Gynecol* 2014; 314: 587.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Franz Fischl

A-1180 Wien, Weimarer Straße 5/16

E-Mail: franz@fischl.cc, franz.fischl@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Insetat:

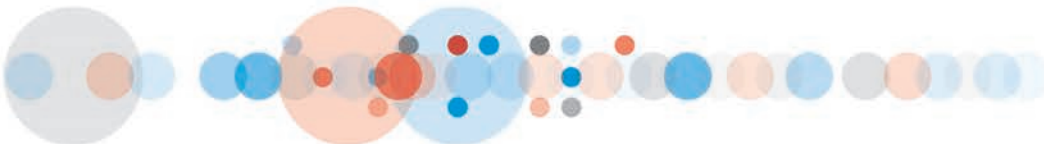
Esmya 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Ulipristalacetat ist indiziert zur Intervalltherapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome in erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter. Weiters ist Ulipristalacetat indiziert zur präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome in erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. Genitalblutung von unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als den Gebärmutter-Myomen. Gebärmutter-, Gebärmutterhals- oder Brustkrebs. **Inhaber der Zulassung:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19–21, 1103 Budapest, Ungarn. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Progesteronrezeptor-Modulatoren. **ATC-Code:** G03XB02. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Stand 06/2015).



ENDZEIT FÜR SYMPTOMATISCHE MYOME

Langzeit-Intervall-Therapie mit

esmya® 5mg
Ulipristalacetat



Aktuelles: Die vierte Folat-Generation und präkonzeptionelle Vorsorge*

T. Falt

Der Trend der Reproduktionsverzögerung führt zu einem höheren Prozentsatz geplanter Schwangerschaften. Das gibt auch die Möglichkeit zu präkonzeptionellem Eingreifen. Hier ist die Bedeutung der Folsäureverabreichung am besten dokumentiert, die das Vorkommen von Neuralrohrdefekten, angeborenen Herzfehlern, angeborenen Defekten des Harntraktes, Feten mit einem niedrigeren Geburtsgewicht, Plazentapathologien und Spontanaborten senkt. Die deutschen Fachgesellschaften empfehlen eine Supplementation von Folsäure wenigstens einen Monat vor der Schwangerschaft und im 1. Trimester. Methylfolat ([6S]-5-Methyltetrahydrofolat) ist ein biologisch aktives Folat, das nicht von der MTHFR-Aktivität abhängig ist. Zu dem bisher bekannten Kalziumsalz (als 3. Generation der Folate bezeichnet) kommt das Glukosaminsalz des Methylfolats (4. Generation der Folate) nunmehr hinzu, welches durch eine höhere Stabilität, Löslichkeit und biologische Verfügbarkeit charakterisiert ist.

■ Einleitung

Die Schwangerschaft erfordert eine erhöhte Aufnahme der meisten Mineralien und Vitamine. Der Organismus ist fähig, sich das Meiste aus einer ausgewogenen Ernährung, die tierische wie auch pflanzliche Proteine, Halmfrüchte, Blattgemüse, Vollkornbrot, Fisch, Milch, Leber und Obst enthalten sollte, aufzunehmen. Unter Einhaltung dieser abwechslungsreichen Ernährung ist eine Verabreichung von Folsäure, Jod (sofern das Trinkwasser oder Kochsalz nicht mit Jod angereichert ist) und gegebenenfalls Eisen zu empfehlen.

Viele Multivitaminpräparate, die für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, oder die für Schwangere und Stillende vorgesehen sind, stehen zur Verfügung.

Die durchschnittliche Kalorienzufuhr sollte bei 2400 kcal pro Tag liegen. Die manchmal angeführte Behauptung, dass Multivitaminpräparate das Geburtsgewicht des Fetus erhöhen und damit auch die Geburt erschweren, ist nicht nachgewiesen. Lediglich eine zu hohe Kalorienzufuhr und eine Störung des Zuckermetabolismus (Schwangerschaftsdiabetes) können das Gewicht des Fetus beeinflussen.

Der Trend, die Fortpflanzung in ein höheres Alter zu verschieben, und die moderne Antikonzeption führen zu einem höheren Prozentsatz geplanter Konzeptionen. Das führt zu einem vermehrten präkonzeptionellen Eingreifen.

In Deutschland empfehlen 17 Fachgesellschaften, Folsäure wenigstens einen Monat vor der Schwangerschaft und im 1. Trimester zu supplementieren. Die US Preventive Services Task Force empfahl im Jahre 2009 eine präkonzeptionelle Verabreichung von 0,4–0,8 mg Folsäure mit dem Evidenzlevel A. Ebenso empfiehlt das American College of Obstetrics and Gynecology eine tägliche Dosierung von 0,4 mg. In ähnlicher Weise empfiehlt die American Academy of Family Physicians nachdrücklich eine Dosierung von 0,4 mg Folsäure täglich allen Frauen im fertilen Alter, 0,4–0,8 mg Folat täglich präkonzeptionell und 4 mg täglich bei Frauen mit einem Neuralrohrdefekt in der Anamnese.

In Tschechien wird in den Ernährungsempfehlungen für Schwangere und Stillende eine Dosierung von 0,6 mg Folsäure angeführt. Die neueste Empfehlung der Gynäkologisch-geburtshilflichen Gesellschaft der tschechischen medizinischen Gesellschaft von Jan Evangelista Purkyně (ČGPS ČLS JEP) aus dem Jahre 2013 empfiehlt Frauen im fertilen Alter, eine Dosierung von 0,4–0,8 mg (400–800 µg) Folsäure mindestens 1 Monat vor der Schwangerschaft zu beginnen und wenigstens bis zur 12. Schwangerschaftswoche einzunehmen (Tab. 1).

■ Klinische Wirksamkeit der Folat-Applikation

Am besten ist die Notwendigkeit einer Folsäure-Substitution in der Schwangerschaft und im präkonzeptionellen Zeitraum dokumentiert. Folsäure ist für die Synthese der Nukleinsäuren, welche die Grundlage des Zellkerns bilden, und für die korrekte Ausbildung der roten Blutkörperchen unentbehrlich. Die durchschnittliche Aufnahme durch die Nahrung beträgt 0,25 mg/Tag, die empfohlene Menge für nicht schwangere Frauen beträgt 0,4 mg/Tag, die empfohlene Menge für Schwangere 0,6–1 mg/Tag.

Neuralrohrdefekte (Spina bifida/NRD) treten in der Population mit einer Inzidenz von 1–2 Fällen pro 1000 Schwangerschaften auf. Sie sind nachweislich mit einem niedrigen Folat Spiegel in den Erythrozyten verbunden (Tab. 2). Folsäure in der Tagesdosis von 0,4 mg 3 Monate vor der Schwangerschaft und 0,6–0,8 mg im ersten Drittel der Schwangerschaft reduziert nachweislich das Risiko einer Fehlentwicklung des Neuralrohrverschlusses um 35–79 % [4, 7, 13].

Professor Czeizel wies in einer placebokontrollierten Studie mit Gaben von Multivitaminen mit 0,8 mg Folsäure in einer Gesamtheit von 5502 Schwangeren einen 100%igen Schutz vor Neuralrohrdefekten nach [1]. In der Gruppe der Anwender gab es keinen Fall, bei Schwangeren, welche keine Folsäure einnahmen, 6 Fälle ($p = 0,014$).

* Übersetzer Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlags Facta Medica, s.r.o. First time published in: [Prakt Gyn 2014; 18 (4): 246–250].

Tabelle 1: Folsäure und Gravidität – Empfehlung der Gynäkologisch-geburtshilflichen Gesellschaft der tschechischen medizinischen Gesellschaft von Jan Evangelista Purkyně (ČGPGS ČLS JEP).

Zielgruppe	Frauen im fertilen Alter oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen
Tagesdosis	0,4–0,8 mg (400–800 µg) Folsäure
Anwendungsdauer	Mindestens 1 Monat vor der Schwangerschaft beginnen, mindestens bis zur 12. Schwangerschaftswoche einnehmen
Erhöhtes Risiko des Vorkommens von Neuralrohrdefekten (NRD)	NRD in der familiären Anamnese Einnahme bestimmter Antiepileptika Mutation im Folatmetabolismus Diabetes mellitus Adipositas
Anmerkung	Oben angeführte Tagesdosis ist nicht ausreichend bei Frauen mit NRD-Vorkommnis in der vorangegangenen Schwangerschaft oder bei Frauen, die Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon einnehmen. Diese Frauen sollten bis zu 4 mg Folsäure täglich einnehmen.
Empfehlung anderer Organisationen	ACOG, AAFP und viele andere Organisationen empfehlen Frauen mit NRD-Anamnese in der vorangegangenen Schwangerschaft eine Dosis von 4 mg Folsäure täglich.

Tabelle 2: Risikomaß und Inzidenz der Neuralrohrdefekte (NRD) in der Population in Abhängigkeit der Folat Spiegel in den Erythrozyten.

Folat Spiegel in Erythrozyten (mmol/l)	Prozentuelles Aufkommen in der Population (%)	NRD-Risiko-erhöhung
< 340	3	8
340–453	14	4
453–680	48	3
680–906	22	2
> 906	13	–

Der schützende Einfluss der Folsäure, die präkonzeptionell verabreicht wird, ist auch bei angeborenen Herzfehlern, die häufig dem Screening entgehen, nachgewiesen [11]. Bei diesen Defekten mit einer Inzidenz von 1:1000 der Schwangeren kommt es zu einer Gesamtreduktion von 52 %, und das hauptsächlich dank der 74%igen Reduktion eines Ventrikelseptumdefekts und einer 35%igen Reduktion von Malformationen der Gefäße.

Am häufigsten mit einer Inzidenz von 15:1000 sind Fehlbildungen des Harntraktes, die bei der Einnahme der Folsäure bis zum 2. Trimester um 85 % reduziert werden [6].

Der Beginn einer Einnahme nach der 7. Schwangerschaftswoche ist aus der Sicht der Prävention von angeborenen Fehlbildungen des Fetus nicht ausreichend.

Sämtliche Malformationen werden zu einem bedeutend besseren Prozentsatz mit einer Kombination von Multivitaminen mit 0,8 mg Folsäure reduziert als nur mit bloßer Folsäure-Supplementation [3].

Das Verabreichen von Folsäure reduziert gleichfalls das Risiko von Geburtskomplikationen [12]:

- Niedriges Geburtsgewicht
- Plazentalösung
- Plazentarer Infarkt
- Spontanaborte [8]

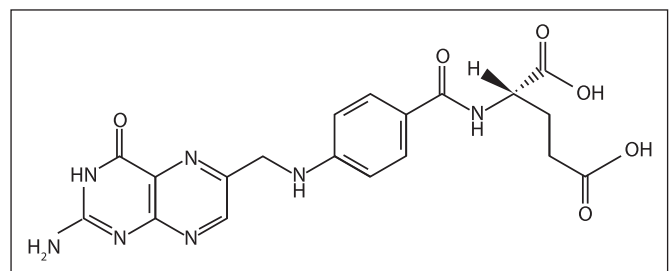
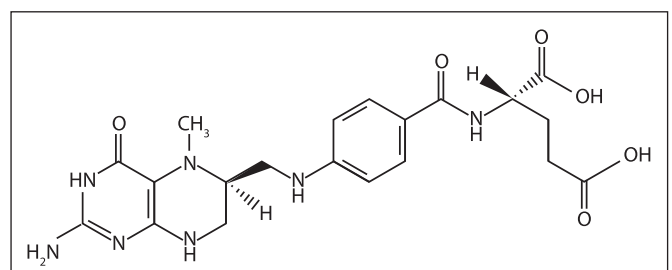
Folsäure hat einen bedeutenden Anteil an der Verringerung des Homocystein-Spiegels. Die Hordalander Homocystein-Studie hat im Zusammenhang von 14.492 Schwangerschaften bei 5883 Frauen mit einer Störung des Metabolismus der Fol-

säure in Verbindung mit einer Mutation der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (C677T) ein erhöhtes relatives Risiko der Plazentalösung auf 2,6 (CI 1,4–4,8) wie auch ein erhöhtes Risiko der fetalen Wachstumsretardierung ($p = 0,04$) nachgewiesen, jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mit angeborenen Fehlbildungen festgestellt. Der Vergleich des niedrigsten und höchsten Homocystein-Quartils zeigt für einen erhöhten Homocystein-Spiegel ein relatives Risiko von 1,32 (CI = 0,98–1,77; $p = 0,02$) für eine Präeklampsie und 1,38 (CI 1,09–1,75; $p = 0,005$) für eine Frühgeburt [9].

■ Verschiedene Folate

Als 1. Generation der Folate wird die Folsäure aus der Nahrung gekennzeichnet, die instabil und relativ schlecht biologisch zugänglich ist. Aus diesem Grund wurde die 2. Generation entwickelt – die synthetische Folsäure (Abb. 1), die stabiler ist, aber auch diese ist in einer Dosierung > 0,2 mg täglich nicht 100%ig metabolisiert.

Nach der Absorption metabolisiert die Folsäure in der Darmschleimhaut zu Dihydrofolat und anschließend in der Leber zu Tetrahydrofolat. Aus Tetrahydrofolat entsteht unter Einfluss

**Abbildung 1:** Folsäure.**Abbildung 2:** Methylfolat.

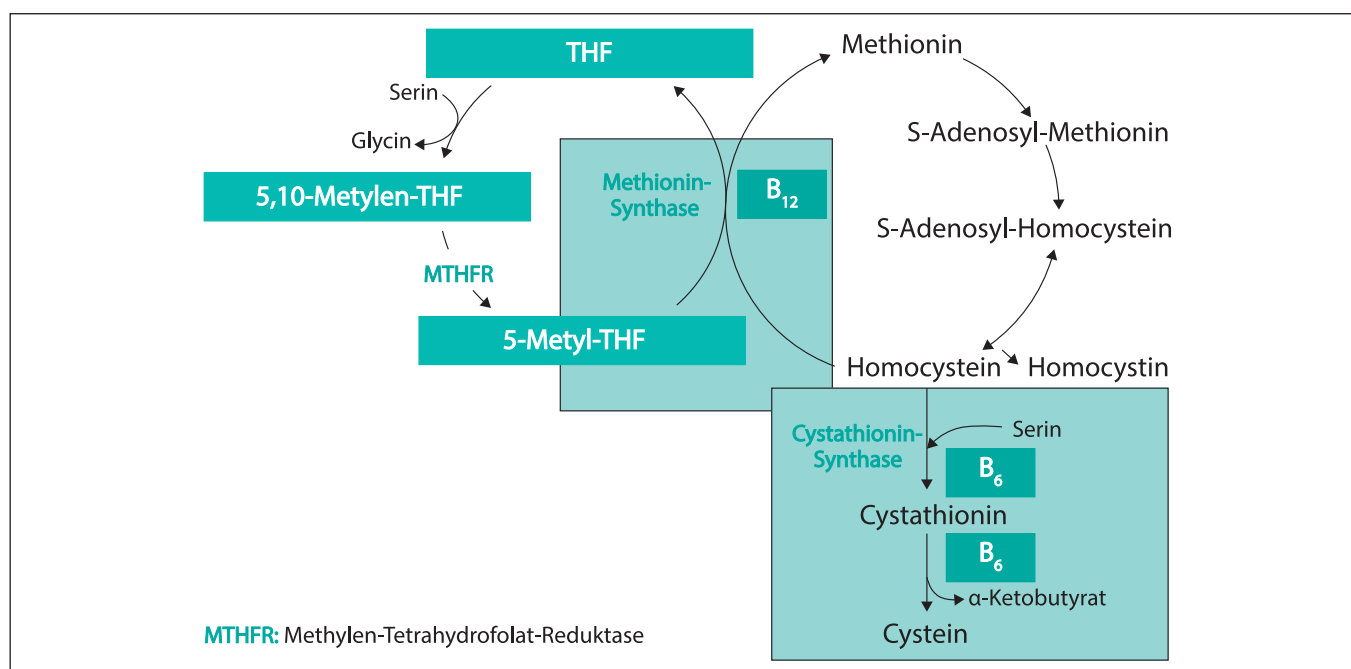


Abbildung 3: Metabolismus des Homocysteins.

der Methyltetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) das aktive Metabolit 5-Methyltetrahydrofolat – Methylfolat, 5-MTHF, (6S)-5-Methyltetrahydrofolat (Abb. 2) –, das für die Aufrechterhaltung des normalen Homocystein-Spiegels erforderlich ist. Methylfolat ist für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin erforderlich (Tab. 3).

Die MTHFR-C-667-Mutation in eine homozygote (10 % der Population) Form führt zu einer 75%igen Reduktion seiner Aktivität, in der heterozygoten Form (40 % der Population) zu einer 30%igen Reduktion [2]. MTHFR-Mutationen können zu einer mäßigen Hyperhomocysteinämie führen (Tab. 3). Im Hinblick auf den hohen Prozentsatz von Mutationen, die die MTHFR-Aktivität reduzieren, scheint es angebracht, Frauen direkt mit den Metaboliten der Folsäure Methylfolat zu substituieren.

Sein Kalziumsalz wird als 3. Generation der Folate bezeichnet. Die klinische Wirksamkeit des Methylfolats ist von der

Aktivität der MTHFR der Nutzerin nicht abhängig. Dem zufolge hat Methylfolat eine höhere Verfügbarkeit als Folsäure und erreicht auch in der Muttermilch einen höheren Folsäurespiegel.

Die maximale Reduktion einer Homocysteinämie wird nach 4 Wochen Supplementierung erreicht. Eine Verabreichung von 0,4 mg Folsäure und 0,4 mg 5-MTHF führt bereits nach 4 Wochen zum Erreichen eines empfohlenen Folsäurespiegels in den Erythrozyten (906 nmol/l) [5].

■ Quatrefolic®

Neu auf dem Markt ist das Glukosaminsalz des Methylfolats, Quatrefolic®, das als 4. Generation der Folate bezeichnet wird. Es zeichnet sich durch eine höhere Löslichkeit, biologische Verfügbarkeit und Stabilität im Vergleich zum Kalziumsalz aus. Zur Löslichkeit: Das Kalziumsalz benötigt für 1 g 100 ml

Tabelle 3: Variantenbedeutung der MTHFR-Mutationen für den Metabolismus der Folsäure.

	Inzidenz	Bedeutung
Thermolabiles MTHFR (C677T)	10–12 % homozygot (TT) 40 % heterozygot (CT)	70%ige Senkung der Aktivität Reduzierung der Bildung des L-Methylfolats Erhöhung des Homocystein-Spiegels NRD-Risikoerhöhung (2× beim Aufkommen nur bei der Mutter, 6–7× beim Aufkommen auch beim Fetus) 30%ige Reduzierung der Aktivität Leicht erhöhtes NRD-Risiko
MTHFR (A1298C)	10 % homozygot (CC) 40 % heterozygot (AC)	Isoliert bedeutungslos Aber: double heterozygot (20 % der Bevölkerung) hat eine mäßige Hyperhomocysteinämie, die einen Risikofaktor für NTD darstellt

Wasser zum Auflösen, das Glukosaminsalz nur 1 ml, dadurch kommt es bei gleicher, einmaliger Dosierung zu einem 20 % höheren Methylfolatspiegel im Blut [10].

Die Firma Gnosis erhielt für dieses Produkt die „Best New Ingredient“-Auszeichnung im Wettbewerb Nutra Award 2012 und den ersten Platz der Nutraceutical Business Technology (NBT) Awards 2011.

■ Schlussfolgerung

Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel mit ausreichenden Spurenelementen und Vitaminen sind für alle Frauen geeignet. Sie sind jedoch unverzichtbar für Frauen in einem schlechten Ernährungszustand, für junge Mütter (unter 20 Jahren), für Frauen mit einer Mehrlingsschwangerschaft (Zwillinge etc.), für körperlich extrem aktive Frauen und für Frauen, die mit einem kurzen Abstand zur letzten Schwangerschaft erneut schwanger werden.

Aufgrund der klaren Datenlage der Folsäuresupplementierung und eines damit reduzierten Risikos von Hemmungsfehlbildungen wird eine präkonzeptionelle Einnahme empfohlen, auf jeden Fall bei Frauen mit belasteter Anamnese (Spina bifida). Folate haben einen positiven Effekt bei der Verhinderung von Fehlbildungen und auf den Verlauf einer Schwangerschaft bis hin zur Geburt.

Quatrefolic® – als Folat der 4. Generation – bietet eine effektive Möglichkeit der Supplementation.

Literatur:

1. Czeizel AE, Dudás I, Métkeni J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. Arch Gynecol Obstet 1994; 225: 131–9.
2. Botto LD, Yang Q. 5,10-methyltetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. Am J Epidemiol 2000; 151: 862–77.
3. Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: multivitamins of folic acid? Int J Med Sci 2004; 1: 50–61.
4. De Wals P, Tairou F, Van Allen M, et al. Reduction in neural tube defects after folic acid fortification in Canada. N Engl J Med 2007; 357: 135–42.
5. Lamers Y. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with (6S)-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of child bearing age. Am J Clin Nutr 2006; 84: 156–61.
6. Li DK, Daling JR, Mueller BA, et al. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. Epidemiology 1995; 6: 212–8.
7. Milunsky A, Jick H, Jick S, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. JAMA 1989; 262: 2847–52.
8. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, et al. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. Obstet Gynecol 2000; 95: 519–24.
9. Nurk E, Tell GS, Refsum H, et al. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Med 2004; 117: 26–31.
10. Pentiva K, McNulty H, Reichert R, et al. The short term bioavailabilities of (6S)-5-methyltetrahydrofolate and folic acid are equivalent in men. J Nutr 2004; 134: 580–5.
11. Pietrzik K, Prinz R, Bung P, et al. Folate status and pregnancy outcome. Ann N Y Acad Sci 1992; 669: 371–4.
12. Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, et al. Occurrence of low birthweight and preterm delivery among California infants before and after compulsory food fortification with folic acid. Public Health Rep 2004; 19: 170–3.
13. Werler AS, Shapiro S, Mitchell A. Periconceptional folic acid exposure and risk of recurrent neural tube defects. JAMA 1993; 269: 1257–61.

Korrespondenzadresse:

Dozent MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der 1. medizinischen Fakultät der Karlsuniversität und des Fakultätskrankenhauses Vinohrady, Prag

CZ-12853 Praha 2, Apolinarska 18

E-Mail: tfait@seznam.cz

www.vfn.cz

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 21:

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

Stand der Information: April 2010

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) mit Levonorgestrel legen in Österreich stark zu

Wissenschaftliche Erkenntnisse – KOK mit LNG

Generell verordnen die österreichischen Ärzte mehr und mehr Pillen mit bekanntermaßen niedrigerem Risiko für venöse Thromboembolien (levonorgestrelhaltige KOK) und folgen damit wissenschaftlichen Erkenntnissen und den Empfehlungen europäischer Behörden, wie zum Beispiel des deutschen Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (kurz BfArM):

„(...) Deshalb sollte insbesondere für Erstanwenderinnen und Anwenderinnen unter 30 Jahren die Verordnung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums mit bekanntermaßen niedrigerem Risiko für venöse Thromboembolien (levonorgestrelhaltige KOK) bevorzugt werden. Die Anwenderinnen und die verschreibenden Ärzte sollen außerdem besser über das Risiko von venösen Thromboembolien informiert werden. Bevor ein solches Präparat verschrie-

ben wird, sollen die Frauen beispielsweise darüber informiert werden, wie sie Anzeichen und Symptome einer Thrombose erkennen können. Auch über persönliche Risikofaktoren einer venösen Thromboembolie, wie Rauchen oder Übergewicht, sollen die Anwenderinnen aufgeklärt werden. (...)“ [1]

Selina mite: führend bei den 20 Mikrogramm Ethinylestradiol-Pillen mit Levonorgestrel in Österreich, gängigste Pille von Gynial

Gynial freut sich, dass die niedrig dosierte Selina mite eines der meistverordneten kombinierten oralen Kontrazeptiva in Österreich geworden ist und damit auch die gängigste Pille von Gynial ist.

Gyniale Aufklärungsbroschüre & Checkliste

Damit Sie Ihre Patientinnen umfangreich zu dieser Thematik aufklären können, hat Gynial eine Broschüre sowie eine Checkliste zum Thromboserisiko erarbeitet, die Ihnen als kostenlose Serviceunterlage zur Verfügung steht. Weitere Informationen erhalten Sie bei Ihrem gynialen Pharmareferenten.



Neues Design ab Sommer 2016

Nach dem Motto „Verhütung mit Verantwortung“ hat Gynial beim neuen Packungs-Design von Selina mite viel Wert auf Übersichtlichkeit und Funktionalität der Verpackung gelegt. Wichtige Informationen wie Wirkstoff und Packungsgröße wurden bewusst hervorgehoben.

Literatur:

1. BfArM. Venöse Thromboembolien und kombinierte orale Kontrazeptiva. http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/KOK/_node.html, Stand 15.12.2015.

Weitere Informationen:

Gynial GmbH

A-1170 Wien, Hernalser Gürtel 1

Tel.: 01/890 15 54

Fax: 01/890 15 54-15

E-Mail: info@gynial.com

www.gynial.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 21:

Selina mite 0,02 mg / 0,1 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinylestradiol und 0,1 mg Levonorgestrel. Eine Filmtablette enthält 36,56 mg Lactose-Monohydrat. Maisstärke, Gelatine, Magnesiumstearat, Tablettenüberzug: Hypromellose (3 cps), Macrogol 4000, Titandioxid. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA07. **Anwendungsgebiete:** orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind in folgenden Fällen kontraindiziert. Sollte einer dieser Fälle während der Einnahme des KOK auftreten, sollte das Medikament sofort abgesetzt werden: bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris), bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult, bestehende schwere oder mehrfache Risikofaktoren für arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, schwere Hypertonie, schwere Fettstoffwechselstörungen; angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus anticoagulant); bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht; bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, so lange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren; bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z.B. der Genitalorgane oder der Brust); diagnostisch nicht geklärte vaginale Blutungen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte; bestehenden Überempfindlichkeiten gegen einen der Wirkstoffe oder sonstigen Bestandteile von Selina mite. **Inhaber der Zulassung:** Gynial GmbH, Gablenzgassee 11/III, A-1150 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2012

Moniq Gynial 75 µg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 75 Mikrogramm Desogestrel. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 54,345 mg Lactose-Monohydrat. Maisstärke, Povidon, Stearinsäure, all-rac-alpha-Tocopherol, hochdisperses Siliciumdioxid; Filmüberzug: Tabcoat TC – White, Hypromellose, Macrogol, Talkum, Titanoxid (E171). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, ATC-Code: G03AC09. **Anwendungsgebiete:** orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** bestehende Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteile von Moniq Gynial. Bekannte oder vermutete Schwangerschaft. Aktive venöse thromboembolische Erkrankungen. Bestehende oder Anamnese einer schweren Lebererkrankung, solange die Leberfunktionswerte noch nicht im Normbereich liegen. Bekannte oder vermutete sexualsteroidsensitive bösartige Tumore. Nicht abgeklärte vaginale Blutungen. **Inhaber der Zulassung:** Gynial GmbH, Gablenzgassee 11/III, A-1150 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** April 2012

Update zum IUB-Kupferball – optimiert dank Ihrem Feedback

Bereits über 3000 IUB-Anwenderinnen

Im IUB-Kupferball stecken 8 Jahre Forschung & Entwicklung der israelischen Firma OCON Medical, der es dabei vor allem um die Verbesserung der Verträglichkeit und Erhöhung der Lebensqualität von Frauen mit IUDs ging. 2014 wurde der IUB-Kupferball von der auf Verhütung und Frauengesundheit spezialisierten Firma Gynial in Österreich erstmals auf den Markt gebracht. Mittlerweile verhüten bereits über 3000 Österreicherinnen mit dem IUB-Kupferball.

Der IUB-Kupferball – eine runde Sache!

Auf der Suche nach einem neuen kupferhaltigen Intrauterinpressar hat der israelische Gynäkologe Dr. Ilan Baram eine völlig neue Form des IUDs entwickelt, inspiriert durch ein rundes, gut verträgliches Vorbild, den Gräfenberg-Ring.

Trägermaterial für das Kupfer ist Nitinol, eine so genannte Formgedächtnislegierung, welche in Implantaten, wie z. B. Stents, Verwendung findet. Der biegsame Draht nimmt im entspannten Zustand bei Raum- bzw. Körpertemperatur eine vorgegebene Form an.

Keine spitzen Enden, keine scharfen Kanten, die die Gebärmutter irritieren könnten

Auf dem biegsamen Trägerfaden sind 17 Kupferperlen mit einer Gesamtoberfläche von 300 mm² aufgefädelt, die für eine Verhütungsdauer von 5 Jahren sorgen. Die Perle an der Spitze sitzt wie eine Kappe auf dem Ende des Nitinol-drahts und macht ihn so atraumatisch. Die unterste Perle ist ebenfalls fest mit dem Draht verbunden, alle anderen sind frei beweglich.

Gut geeignet für junge, nullipare Frauen

Vor dem Einsetzen befindet sich der IUB-Kupferball in einem sehr dünnen, nur 3,2 mm durchmessenden Einführungs-röhrchen, das sich auch bei nulliparen Patientinnen meist ohne Lokalanästhesie schmerzarm durch den Zervikalkanal einführen lässt. Zum Entfernen des IUB-

Kupferballs befindet sich an dessen Ende ein doppelter monofiler Nylonrückhol-faden.

Optimiert dank Feedback aus der Praxis

Der IUB-Kupferball wurde im letzten Jahr gemeinsam mit österreichischen Ärzten noch optimiert und ist nun mit einem idealen **Durchmesser von 15 mm** (die Hälfte bis zwei Drittel weniger als die Breite herkömmlicher IUS), einem **verbesserten, steiferen Draht** für besseren Halt, **einem blauen Rückhol-faden** für bessere Sichtbarkeit sowie einem **klar beschrifteten, dünneren und abgerundeten Insert** für eine schmerzärmere Einlage als IUB-B MIDI erhältlich.

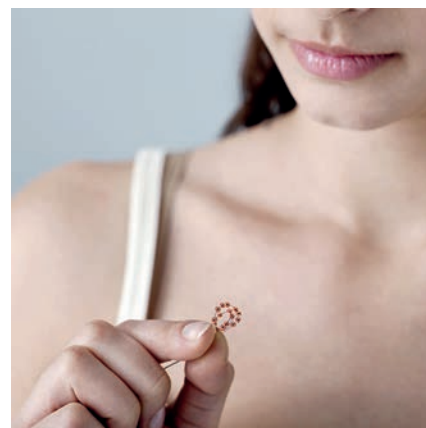
Update Expulsionen

Der **IUB-A MINI** ist in Österreich seit Mitte Oktober 2014 am Markt – die von Gynial erhobene **Ausstoßungs-rate** (inkl. entfernte dislozierte IUB-Kupferbälle) liegt per 31. Jänner 2016 (Erfassungszeitraum ca. 15 Monate) bei **ca. 8,2 %** (interne Erhebung) [1]. Das entspricht im gemessenen Zeitraum **einer mit anderen Spiralen vergleichbaren Rate** [2, 3].

Beim etwas größeren und steiferen **IUB-B MIDI** liegt die **Ausstoßungs-rate** (inkl. entfernte dislozierte IUB-Kupferbälle) nach 11 Monaten im Markt bei 1,56 % [1]. Die zuverlässige Meldung der Expulsionen vonseiten der Ärzte ermöglicht Gynial eine genaue Erfassung der Daten. **Ausgestoßene IUB-Kupferbälle werden von Gynial durch einen neuen IUB oder gegebenenfalls durch eine andere Kupferspirale ersetzt.** Der IUB-B MIDI erweist sich, was die Expulsionen betrifft, dem IUB-A MINI bei Weitem überlegen. Deswegen wird Gynial zukünftig den **IUB-B MIDI zur Standardanwendung empfehlen.**

Zwischenergebnisse der EU-Studie

Erste Zwischenergebnisse einer EU-Studie, IUB-A MINI im Vergleich zu dem Standard-IUD TCu380, zeigen sowohl eine Überlegenheit des IUB-A MINI betreffend Menstruationsschmerzen und Blutungsmenge als auch eine höhere Anwenderzufriedenheit, was wohl



auf die geringe Größe und runde, 3-dimensionale Form zurückzuführen ist [4].

Eine österreichische Studie startet

Von Februar bis Juli 2016 wird eine retrospektive Post-Marketing Studie mit 200 Frauen in Österreich durchgeführt – nähere Informationen dazu folgen.

Die Vorteile gegenüber anderen Systemen sind:

- Einfache Insertion
- Kaum Perforationsgefahr beim Setzen
- Weniger Irritation des Endometriums durch die geringe Größe, die Elastizität und das Fehlen von Ecken und Kanten
- Um die Hälfte bis zwei Drittel kleiner als herkömmliche IUDs
- Auch für junge und nullipare Patientinnen gut geeignet durch dünnen Insert
- Mit 3,2 mm das dünnste Einführungs-röhrchen aller gängigen intrauterinen Verhütungsmittel

Literatur:

1. Berechnungsbasis: Verkaufszahlen und geschätzte Insertionen im Verhältnis zu gemeldeten Expulsionen (inkl. entfernte dislozierte IUB-Kupferbälle). Stand 31. Jänner 2016.
2. Madden T, McNicholas C, Zhao Q, et al. Association of age and parity with intrauterine device expulsion. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 718–26.
3. Sivin I, el Mahgoub S, McCarthy T, et al. Long-term contraception with the Levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and the Copper T 380Ag intrauterine devices: A five-year randomized study. *Contraception* 1990; 42: 361–78.
4. Safety, efficacy and quality of life of the IUB SCu300A intrauterine device, early comparative results. OCON Medical Ltd (July 6, 2015).

Weitere Informationen:

Gynial GmbH

A-1170 Wien Hernalser Gürtel 1

Tel.: 01/890 15 54

Fax: 01/890 15 54-15

E-Mail: info@gynial.com

www.gynial.com

Einflussfaktor Epigenetik auf die fetale Programmierung

Großer Einfluss von Umweltfaktoren auf fetale Entwicklung und spätere Gesundheit

Aktuelle Publikationen zeigen, dass Umwelteinflüsse wie Ernährung, Stress und Lebensumstände bereits während der Schwangerschaft eine wichtige Rolle spielen und sich erheblich auf die Zukunft des noch ungeborenen Kindes auswirken können.

Einfluss von Ernährung: Folat und weitere epigenetische Mikronährstoffe

- Den starken Einfluss der Ernährung auf epigenetische Prozesse in der fetalen Entwicklung und in den ersten Lebenswochen sehen Chango und Pogribny im Kontext der Vermeidung chronischer Erkrankungen des Erwachsenenalters. In ihrer Übersichtsarbeit von 2015 zitieren sie frühere Befunde zum Einfluss der diätetischen Ergänzung auf die metabolische Programmierung und ihren präventiven Effekt gegenüber Erkrankungen im Erwachsenenalter [1].
- Mazzia und Soliman befassen sich mit den natürlichen Methylgruppendonatoren in der Nahrung und den Folgen eines Mangels bzw. einer Supplementierung. Die Autoren fassen Nahrungsbestandteile, die epigenetische Veränderungen beeinflussen können, als epigenetische Mikronährstoffe („epi-nutrients“) zusammen. Zu diesen zählen sie außer Folat, Vitamin B₂, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ und Biotin auch Cholin und Betain, die alle an der Methylierung von Homocystein zu Methionin beteiligt sind [2].
- Als wichtigster Regulator des Einkohlenstoff-Metabolismus gilt Folsäure. Sie muss mit der Nahrung zugeführt werden, um Methylierungsvorgänge zu ermöglichen und die chromosomale Stabilität zu gewährleisten. Bereits seit Längerem ist bekannt, dass für Kinder, die *in utero* einem Folatmangel ausgesetzt sind, u. a. das Risiko für Neuralrohrdefek-

te erhöht ist. Weitere mögliche Auswirkungen wie Insulinresistenz oder Lernschwierigkeiten werden diskutiert [2].

Bis zu 75 % der pränatalen Entwicklung werden epigenetisch beeinflusst

Teh et al. konnten zeigen, dass die Qualität der Exposition *in utero* einen signifikanten Einfluss auf die Gesundheit des noch ungeborenen Kindes sowie sein weiteres Leben hat [3]. Die Arbeitsgruppe von Teh untersuchte den Genotyp und den Status der DNA-Methylierungen von 237 Neugeborenen. Sie stellten Regionen des Methyloms dar, die für unterschiedliche Proben auf verschiedene Art methyliert waren, so genannte „variably methylated regions“ (VMR). Nur 25 % der identifizierten VMR konnten sie durch den Genotyp allein erklären, die meisten dieser Regionen, nämlich 75 %, interpretierten sie als das Ergebnis von Interaktionen zwischen dem Genotyp mit dem jeweiligen intrauterinen Milieu und peripartalen Bedingungen.

Die Ergebnisse von Teh zeigen auf, dass die pränatale Entwicklung nachhaltig bis zu 75 % von der Epigenetik beeinflusst wird. Die Modifikation der DNA durch Methylierung ist dabei ein wichtiger Faktor, der u. a. durch eine ausreichende Versorgung mit Methylgruppen-Donatoren (z. B. Folat) beeinflusst werden kann.

Risiken für die Entwicklung von Diabetes, Adipositas und dem metabolischen Syndrom

- Der Fokus einer aktuellen Arbeit von Smith et al. liegt auf der Volkskrankheit Typ-2-Diabetes und dem metabolischen Syndrom [4]. Als Folgen fettreicher oder hochkalorischer Diäten für die Nachkommen beschreiben die Autoren außer Adipositas auch Insulinresistenz und Zeichen endothelialer Dysfunktion. Erhöhte Spiegel von Insulin und Leptin fanden sich bei Kindern adipöser Mütter bereits im Nabelschnurblut.
- Kinder von Frauen mit Gestationsdiabetes weisen signifikant kürzere

Telomere auf. Ein Umstand, der in höherem Alter mit einem erhöhten Risiko für kardiometabolische Erkrankungen assoziiert ist.

- Segovia et al. stellen fest, dass eine mit der mütterlichen Adipositas [5] verbundene geringgradige inflammatorische Aktivität zu Veränderungen in insulinsensitiven Geweben führt. Dies erhöht das Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter.

Schlussfolgerung

Diese hochaktuellen entwicklungsmedizinischen Erkenntnisse zeigen die Wichtigkeit weiterer Forschungsarbeiten auf, die dann richtungsweisend für die Gesundheit zukünftiger Generationen sind.

- Nur ca. 25 % der Entwicklung eines Babys sind rein genetisch vorbestimmt.
- Bis zu 75 % werden durch die Interaktion der Gene mit dem mütterlichen Lebensstil beeinflusst, z. B. durch die Ernährung der Mutter.
- Eine bedarfsgerechte Versorgung mit Mikronährstoffen kann sowohl die fetale Entwicklung als auch die spätere Gesundheit des Kindes beeinflussen.

Literatur:

1. Chango A, Pogribny IP. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. *Nutrients* 2015; 7: 2748–70.
2. Mazzia EA, Soliman KF. Epigenetics and nutritional environmental signals. *Integr Comp Biol* 2014; 54: 21–30.
3. Teh AL, Pan H, Chen L, et al. The effect of genotype and in utero environment on inter-individual variation in neonate DNA methylomes. *Genome Res* 2014; 24: 1064–74.
4. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8: 295–302.
5. Segovia SA, Vickers MH, Gray C, et al. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 418975.

Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH.

Mag. Nina Novak

A-1147 Wien, Zimbargasse 5

E-Mail: nina.novak@merckgroup.com

Wie neue, im Rahmen des Kongresses der Europäischen Gesellschaft für Gynäkologie präsentierte Daten zeigen, würden die meisten Frauen lieber seltener eine Menstruation haben

Die beim 11. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Gynäkologie präsentierten Ergebnisse einer neuen Studie zeigen, dass die Mehrzahl der Frauen in Europa weniger häufige Menstruationen vorzieht. In die Studie wurden 2883 Frauen im Alter von 18–45 Jahren aus Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Polen und Spanien aufgenommen [1]. Die Ergebnisse zeigen, dass die Mehrzahl (57 %) der befragten Frauen lieber seltener als einmal im Monat eine Menstruation hätte. Etwa 1 von 5 Frauen [1] hätte lieber vier Perioden pro Jahr, und über ein Viertel der Frauen würde gar keine Menstruation bevorzugen [1].

DDr. Christian Fiala, Gynäkologe und Medizinischer Direktor des Gynmed-Ambulatoriums in Wien, erklärte: „Viele Frauen erleben die monatliche Blutung als schmerzhaft und unangenehm, da sie alle Lebensbereiche beeinflusst. Diese neue Umfrage bestätigt frühere Forschungsergebnisse, wonach die meisten Frauen lieber seltenere und kürzere Perioden hätten, obwohl sie die monatliche Blutung als natürliche Gegebenheit betrachten. Es gibt keinen medizinischen Grund dafür, dass Frauen, die die Pille nehmen, monatliche Perioden haben sollten.“

Die ISY-Studie (Inconvenience due to women's monthly bleeding) [1] untersuchte die Einstellung europäischer Frauen zur Häufigkeit der Menstruationsblutung. Sie wurde von einem unabhängigen Forschungsunternehmen durchgeführt und von Teva Pharmaceuticals Europa unterstützt.

Die Einstellung der Frauen kann von Variablen wie Alter und Nationalität abhängen. Frauen zwischen 36 und 45 Jahren äußern eine stärkere Bevorzu-

gung für gar keine Perioden als Frauen unter 36 Jahren [1]. Es gab Unterschiede zwischen den Ländern, wobei insgesamt in Österreich, Belgien und Frankreich eine stärkere Bevorzugung für gar keine Menstruation geäußert wurde als in Italien, Spanien und Polen [1].

Von den 2883 befragten Frauen nahmen 1319 Frauen ein kombiniertes hormonelles Verhütungsmittel (meist eine orale Empfängnisverhütung, die Pille) und 1564 benutzten nichthormonelle Verhütungsmethoden oder gar keine Empfängnisverhütung [1]. In der ISY-Studie wurden die Frauen auch befragt, aus welchen anderen Gründen neben der Verhütung sie die Pille nehmen. Ein beträchtlicher Anteil der befragten Frauen nimmt die Pille auch zur Erleichterung von Menstruationsbeschwerden [1]: 42 % der Frauen nannten unregelmäßige Perioden, über ein Drittel (34 %) gab Beckenschmerzen an, 32 % prämenstruelles Syndrom und 25 % starke Blutungen [1].

Viele Frauen, die die Pille nehmen, leiden während ihres Monatszyklus unter den gleichen Beschwerden wie Frauen, die keine Pille nehmen. Diese Beschwerden werden im hormonfreien Intervall, wenn die durch die Pille bedingte Abbruchsblutung eintritt, häufiger erlebt. Das gesellschaftliche und sexuelle Leben, Arbeit und Sport waren ebenfalls wichtige Faktoren, die die Einstellung hinsichtlich der Häufigkeit von Blutungen der in der ISY-Studie befragten Frauen in beiden Gruppen beeinflussen [1].

Christophe Pelletier, Vice President Women's Health Europe, Teva Pharmaceuticals Europa, erklärte: „Teva hat sich die Unterstützung der Forschung zur Aufgabe gemacht, um mehr Kenntnisse über die Bedürfnisse von Frauen im gebärfähigen Alter im Hinblick auf Empfängnisverhütung, Menstruationsbeschwerden und Kinderwunsch zu erhalten. Die ISY-Studie gibt medizinischen Fachkräften wichtige Hinweise über die Einstellung der Frauen, und

wir werden auch in Zukunft weitere Forschungen dieser Art unterstützen.“

Über die ISY-Studie

Die ISY-Studie wurde von Stethos International im Februar 2015 unter 2883 Frauen zwischen 18 und 45 aus Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Polen und Spanien durchgeführt und von Teva unterstützt. Von den 2883 befragten Frauen nahmen 1319 Frauen ein kombiniertes hormonelles Verhütungsmittel (oral [87 % der Frauen in der Gruppe], Hormonring [9 %] oder Pflaster [5 %]) und 1564 benutzten nichthormonelle Verhütungsmethoden oder gar keine Empfängnisverhütung.

Über Teva Europa im Bereich Frauengesundheit

Teva hat sich die langfristige Unterstützung der Frauengesundheit zur Aufgabe gemacht und verfügt über ein Portfolio für alle Lebensabschnitte der Frauen: von Empfängnisverhütung und Kinderwunsch bis Menopause und Osteoporose. Frauen in Europa werden damit Auswahlmöglichkeiten entsprechend ihren Bedürfnissen geboten.

ratiopharm Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH ist seit 2010 Teil des weltweiten pharmazeutischen Konzerns Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Literatur:

1. Nappi R, Chabbert-Buffet N, Fiala C, et al. Women's attitudes toward the frequency of bleeding: Results from the ISY (Inconvenience due to women's monthly bleeding) Study. Poster, präsentiert beim 11. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Gynäkologie, Prag, 21.–24. Oktober 2015.

<http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/new-data-presented-at-european-society-of-gynecology-congress-show-most-women-would-prefer-to-have-less-frequent-periods-536345811.html>

Weitere Informationen:

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Dr. Petra Olf, Medical Advisor
A-1140 Wien
Albert-Schweitzer-Gasse 3
E-Mail: petra.olf@tevapharm.at

AU/SEAS/15/0030

Neue Alternative in der transdermalen Kontrazeption

13 Jahre nach Einführung des ersten Verhütungspflasters mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol/Norelgestromin (EE/NGMN) steht nun eine neue Alternative in der transdermalen Kontrazeption zur Verfügung. Nach langer, intensiver Forschungsarbeit kann den Anwenderinnen ein innovatives Verhütungspflaster mit vielen Vorteilen angeboten werden: Lisvy®.

Das neue Mini-Pflaster ist im Gegensatz zum EE/NGMN-Pflaster kleiner, rund, dosisreduziert, transparent und trotz seiner Transparenz ebenfalls UV-beständig (Abb. 1). Es wird drei Wochen in Folge nur einmal wöchentlich entweder auf den Bauch, das Gesäß oder die Außenseite der Oberarme geklebt. Darauf folgt eine pflasterfreie Woche, in der die Entzugsblutung eintritt.

Lisvy® enthält 0,55 mg Ethinylestradiol (EE) sowie 2,10 mg Gestoden (GSD) und sorgt für gleichmäßige Serumspiegel. Im Vergleich zum EE/NGMN-Pflaster (33,9 µg EE und 203 µg NGMN/24 Std.) werden nur 13 µg EE und 60 µg GSD pro Tag freigesetzt. Dies entspricht der systemischen Exposition eines kombinierten oralen Kontrazeptivums mit 0,02 mg EE und 0,06 mg GSD bei täglicher Einnahme [1]. Die Wirkstoffe EE und GSD werden seit Jahren in kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOKs) verwendet und gelten als gut verträglich sowie sicher.

Wie bei KOKs entsteht die kontrazeptive Wirkung des Mehrschicht-Matrixpflasters

durch die Unterdrückung der Follikelreifung und Ovulation sowie durch die Beeinflussung von Zervikalschleim, Endometrium und Tube.

In einer offenen Phase-III-Studie, bei der 1631 Frauen untersucht wurden, konnte die gute kontrazeptive Sicherheit von Lisvy® gezeigt werden. Der bereinigte Pearl-Index liegt bei 0,81, wobei sich dieser Wert auf 0,40 reduziert, wenn man ausschließlich die Daten der europäischen Länder zugrunde legt [2]. Das Mini-Pflaster ist somit als äußerst sicher einzustufen.

Im Zuge der Beobachtung des Blutungsverhaltens konnte festgestellt werden, dass sich der Anteil der Teilnehmerinnen mit Zwischenblutungen von 11,4 % zu Beginn der Studie auf 6,8 % nach 12 Zyklen reduzierte (Abb. 2). Eine Entzugsblutung trat bei 90,8–97,6 % der Anwenderinnen ein und verlief unproblematisch [2]. Im Vergleich zum EE/NGMN-Pflaster kam es bei Lisvy® zu einer geringfügig kürzeren Dauer der Entzugsblutungen. Hinsichtlich Dauer und Intensität der Zwischenblutungs-episoden zeigten beide Präparate vergleichbare Ergebnisse [3].

Die Compliance der Studienteilnehmerinnen lag bei sehr guten 97,9 %. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (9,5 %) und die bei einer transdermalen Anwendung zu erwartenden Reaktionen an der Applikationsstelle (8,5 %) [2].

Die einfache und bequeme Anwendung von Lisvy® ist insbesondere für Frauen vorteilhaft, die privat sehr aktiv sind, im Schichtdienst arbeiten, häufig reisen und



Abbildung 1: Durchmesser des neuen, transparenten Verhütungspflasters Lisvy®: 3,7 cm

mit Zeitverschiebungen konfrontiert sind. Bei Befragung der Anwenderinnen nach den Gründen für die Wahl des Verhütungspflasters wurden am häufigsten die nur einmal wöchentliche Anwendung und das Aufrechterhalten des Verhütungsschutzes bei Erbrechen und Durchfall im Gegensatz zur Pille genannt [4].

Insgesamt bietet Lisvy® hohen kontrazeptiven Schutz bei guter Zykluskontrolle und Verträglichkeit trotz der niedrigeren Dosierung. Umfangreiche Studien zeigten, dass es im Vergleich zum EE/NGMN-Pflaster bzw. einem KOK keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit, das Blutungsmuster/die Zykluskontrolle oder die Sicherheit aufweist. Neben der Dosisreduktion liegt ein weiterer Vorteil von Lisvy® in der kleineren und transparenten Erscheinungsform bei uneingeschränkter kontrazeptiver Sicherheit auch bei UV-Exposition.

Literatur:

1. Hofmann B, Reinecke I, Schuett B, et al. Pharmacokinetic overview of ethinyl estradiol dose and bioavailability using two transdermal contraceptive systems and a standard combined oral contraceptive. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52: 1059–1070.
2. Wiegratz I, Bassol S, Weisberg E, et al. Effect of a low-dose contraceptive patch on efficacy, bleeding pattern, and safety: a 1-year, multicenter, open-label, uncontrolled study. *Reprod Sci* 2014; 21: 1518–25.
3. Gruber D, Skřivánek A, Serrani M, Lanus V, Merz M. A comparison of bleeding patterns and cycle control using two transdermal contraceptive systems: a multicenter, open-label, randomized study. *Contraception* 2015; 91: 105–12.
4. Egarter C, Grimm C, Nouri K, Ahrendt HJ, Bitzer J, Cermak C. Contraceptive counselling and factors affecting women's contraceptive choices: results of the CHOICE study in Austria. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 692–7.

Weitere Informationen:

Gedeon Richter Austria GmbH

Sandra Böhmer, MA

A-1030 Wien, Hainburger Straße 20/17

E-Mail:

sandra.boehmer@gedeonrichter.eu

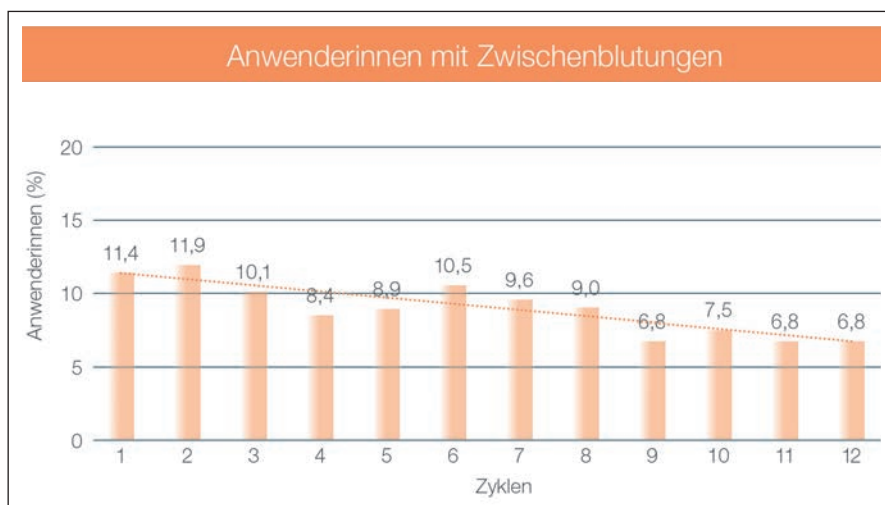


Abbildung 2: Rückläufiger Anteil der Anwenderinnen mit Zwischenblutungen. Mod. nach [2].

Impressum

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

Herausgeber und Chefredakteur:

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

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf

Druck: Bernsteiner Media Group GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines 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 leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Seasonique 150 Mikrogramm/30 Mikrogramm + 10 Mikrogramm Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 Mikrogramm Levonorgestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol. Jede weiße Filmtablette enthält 10 Mikrogramm Ethinylestradiol. Sonstige Bestandteile: Pinkfarbene Tabletten: 63,02 mg Lactose pro Tablette und 0,169 mg E129 pro Tablette und 0,009 mg E133 pro Tablette. Weiße Tabletten: 69,20 mg Lactose pro Tablette. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewandt werden. Sollte eine dieser Erkrankungen zum ersten Mal während der KOK-Anwendung auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden: - Bestehende oder frühere Venenthrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie). - Bestehende oder frühere arterielle Thrombose (z. B. Herzinfarkt) oder deren Vorstufen (z. B. Angina pectoris oder transitorische ischämische Attacke). - Bestehender oder früherer zerebrovaskulärer Insult. - Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen, Schwere Hypertonie, Schwere Dyslipoproteinämie, Ererbte oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, z. B. APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus Antikoagulans). - Bestehende oder frühere Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie. - Bestehende oder frühere schwere Lebererkrankung, solange die Leberwerte sich nicht normalisiert haben. - Bestehender oder früherer Lebertumor (gut- oder bösartig). - Bekanntes oder vermutetes sexualhormonabhängiges Malignom (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Brustdrüsen). - Unklare Vaginalblutung. - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte. - Gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). - Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems, hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen; ATC Code: G03AA07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pinkfarbene Filmtabletten: *Tablettenkern:* Wasserfreie Lactose, Hypromellose, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat. *Tablettenüberzug:* Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Allurarot AC Aluminiumsalz (E129), Polysorbat 80, Brillantblau FCF Aluminiumsalz (E133). Weiße Filmtabletten: *Tablettenkern:* Wasserfreie Lactose, Polacrillin Kalium, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat. *Tablettenüberzug:* Titandioxid (E171), Polydextrose FCC, Hypromellose, Triacetin, Macrogol 8000. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Jede Packung enthält 91 Filmtabletten (84 pinkfarbene Tabletten und 7 weiße Tabletten) in drei Blistern: 2× 28 pinkfarbene Filmtabletten + 1× (28 pinkfarbene Filmtabletten + 7 weiße Filmtabletten). Die drei PVC/TE/PVDC/Aluminium Blister befinden sich in einem Kartonumschlag, der in einem Folienbeutel verpackt ist; der Folienbeutel ist in einem Umkarton verpackt. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 3, A-1140 Wien, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: Jänner 2015

Jänner

Februar

März

April

Mai

Juni

Juli

August

September

Oktober

November

Dezember

Jänner

SEASONIQUE®

Die Pille für die
Verhütung im
Langzyklus.

Nur **4** Entzugs-
blutungen pro Jahr.



seasonique®

0,15mg Levonorgestrel/0,03mg Ethinylestradiol
0,01mg Ethinylestradiol Filmtabletten

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

2016. Ein neues Jahr hat begonnen, das hoffentlich Ihre Erwartungen erfüllen wird!

Die Zeitschrift *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* hat sich einiges vorgenommen, wie z. B. ihrer frankophonen Leserschaft gerechter zu werden, das Layout umzugestalten und die Online-Präsentationsmöglichkeiten auszubauen. Lassen Sie sich also überraschen!

Politisch wird es 2016 für die Reproduktionsmedizin spannend, steht doch die Abstimmung über das Gesetzespaket an, das mit der im Juli 2015 beschlossenen Verfassungsänderung eingeführt werden soll. Unter anderem geht es um die Zustimmung bzw. Ablehnung des systematischen Embryoscreenings (PIS).

In der ersten Ausgabe des *Journals für Gynäkologische Endokrinologie* liegt der Fokus ebenfalls auf der Reproduktionsmedizin, genauer auf der psychischen Belastung, die Paare mit Kinderwunsch während der Behandlung erleben.

Spannend ist die Frage, ob die psychische Belastung von der Art der Kinderwunschtherapie abhängt. Eine gerade in Bern abgeschlossene Studie deutet an, dass die seelische Belastung bei Natural-Cycle-IVF geringer als bei konventioneller IVF ist (Publikation in Vorbereitung).

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre und verbleibe bis zum nächsten Mal mit spätwinterlichen Grüßen,

Ihre
Petra Stute



Éditorial

Chère consœur,
Cher confrère,

2016. Une nouvelle année a commencé et j'espère qu'elle répondra à vos attentes!

La *Revue d'Endocrinologie Gynécologique* a prévu quelques changements, par exemple une meilleure prise en compte de ses lecteurs francophones, un remaniement de la mise en page et un élargissement des possibilités de présentation en ligne. Laissez-vous donc surprendre!

2016 sera une année passionnante sur le plan politique pour la médecine de la reproduction, vu que le paquet législatif qui doit être introduit avec la modification constitutionnelle décidée en juillet 2015 sera soumis au vote. Il s'agira entre autre de l'admission ou non du diagnostic préimplantatoire (DPI) systématique.

Le premier numéro de la *Revue d'Endocrinologie Gynécologique* se concentre aussi surtout sur la médecine de la reproduction, et plus particulièrement sur le fardeau psychologique auquel les couples souhaitant une procréation médicalement assistée sont exposés pendant le traitement.

Une question passionnante est si le poids du fardeau psychologique dépend du type d'assistance médicale à la procréation. Une étude récemment complétée à Berne (en cours de publication) suggère que le fardeau psychologique est moins pesant dans le cadre d'une FIV en cycle naturel que dans le cadre d'une FIV conventionnelle.

Je vous souhaite une lecture intéressante et une agréable fin d'hiver.

Bien à vous,
Petra Stute



Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

women's health
Schweizerische Menopausengesellschaft, SMG
Société Suisse de Ménopause, SSM
Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, SGRM
Société Suisse de Médecine de la Reproduction, SSRM
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, AGER
Groupement de Travail de l'Endocrinologie gynécologique et de la Médecine de la Reproduction, GTER



13^e Congrès Women's Health 13. Women's Health Kongress

Jeudi 12 janvier 2017

Mercredi 11 janvier 2017 : séances de comité et assemblées générales

Donnerstag 12. Januar 2017

Mittwoch 11. Januar 2017 : Vorstandssitzungen und Generalversammlungen

CHUV LAUSANNE

Auditoire / Hörsaal **César Roux**

CHUV Centre hospitalier
universitaire vaudois

Inscriptions en ligne: www.meeting-com.ch sous *Inscriptions*
Anmeldungen online: www.meeting-com.ch unter *Inscriptions*

© Régis Colombo - www.dapo.ch

SAVE THE DATE 2017

Die nächste Generation IUD: the Intra Uterine Ball. Das neue High-Tech Verhütungsmittel mit Formgedächtnis

Bisherige IUDs und IUS – mit der Ausnahme GyneFix – basieren auf der T-Form, einer 40 Jahre alten Technologie. Doch jetzt gibt es ein völlig neu entwickeltes kupferhaltiges Intrauterinpessar in der Schweiz.

NEU: der IUB-Kupferball – eine runde Sache!

Auf der Suche nach einem neu entwickelten kupferhaltigen Intrauterinpessar hat der israelische Gynäkologe Dr. Ilan Baram eine völlig neue Form des IUD erfunden, wobei schon das ringförmige IUD von Gräfenberg rund und gut verträglich war.

Trägermaterial für das Kupfer ist Nitinol, eine so genannte Formgedächtnislegierung, welche in Implantaten, wie z. B. Stents, Verwendung findet. Der biegsame Draht nimmt im entspannten Zustand bei Raum- bzw. Körpertemperatur eine vorgegebene Form an.

Keine spitzen Enden, keine scharfen Kanten, die die Gebärmutter irritieren könnten!

Auf dem biegsamen Trägerfaden sind 17 Kupferperlen mit einer Gesamtoberfläche von 300 mm² aufgefädelt, die für eine Verhütungsdauer von 5 Jahren sorgen. Die Perle an der Spitze sitzt wie eine Kappe auf dem Ende des Nitinol-drahts und macht ihn so atraumatisch. Die unterste Perle ist ebenfalls fest mit dem Draht verbunden, alle anderen sind frei beweglich.

Der flexible Trägerfaden mit Gedächtnis kann Besonderes!

Kaum ist der Nitinoldraht mitsamt den Kupferperlen durch den dünnen Insert in die Gebärmutter gerutscht, „erinnert“ er sich an seine 3-dimensionale Vergangenheit, dreht sich um 180° vom Fundus weg – wie in Abbildung 1 ersichtlich – und nimmt wieder seine rundliche Form



Abbildung 1: Der IUB-Kupferball.

an mit einem Durchmesser von etwa 15 mm. Das ist um die Hälfte bis zwei Drittel weniger als bei herkömmlichen IUS.

Gut für junge, nullipare Frauen geeignet!

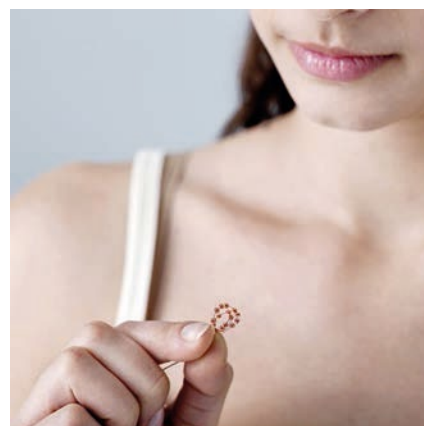
Vor dem Einsetzen befindet sich der IUB-Kupferball in einem sehr dünnen, nur 3,2 mm durchmessenden Einführungsrohrchen, das sich auch bei nulliparen Patientinnen meist ohne Lokalanästhesie schmerzarm durch den Zervikalkanal einführen lässt. Zum Entfernen des IUB befindet sich an dessen Ende ein doppelter monofiler Nylonrückholfaden.

Bereits über 3000 IUB-Anwenderinnen!

Im IUB-Kupferball stecken 8 Jahre Forschung & Entwicklung der israelischen Firma OCON Medical, der es dabei vor allem um die Verbesserung der Verträglichkeit und Erhöhung der Lebensqualität von Frauen mit IUDs ging. 2014 wurde der IUB von der auf Verhütung und Frauengesundheit spezialisierten Firma Gynial in Österreich erstmals auf den Markt gebracht. Mittlerweile verhüten bereits über 3000 Österreicherinnen mit dem IUB-Kupferball.

Optimiert dank Ärzte-Feedback

Der IUB-Kupferball wurde im letzten Jahr gemeinsam mit österreichischen Ärzten noch optimiert und wird nun mit einem idealen Durchmesser von 15 mm, einem verbesserten Draht, einem blauen Rückholfaden für gute Sichtbarkeit sowie einem dünneren und abgerundeten Insert als IUB-B MIDI in der Schweiz eingeführt.



Zwischenergebnisse der EU-Studie

Erste Zwischenergebnisse einer EU-Studie im Vergleich des IUB zu dem Standard-IUD TCu380 zeigen sowohl eine Überlegenheit des IUB betreffend Menstruationsschmerzen und Blutungsmenge sowie eine erhöhte Anwenderzufriedenheit, was wohl auf die geringe Grösse und runde, 3-dimensionale Form zurückzuführen ist [1].

Die Vorteile gegenüber anderen Systemen sind:

- Einfache Insertion
- Kaum Perforationsgefahr beim Setzen
- Weniger Irritation des Endometriums durch die geringe Grösse, die Elastizität und das Fehlen von Ecken und Kanten
- Um die Hälfte bis zwei Drittel kleiner als herkömmliche IUDs
- Auch für junge und nullipare Patientinnen gut geeignet durch dünnen Insert

Literatur:

1. Safety, efficacy and quality of life of the IUB SCu300A intrauterine device, early comparative results. OCON Medical Ltd (July 6, 2015).

Weitere Informationen:

Gynial AG

CH-6331 Hünenberg, Chamerstrasse 44

Tel.: +41 41 780 60 00

Fax: +41 41 780 70 66

E-Mail: info@gynial.ch

www.gynial.ch

Neu in der Schweiz: Gynial = Verhütung mit Verantwortung + 100 % Gynäkologie

100 Jahre Erfahrung im pharmazeutischen Gesundheitswesen – zu diesem Ergebnis kommt man, wenn man die Jahre von allen Gynial-Mitarbeitern in der Pharmabranche zusammenzählt. Und doch ist Gynial eine junge Firma, die 2007 von drei Leuten, die sich jahrzehntelang mit Verhütung beschäftigt haben, in Österreich gegründet wurde und dieses Know-How, gepaart mit gynialem Service, nun auch in die Schweiz transferiert.

Verhütung mit Verantwortung

Das Thema Kontrazeption ist eine besondere Leidenschaft von Gynial. Dabei steht Verantwortung vor kurzfristigen wirtschaftlichen Interessen. Dies zeigt sich besonders am höchst wissenschaftlichen Zugang, den sich das Pharmaunternehmen als Philosophie zugeschrieben hat.

Produkte werden nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft ausgewählt, behördliche Empfehlungen stehen dabei an oberster Stelle. So hat Gynial zum

Beispiel ein spezielles Risiko-Farb-Schema für orale Kontrazeptiva entwickelt, das sich sehr streng an den Empfehlungen der Swissmedic und den europäischen Behörden orientiert. Zusätzlich versorgt das Gynial-Team Gynäkologen mit Servicematerialien, deren oberstes Ziel eine adäquate Aufklärung für Patientinnen ist und Ihnen eine einfache Beratung sowie die sichere und risikoarme Verordnung von Arzneimitteln ermöglichen soll.

Innovation am Verhütungsmarkt

Neben den hormonellen Kontrazeptiva steht die hormonfreie Verhütung mit Kupfer-IUDs im Mittelpunkt. Dabei geht es vor allem darum, die Verträglichkeit von IUDs zu verbessern. Mit High-Tech-Produkten wie dem IUB-Kupferball bringt Gynial eine völlig neue, gebärfreundliche Verhütungsmethode in die Schweiz, die unnötige Reizungen des Endometriums verhindern soll.

Frauen sind genial!

Das Pharmaunternehmen widmet sich zu 100 % der Gynäkologie und Frauengesundheit. Gemeinsam mit Experten und Partnerfirmen entwickelt Gynial Innovationen und Lösungen, damit Frauen

ihre Weiblichkeit in vollen Zügen geniessen können.

Das Ziel? Sie zu begeistern!

Gynial ist ab sofort in der Schweiz für Sie da, mit:

- Gynialem Vor-Ort-Service: schnell, kompetent & unkompliziert
- Innovativen & bewährten Produkten
- Aufklärungsbroschüren & Servicematerialien
- Wissenschaftlichen Informationen: objektiv, unkommentiert & schonungslos ehrlich
- 100 % Fokus auf Gynäkologie und Frauen
- Schweizer & österreichischem Charme

Gynial – eine österreichische Firma im Gesundheitsbereich mit dem Ziel, Sie ab sofort auch in der Schweiz zu begeistern!

Weitere Informationen:

Gynial AG

CH-6331 Hünenberg, Chamerstrasse 44

Tel.: + 41 41 780 60 00

Fax: + 41 41 780 70 66

E-Mail: info@gynial.ch

www.gynial.ch

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen Menopausegesellschaft

Offizielles Organ der Schweizerischen Menopausengesellschaft

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

Herausgeber:

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

Redaktion:

A. Tramontana, Wien

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. Rossmann, Baden-Baden

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