

Journal für

26. Jahrgang 2016, Nummer 3, ISSN 1997-6690, Österreich

Gynäkologische Endokrinologie

3/2016

www.kup.at/
gynaekologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Offizielles Organ
der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ
der Österreichischen
Menopausengesellschaft

Offizielles Organ
der Schweizerischen
Menopausen-
Gesellschaft

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

Member of the



Positive Effekte eines Kuraufenthaltes auf menopausale Beschwerden

W. Foisner, K. Reichtomann, B. Stritzinger, A. H. Graf, W. Kullich

Paradigmenwechsel in der Anti-Aging-Medizin: Hormesis, Target-of-Rapamycin-Komplex und erste Anti-Aging-Pillen

A. Römmler

Rubriken

News-Screen

First to know

Tipps & Tricks im Gyn-Ultraschall

Die Mädchensprechstunde

Aktuelles

Für Sie gelesen

Soja-Isoflavone als Mittel der ersten Wahl gegen vasomotorische Beschwerden in der Menopause

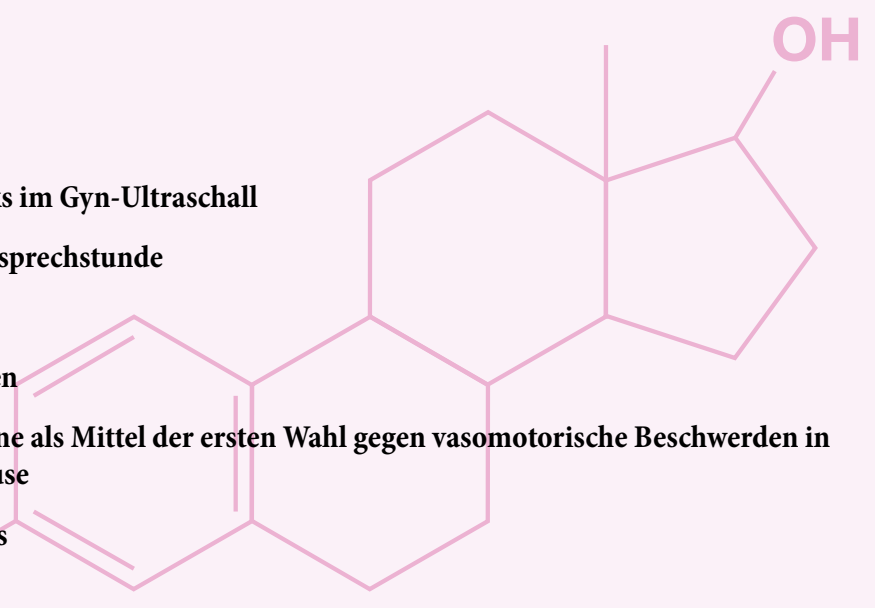
Pharma-News

Ergänzungen Schweiz

Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Medizintechnik

Indexed in EMBASE/Scopus/Mosby's Index

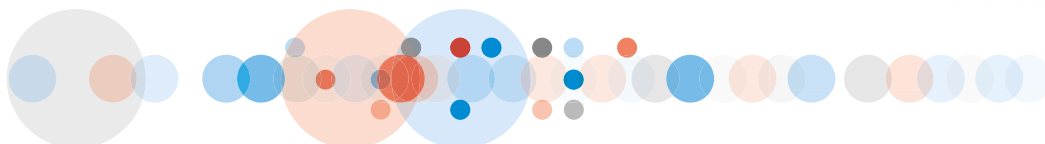




ENDZEIT FÜR SYMPTOMATISCHE MYOME

Langzeit-Intervall-Therapie mit

esmya[®] 5mg
Ulipristalacetat



Inhalt

Editorial	4
F. Fischl	
Positive Effekte eines Kuraufenthaltes auf menopausale Beschwerden	5
W. Foisner, K. Reichtomann, B. Stritzinger, A. H. Graf, W. Kullich	
Paradigmenwechsel in der Anti-Aging-Medizin: Hormesis, Target-of-Rapamycin-Komplex und erste Anti-Aging-Pillen	10
A. Römmler	
Rubriken	
News-Screen	
Assistierte Reproduktion	16
M. Feichtinger	
News-Screen	
Menopause	18
P. Frigo	
First to know	20
P. Stute	
Tipps & Tricks im Gyn-Ultraschall	
„Fluid is your friend“ – die Ultraschallgesetze des Prof. Goldstein	22
C. Brezinka	
Die Mädchensprechstunde	
Zyklusstörungen und PMS – häufig schon ab der Pubertät	25
D. M. Gruber	
Kontrazeption Teil VII – Natürliche Familienplanung (NFP)	27
A. Tramontana	
Aktuelles	
Transdermale Kontrazeption der neuen Generation	30
D. M. Gruber	
Für Sie gelesen	33
Soja-Isoflavone als Mittel der ersten Wahl gegen vasomotorische Beschwerden in der Menopause	35
M. Schmidt, K. Arjomand-Wölkart, M. H. Birkhäuser, A. R. Genazzani, D. M. Gruber, J. Huber, H. Kölbl, S. Kreft, S. Leodolter, D. Linsberger, M. Metka, T. Simoncini, L. Vrabic Dezman	
Pharma-News	39
Impressum	40
Ergänzungen Schweiz	
Editorial	I
P. Stute	
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG	II
Medizintechnik	III
Editorial Board	III



Franz Fischl

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Nach einem zum Teil sehr heißen, aber auch wettermäßig wechselhaften Sommer melden wir uns mit einer sehr ausführlichen und interessanten 3. Ausgabe unseres Journals wieder zurück. Wir hoffen, Sie freuen sich nach einem erholsamen

Urlaub auf diese Ausgabe, die Ihnen viel spannenden Lese-stoff bietet.

Die Arbeitsgruppe um **W. Kullich** untersuchte „Positive Effekte eines Kuraufenthaltes auf menopausale Beschwerden“ und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein stationärer Kuraufenthalt in der Peri-, aber auch in der Postmenopause zumindest vorübergehend die menopausalen Beschwerden bessern kann, ebenso die Lebensqualität und Psyche. Wobei man sich die Verbesserung der letzteren Parameter auch allgemein von stationären Kuraufenthalten erwartet.

Im Rahmen der Rubrik „Menopause heute und morgen“ bringt uns der international sehr bekannte Altersforscher **A. Römmler** in seiner Arbeit den „Paradigmenwechsel in der Anti-Aging Medizin: Hormesis, Target-of-Rapamycin-Komplex und erste Anti-Aging-Pillen“ näher. Nachdem in der zunehmend alternden Gesellschaft die Morbidität und Invalidität ansteigen und somit die Ressourcen diesbezüglich immer mehr beansprucht werden, sieht er als Ziel, durch gesunde Lebensführung und bestimmte Substanzen die gesunde Lebensspanne des Menschen zu verlängern und das Alter zu verzögern, liegt doch „im Altern“ der größte Risikofaktor selbst. In Tiermodellen gibt es diesbezüglich bereits Substanzen, die nachweisbar das Altern verzögern können. Auch in der Humanmedizin werden solche Substanzen, wie z. B. Metformin bei Diabetes, bereits angewandt. Er gibt uns Einblick in die neuen Erkenntnisse und zeigt neue Perspektiven für die Altersmedizin auf.

Im „News-Screen Assistierte Reproduktion“ präsentiert **M. Feichtinger** zwei interessante Publikationen. Erstere zeigt in einer hochqualitativen Multicenter-Studie, dass eine Hysteroskopie nach 2–4 frustrierten IVF-Versuchen für die Betroffenen keinen Vorteil bringt. Die zweite Studie zeigt die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt nach wiederholten IVF-Versuchen über 3–4 Versuche hinaus. Bei Frauen unter 40 Jahren steigt die kumulative Lebendgeburtenrate von 32 % im 1. Versuch auf 68 % im 6. Versuch. Im Alter von 40–42 Jahren steigt sie von 12 % im 1. Zyklus bis auf 31 % im 6. Zyklus. Frauen über 42 Jahre hatten insgesamt nur weniger als 4 % Lebendgeburten. Diese sehr interessanten Daten geben eine große Hilfestellung in der Beratung der Frauen hinsichtlich ihrer Prognose abhängig vom Alter und der möglichen Anzahl sinnvoller Versuche.

Im „News-Screen Menopause“ setzt sich **P. Frigo** mit drei internationalen Arbeiten, die den AMH-Wert mit anderen Parametern zur genaueren Bestimmung des zu erwartenden Menopausenalters kombiniert, auseinander. Es soll damit versucht werden, den Frauen einerseits rechtzeitig das Nachlassen der fertilen Phase zu prognostizieren, andererseits in der Perimenopause abzuschätzen, ob noch kontrazeptive Maßnahmen nötig sind. Alle 3 Studien kommen zu dem Schluss, dass die Aussagekraft des AMH dafür nicht ausreichend ist. Die 4. Arbeit setzt sich im Rahmen der bekannten WHI-Studie mit der Fragestellung auseinander, inwieweit das Menarchealter, das Menopausenalter und die Zeit der fertilen Phase über das zu erwartende Lebensalter der Frau Auskunft geben können. Spätes Menopausenalter und mehr als 40 reproduktive Lebensjahre scheinen nach dieser Studie tatsächlich mit einem längeren Lebensalter assoziiert zu sein, das Menarchealter scheint darauf jedoch nur einen geringen Einfluss zu haben.

In „Tipps & Tricks im Gyn-Ultraschall“ setzt sich Kollege **Ch. Brezinka** mit dem Doyen des Gynäkologischen Ultraschalls, Steve Goldstein, und seinen Merksätzen und Gesetzen auseinander. Dazu gehört auch die Fähigkeit, komplexe Dinge einfach zu erklären und mit einfachen Merksätzen und Scores das Lernen zu erleichtern, z. B. mit dem klassischen Zitat „Luft ist Dein Feind, Flüssigkeit Dein Freund im Ultraschall“. Wie immer eine spannende, interessante Lektüre.

In der „Mädchensprechstunde“ berichtet **D. Gruber** über Zyklusstörungen und PMS des jungen Mädchens auseinander. Diese Probleme treten oftmals schon ab der Pubertät auf. Die Autorin erklärt den hormonellen Zyklus beginnend mit der Pubertät, zeigt eventuelle Ursachen und Zusammenhänge und die Möglichkeiten der Behandlung auf.

Kollegin **A. Tramontana** setzt in der Mädchensprechstunde die Serie Kontrazeption mit Natürlicher Familienplanung (NFP) fort. Sie stellt die verschiedenen Möglichkeiten der natürlichen Familienplanung sowie ihre Vor- und Nachteile vor. Aufgrund der genauen Anwendung, einer gewissen Disziplin in der Anwendung und doch höheren Pearl-Index-Raten können diese Formen der Familienplanung für junge Mädchen nur eingeschränkt empfohlen werden und erfordern eine genaue und ausführliche Einweisung in diese Methoden.

„First to know“, „Aktuelles“, „Für Sie gelesen“, der übersetzte Nachdruck eines Consensuspapiers über Soja-Isoflavone sowie Pharma-News runden das Bild dieser Ausgabe in gewohnter Weise ab.

Der Verlag und ich wünschen Ihnen für den kommenden Herbst eine interessante und spannende Lektüre mit vielen Anregungen für die Praxis.

Franz Fischl
Herausgeber

Positive Effekte eines Kuraufenthaltes auf menopausale Beschwerden

W. Foisner¹, K. Reichtomann², B. Stritzinger³, A. H. Graf⁴, W. Kullich³

Kurzfassung: Während eines Kurheilverfahrens zu Beschwerden des Stütz- und Bewegungsapparates wurden in einer offenen Duo-Center-Studie 100 Patientinnen in der Menopause rekrutiert, um zu untersuchen, ob der Kuraufenthalt additive Effekte auf menopausale Beschwerden besitzt. Anhand eines Hormonstatus (TSH, Estradiol, LH, FSH) wurden die Patientinnen in die Menopause-Stadien prä-, peri- und postmenopausal eingeteilt. Erhebungszeitpunkte: Aufnahme, Entlassung, 3, 6, 9 und 12 Monate. Die „Menopause Rating Scale“ (MRS) und die „Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version“ (HADS-D) wurden als Haupt-Outcomeparameter herangezogen.

Die Auswertung ergab, dass sich neben dem Gesamtscore auch die Teilskalen der beiden Fragebögen während des Kuraufenthaltes verbesserten. Dieser „Kurerfolg“ hielt über einen Zeitraum von 6 Monaten an, danach näherten sich die

Werte wieder der Ausgangssituation. Alle Teilscores blieben über dem gesamten Studienzeitraum unter dem Ausgangswert.

Die Resultate der vorliegenden Untersuchungen erlauben den Schluss, dass ein stationärer Kuraufenthalt in der Peri- und Postmenopause vorübergehend menopausale Beschwerden sowie Lebensqualität und Psyche verbessern kann.

Schlüsselwörter: Menopause, Hormonstatus, Kur, Lebensqualität, Heilverfahren

Abstract: Positive Effects of Health Cure on Menopausal Complaints. 100 patients in menopause were recruited in an open duo-centre study during a health cure for musculoskeletal system to investigate if health cure is able to achieve additive effects on menopausal afflictions. Patients were differentiated in pre-, peri- and postmenopausal stadium due to their

hormonal state (TSH, estradiol, LH, FSH). Survey dates were admission, discharge, 3, 6, 9, 12 months. MRS (Menopause Rating Scale) and HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale – German version) were used as main outcome parameters.

The analysis revealed that beside the total score also the subscale of both questionnaires improved during the cure. This „success of cure“ lasted over a period of 6 months. Afterwards the values approached to the initial situation. Indeed all subscales stayed beyond baseline during the whole study.

The results of the present investigation may be concluded as a temporary improvement of discomforts, life quality and psyche of peri- and postmenopausal women due to inpatient health cure. **J Gynäkolog Endokrinol 2016; 26 (3): 5–8.**

Key words: menopause, hormonal state, health cure, life quality, therapy

● Einleitung

Seit Langem ist die Wechselwirkung zwischen endokrinen Veränderungen und Psyche in den Wechseljahren bekannt. Epidemiologische Studien zeigen vor allem im Bereich der Perimenopause das Auftreten von Stimmungsschwankungen [1].

Demgegenüber gibt es Untersuchungen, die keine erhöhte Depressionsrate in der Menopause zeigen [2], denn mindestens 90 % werden nicht depressiv [3].

Der schleichende Östrogenentzug kann Störungen im Organismus wie Hitzewallungen, psychische und depressive Irritationen bis zu Begünstigung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen hervorrufen.

Allerdings fallen neben dem Entzug von Hormonen in der Regel in diesen Lebensabschnitt der Frau auch andere Störfaktoren, wie der Tod der Eltern, körperlicher Abbau, Krankheiten, Auszug der Kinder (Empty-Nest-Syndrom) etc., die eine depressive Symptomatik auslösen können. Im Rahmen von affektiven Störungen wie Angst und Depression sind in der Menopause die psychosomatischen Wechselwirkungen zwi-

schen spezifischen Körperfunktionen und Zentralnervensystem verändert.

Im Rahmen eines mehrwöchigen, stationären Kuraufenthaltes zu Beschwerden des Stütz- und Bewegungsapparates wäre es möglich, dass auch in Bezug auf Wechselbeschwerden positive additive Effekte auftreten können. Insbesondere Anpassungsstörungen und Stressoren bei menopausalen Frauen könnten bei einem mehrwöchigen Kuraufenthalt günstig durch Stressabbau und Lifestyle-Änderungen (mit Berücksichtigung der Ernährung) beeinflusst werden.

Da über den Einfluss eines stationären Kuraufenthaltes auf menopausale Beschwerden so gut wie keine Literatur existiert, war es Gegenstand unserer Studie, an weiblichen Patienten mit Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates mögliche Effekte eines Kuraufenthaltes auf Wechselbeschwerden zu untersuchen.

● Patienten und Methoden

Die Untersuchungen wurden in zwei österreichischen Kurorten (Bad Hofgastein/Salzburg, Bad Leonfelden/OÖ) als offene Duo-Center-Studie an Patientinnen mit Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates durchgeführt, welche bei der ärztlichen Aufnahme in ein stationäres Kurverfahren klare menopausale Beschwerden angaben. Eingeschlossen wurden $n = 100$ Patientinnen; alle Patientinnen gaben nach ärztlicher Aufklärung ihr „Informed Consent“ zu den Untersuchungen. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (neueste Fassung) durchgeführt. Aus dem Serum erfolgte

Eingelangt am 23. Februar 2016; angenommen nach Revision am 19. April 2016; Pre-Publishing Online am 11. Mai 2016

Aus dem ¹Kurzentrum Bad Hofgastein; ²Natur & Kurhotel Bad Leonfelden;

³Ludwig Boltzmann-Department für Rehabilitation interner Erkrankungen, Saalfelden; ⁴FA-Praxis für Frauenheilkunde, Salzburg

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Werner Kullich, Ludwig Boltzmann-Department für Rehabilitation interner Erkrankungen, Cluster für Arthritis und Rehabilitation, A-5760 Saalfelden, Thorerstraße 26; E-Mail: lbirehab@aon.at

die Bestimmung der Hormone TSH, FSH, Estradiol und LH. Gemäß den Ergebnissen der Hormonbestimmungen konnten die Patientinnen in prä-, peri- und postmenopausale Stadien unterteilt werden. Die Patientinnen, die sich noch in einem prämenopausalen Stadium befanden, wurden wieder ausgeschlossen, um ausschließlich Patientinnen mit echten menopausalen Beschwerden in der Peri- und Postmenopause auswerten zu können.

Von den 100 eingeschlossenen Patientinnen konnten 97 „intention-to-treat“ ausgewertet werden, 20 prämenopausale Patientinnen wurden nicht weiter verfolgt, somit wurden die Berechnungen an 26 perimenopausalen und 51 postmenopausalen Frauen durchgeführt.

Es erfolgten Standard-Kuranwendungen zur Behandlung des Stütz- und Bewegungsapparates in gleicher Therapiedichte in beiden Häusern zusammengesetzt aus: Einzelheilgymnastik, Gruppengymnastik, Unterwassergymnastik, Teilmassagen, Elektrotherapien in Form von Ultraschall, Interferenz, dynamischen Strömen, Zwei- oder Vierzellenbad, Medizinalbädern, Diätberatung. Zusätzlich wurden je nach Kurort im Rahmen des angeführten standardisierten Kurverfahrens mit vergleichbarer Therapiedichte (a) Radonwannenbäder bzw. (b) Moorbäder verabreicht. Die Patientinnen in Bad Hofgastein erhielten 10 Radonwannenbäder mit einer Temperatur von 37–38 °C und einer Aktivität von 40 nCurie. In Bad Leonfelden erhielten alle Frauen 6–9 Mooranwendungen während des Kuraufenthaltes.

Menopause Rating Scale (MRS)

Als Selbstbeurteilungs-Skala für klimakterische Beschwerden wurde die validierte „Menopause Rating Scale II“ (MRS II) verwendet [4]. Die MRS beinhaltet 11 Symptome und gliedert sich in 3 Untergruppen: (1) somato-vegetativ, (2) psychologisch

und (3) urogenital. Der vegetative Teil 1 beinhaltet Wallungen, Herzbeschwerden, Schlafstörungen sowie Gelenk- und Muskelbeschwerden. Depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Ängstlichkeit und Erschöpfung zählen zum psychologischen Teil 2. In der Untergruppe „urogenital“ (Teil 3) befinden sich Fragen zu Sexualproblemen, Harnwegsbeschwerden und Trockenheit der Scheide. Jedes Symptom wird mit einem Bewertungsschema mit 5 Schweregraden beurteilt (0 = keine, 5 = sehr stark) [4, 5].

Visuelle Analogskala (VAS) Wechselbeschwerden

Anhand einer 10-teiligen visuellen Analogskala (VAS) wurde das Empfinden der Stärke der Wechselbeschwerden ermittelt (0 = „keine Wechselbeschwerden“ und 10 = „sehr starke Wechselbeschwerden“).

Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version (HADS-D)

Die „Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version“ (HADS-D) kann als Screeningverfahren oder zur Schweregradbestimmung für die allgemeine psychische Beeinträchtigung verwendet werden. Die HADS-D setzt sich aus Fragen, die Aufschluss über psychische Angst- und Depressionssymptome geben, zusammen. Auch leichtere Ausprägungen psychischer Störungen können mit diesem Fragebogen erfasst werden, während schwere psychopathologische Symptome bewusst nicht berücksichtigt werden, um eine hohe Akzeptanz des Verfahrens zu gewährleisten. Der geschlechtsunspezifische Fragebogen umfasst 14 Items zu den Untergruppen Angst und Depression [6].

Statistik

Die verblindete Dateneingabe und -auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2007 und dem Statistikprogramm SigmaPlot 12.3 (Systat Software, Inc.). Dabei wurden folgende Verfahren angewendet: Deskriptive Statistik, gepaarter t-Test, Rangsummentest und Korrelation nach Spearman.

Ergebnisse

Menopause Rating Scale (MRS; Abb. 1)

Im Patientenkollektiv der peri- und postmenopausalen Frauen, die sich auf Kur befanden, verbesserte sich die Menopause Rating Scale (MRS) von Aufnahme zu Entlassung hoch signifikant ($p < 0,001$). Nach Entlassung aus dem Kuraufenthalt stieg der Gesamtscore der MRS zwar wieder an, blieb allerdings bis zu einem Jahr nach Entlassung signifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0,001$). In den einzelnen Items der MRS war zu erkennen, dass sich die stärkste Veränderung bei der psychologischen und der somato-vegetativen Komponente ergibt. Hier

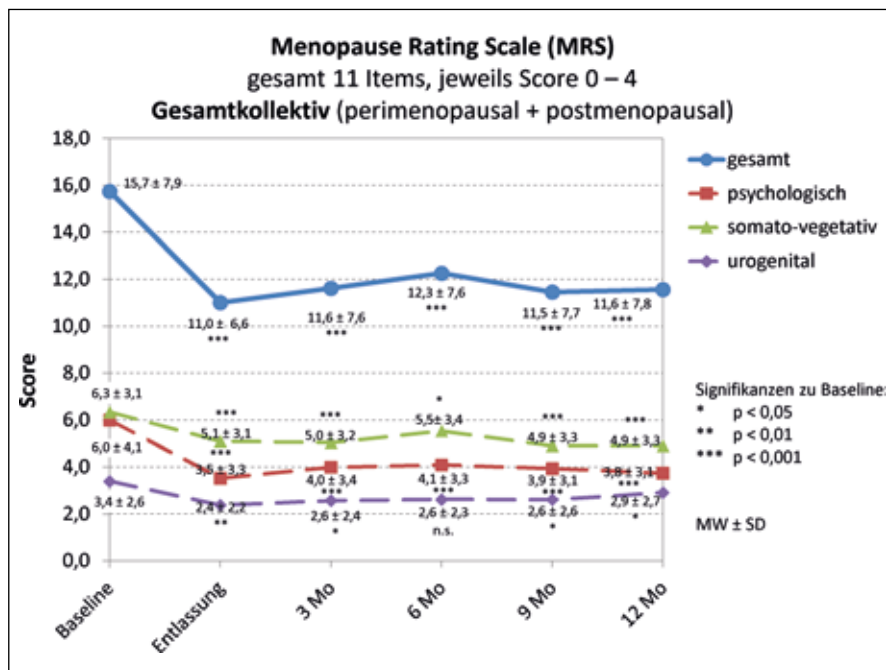


Abbildung 1: MRS (Menopause Rating Scale); unterteilt in Gesamtscore und Teilskalen psychologisch, somato-vegetativ und urogenital. Signifikanzbeziehungen zum Ausgangswert; $n = 77$.

wurde auch nach über 12 Monaten eine starke Veränderung gegenüber dem Wert bei Aufnahme gezeigt ($p < 0,001$).

In der Skala „urogenital“ konnte nach 6 Monaten kein signifikanter Unterschied zur Aufnahme gezeigt werden. Eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$) ließ sich nur zwischen Baseline und Entlassung nachweisen. Nach 6 Monaten stieg dieser Wert an, blieb aber bis ein Jahr nach der Kur signifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0,05$).

Visuelle Analogskala (VAS) Wechselbeschwerden (Tab. 1)

Das Empfinden der Wechselbeschwerden veränderte sich ebenfalls während des Kuraufenthaltes. Der durchschnittliche Wert zur Stärke der Wechselbeschwerden betrug auf einer visuellen Analogskala (VAS) bei Aufnahme 5,1 und sank auf 3,9 bei Entlassung ($p < 0,001$, Tab. 1). Nach 6 Monaten stieg dieser Wert wieder leicht an (4,4), blieb aber über die gesamte Untersuchungsdauer ein Jahr lang signifikant unter dem Ausgangswert.

Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version (HADS-D; Abb. 2)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) zeigte im Gesamtscore und in den beiden Teilbereichen Angst und Depression bei Entlassung eine deutlich signifikante Verbesserung zur Baseline (jeweils $p < 0,001$). Im Gesamtscore der HADS-D konnte über den gesamten Studienzeitraum eine Signifikanz verglichen zum Aufnahmewert nachgewiesen werden. Die Teilskala Depression im Gegensatz zur Angst verschlechterte sich nach Entlassung wieder und war somit bereits nach 3 Monaten nicht mehr signifikant unterschiedlich zur Baseline. Statistisch gesehen ergab sich nach 9 und 12 Monaten eine leichte Signifikanz ($p < 0,05$). Auch der Score für Angst erhöhte sich leicht, blieb aber im Vergleich zum Aufnahmewert bis 12 Monate signifikant verringert ($p < 0,001$).

Eine Korrelationsanalyse über eine mögliche Verbindung zwischen dem Estradiolspiegel und der ersten Frage der MRS „Welche der folgenden Beschwerden haben Sie zur Zeit? Wallungen, Schwitzen (Aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche)“, ergab, dass keine Korrelation zwischen den beiden Parametern bestand.

Diskussion

Die Auswertung der Daten zeigt klar einen positiven Einfluss der Kur auf die Wechselbeschwerden. Die Effekte sind im Zeitraum von Aufnahme zu Entlassung am deutlichsten. Von Bedeutung erscheint, dass sich die Wirkung auf die Wechselbeschwerden langfristig nachweisen lässt. Nach Beendigung des Kur-

Tabelle 1: Empfindung der Stärke der Wechselbeschwerden in der Peri- und Postmenopause während eines stationären Kuraufenthaltes mit Follow-up bis 12 Monate; VAS (0–10) mit Signifikanz zu Aufnahme.

	n	MW $\pm$ S	Median	Signifikanz zu Baseline
Baseline	66	5,1 $\pm$ 2,7	5,4	–
Entlassung	69	3,9 $\pm$ 2,6	4,0	$p < 0,001$
3 Monate	60	4,2 $\pm$ 3,0	3,9	$p < 0,001$
6 Monate	56	4,4 $\pm$ 2,6	4,3	$p < 0,001$
9 Monate	54	4,6 $\pm$ 2,7	4,5	$p < 0,05$
12 Monate	60	3,8 $\pm$ 2,6	3,9	$p < 0,001$

verfahrens sind nur geringfügige Verschlechterungen der untersuchten Parameter zu beobachten, die „Kureffekte“ können somit als „nachhaltig“ bezeichnet werden.

Es ist bekannt, dass die Einzeleffekte eines Kuraufenthaltes schwierig zu analysieren sind, da sehr viele Faktoren hineinspielen: Alltagsbelastungen und -probleme fallen im Zeitraum der Kur weg. Tägliche Verpflichtungen von Arbeitsplatz und Haushalt sind während der Kur nicht relevant. Der Tagesablauf ist auch zeitlich neu geordnet und durch Therapieeinheiten und Essenszeiten geprägt. Viele Belastungen des täglichen Lebens können ausgeblendet werden und die Patientinnen können sich auf sich selbst konzentrieren. Der Effekt der Kur ist je nach Krankheitsindikationen und Ausgangssituation unterschiedlich und daher sehr individuell [7].

Die vermehrte Bewegung bei der Kur hat nachweislich bei menopausalen Frauen, insbesondere bei Vorliegen einer Adipositas, Auswirkungen auf das Essverhalten und die Lebensqualität [8].

Dass sich die Psyche der Patientinnen in unseren Untersuchungen während der Kur verbesserte, ist ebenfalls in Verbin-

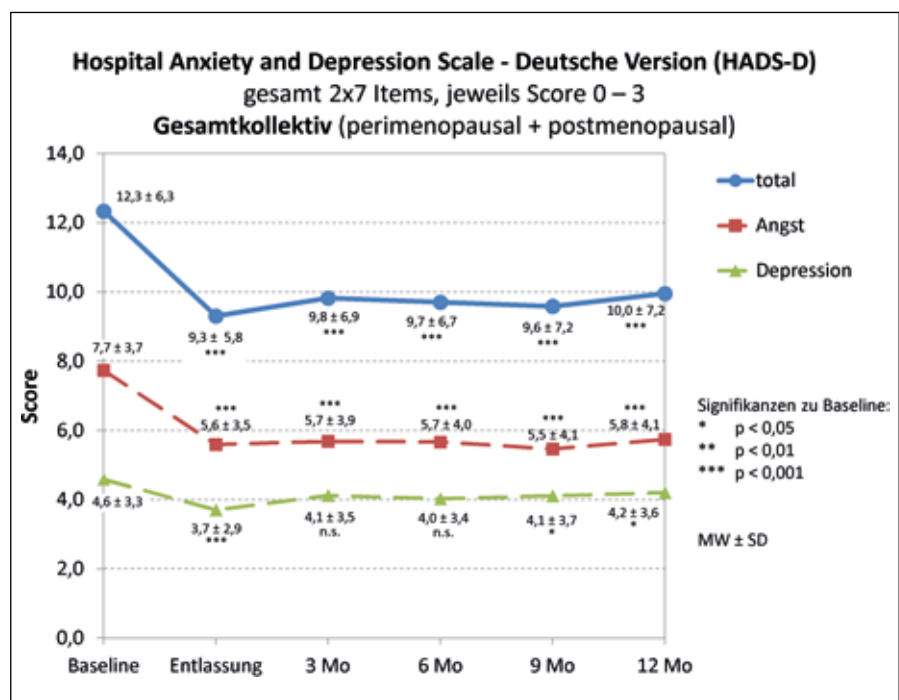


Abbildung 2: HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale); unterteilt in Gesamtscore und Teilskalen Angst und Depression; n = 77.

dung mit gesteigerter Aktivität und körperlicher Bewegung im Rahmen der Therapie zu betrachten. Eine Studie von Moilanen et al. zeigte, dass die Lebensqualität mit gleichbleibender oder steigender körperlicher Aktivität verbessert wird. Eine Steigerung der Lebensqualität konnte allerdings nicht mit Veränderungen des menopausalen Status korreliert werden [9]. In einer aktuellen Studie von Do et al. wurde eine Verbesserung von Lebensqualität, physischen Symptomen und Fatigue durch Rehabilitation bei Mammakarzinom gezeigt. In dieser Untersuchung wurde Bewegungstherapie über einen Zeitraum von 4 Wochen als Rehabilitationsmaßnahme eingesetzt [10].

Ein kausaler Zusammenhang von Hitzewallungen zu den Estradiolspiegeln konnte in den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Obwohl Hitzewallungen durch Östrogenmangel ausgelöst werden können, ist bekannt, dass Östrogenspiegel im Serum nicht mit der Prävalenz von Hitzewallungen korrelieren. Es wird vermutet, dass der positive Einfluss auf die Wechselbeschwerden durch Östrogengabe, aufgrund der verbesserten Synthese von Serotonin und Noradrenalin, erreicht wird. Serotonin und Noradrenalin sind an der Ursache von Hitzewallungen beteiligt. Durch Östrogengabe wird in thermoregulativen Bereichen des Gehirns die Synthese und Verfügbarkeit von Serotonin und

Noradrenalin verbessert. Zudem können einige Faktoren östrogenmangelbedingte Hitzewallungen begünstigen. Dazu gehören: Stress und Aufregung, psychosozial schwierige Lebenssituationen, Kaffee bzw. warme Getränke, Alkohol, schnelle Temperaturschwankungen, scharfe Gewürze, Nikotin und Adipositas [11] – also sehr viele Faktoren, die durch einen stationären Kuraufenthalt ausgeschaltet bzw. reduziert werden können.

• Relevanz für die Praxis

Im Rahmen eines Kuraufenthaltes für Beschwerden des Stütz- und Bewegungsapparates kann ein positiver, additiver Effekt auf Wechselbeschwerden mit der Menopause Rating Scale (MRS) klar nachgewiesen werden. Insbesondere Psyche (psychologische Komponente der MRS) und Angst (HADS-D) werden positiv beeinflusst. Nach der Behandlung im Kurzentrum lässt dieser Effekt nur sehr langsam nach. Es ergibt sich demnach eine klare Verbesserung der Wechselbeschwerden durch einen Kuraufenthalt, die nachhaltig anhalten kann.

• Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Bungay GT, Vessey MP, McPherson CK. Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause. *Br Med J* 1980; 281: 181–3.
2. Hochstrasser B. Psychische Veränderungen in den Wechseljahren. *J Menopause* 2003; 10 (2): 17–21.
3. Fiedler M. Klimakteriumsdepression – ein notwendiges Übel? *J Menopause* 2004; 11 (1): 19–21.
4. Hauser GA, Schneider HPG, Rosemeier PJ, et al. Die Selbstbeurteilungs-Skala für klimakterische Beschwerden (Menopause Rating Scale II). *J Menopause* 1999; 6 (4): 13–7.
5. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 28.
6. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale; Manual. 3rd ed. Huber, Bern, 2011.
7. Gutenbrunner C, Hildebrandt G (Hrsg). Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2013.
8. Riesco E, Tessier S, Pérusse F, et al. Impact of walking on eating behaviors and quality of life of premenopausal and early postmenopausal obese women. *Menopause* 2010; 17: 529–38.
9. Moilanen JM, Aalto A, Raitanen J, et al. Physical activity and change in quality of life during menopause – an 8-year follow-up study. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10: 8.
10. Do J, Cho Y, Jeon J. Effects of a 4-week multimodal rehabilitation program on quality of life, cardiopulmonary function, and fatigue in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2015; 18: 87–96.
11. Schiessl K. Perimenopausale Hitzewallungen: Ursachen und Therapie. *Gynäkologie* 2015; (5): 6–11.

Dr. med. Wolfgang Foisner



Geboren 1957 in Salzburg. Studium an der Universität Innsbruck, Promotion zum Dr. med. 1981. Danach Turnus in Salzburg, seit 1988 in Bad Hofgastein als Kurarzt tätig, seit 1991 ärztlicher Leiter am Kur- und Reha-Zentrum Bad Hofgastein. Seit 2007 Präsident des Verbandes österreichischer Kurärztinnen und Kurärzte. Unterrichtend tätig für die Akademie der Ärzte beim Fortbildungskurs zum ÖAK Diplom Kurmedizin, Referent der Salzburger und Österreichischen Ärztekammer für Kurmedizin.

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

Bis zu 75% der individuellen epigenetischen Prägung des Babys können 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 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. Die Krankheit, auf die sich die Angabe bezieht, ist durch mehrere Risikofaktoren bedingt. Die Veränderung eines dieser Risikofaktoren kann eine positive Wirkung haben oder auch nicht.

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.

Paradigmenwechsel in der Anti-Aging-Medizin: Hormesis, Target-of-Rapamycin-Komplex und erste Anti-Aging-Pillen

A. Römmler

Kurzfassung: Die ansteigende Morbidität und Invalidität in alternden Industrienationen stößt an die Grenzen der Ressourcen dieser Gesellschaften. Manche Maßnahmen der Lebensführung (z. B. kalorien-reduzierte Ernährung, regelmäßiges Training) verbessern die Altersgesundheit, dennoch benötigen viele zusätzlich Therapien gegen Krankheiten im Alter. Deren größter Risikofaktor ist „das Altern“ selbst.

In Tiermodellen können durch bestimmte Substanzen und Lebensführung die gesunde Lebensspanne verlängert und das Altern verzögert werden. Dies wird durch physiologische Signalketten vermittelt, die evolutionär konserviert erscheinen. Im Mittelpunkt solcher Regulatoren steht der mTOR-Komplex („mechanistic Target of Rapamycin“). Er verknüpft Signale wie Energie-, Nahrungs- und Stressstatus mit grundlegenden Aktivitäten der Zelle, zu denen Proliferation versus Zellarrest sowie Reparatur versus Apoptose gehören.

Die Zellregulation auf solche Signale bzw. Stressoren erfolgt nicht linear, sondern biphasisch (U-förmig, glockenförmig) als hormetisches Prinzip. Demnach führen milde Stress-Dosen zunächst zur Aktivierung von Reparatursystemen, womit sich die Zelle an solche „giftigen“ Reize adaptiert und widerstandsfähiger wird. Erst bei höheren Reizen kommt es zum Umkehreffekt und zu toxischer Schädigung. „Hormesis“ beschreibt plausibel die in Modellorganismen beobachteten Anti-Aging-Effekte solcher milden Reize, die sich durch verlängerte Lebensspanne

bei verminderter Krankheitsinzidenz (Diabetes mellitus, Karzinome, Demenz) auszeichnen.

Einige natürliche mTOR-Inhibitoren sind für humane Anwendungen bereits verfügbar. Hierzu zählen Resveratrol, Rapamycin (Sirolimus) und Metformin, die von Bakterien, Pilzen oder Pflanzen jeweils als „Giftstoffe“ zur Abwehr von Fressfeinden gebildet werden. Erste Humandaten bei Diabetikern unter Metformin und bei Älteren mit Immunseneszenz unter Rapamycin zeigen bereits Anti-Aging-Effekte, was neue Perspektiven für die Altersmedizin eröffnet.

Schlüsselwörter: Hormesis, mTOR-Komplex, Rapamycin, Metformin, Anti-Aging

Abstract: Paradigm Shift in Anti-Aging Medicine: Hormesis, Target of Rapamycin Complex and First Human Anti-Aging Pills. Studies in model organisms have shown that some drugs and lifestyle practices (calorie-restricted diets, regular exercise, e.g.) can extend life and health span and protect against the onset of age-related chronic diseases by targeting physiological pathways.

A common mode of action was found via mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) pathway signalling. This intracellular protein kinase complex plays a key role in stimulating anabolic and cell growth promoting processes, while inhibiting autophagy. On the other hand, downregulation results in antiproliferative, anticancer

and intensive cell-repairing effects leading to life and health span extension and stress resistance. The mTOR complex regulates such basic cell activities and integrates signals from nutrition sensing, energy metabolism, insulin and growth factors, stress and hypoxia.

Importantly, mTOR can be inhibited by some molecules and their analogs (rapamycin, resveratrol, metformin, e.g.), which are released naturally from plants, yeast or bacteria to protect against natural enemies. Its dosage resembles an adaptive hormetic response relationship, as high concentrations are toxic and mild doses are associated with anticancer and antiaging effects. This opens up new avenues for their use as „anti-aging pills“ in humans.

Recent human data suggest that metformin, rapamycin and other mTOR-inhibitors could delay heart disease, cancer, cognitive decline and improve survival time in people with diabetes mellitus. In addition, response to influenza vaccine was enhanced by rapamycin in adults with immunosenescence, indicating beneficial anti-aging effects in the elderly.

“Treat aging” is an actual call to recognize aging as an indication appropriate for clinical trials and treatments, as it was recently approved by the Federal Drug Administration (FDA) USA. *J Gynäkol Endokrinol* 2016; 26 (3): 10–5.

Key words: hormesis, mTOR complex, rapamycin, metformin, anti-aging

● Einleitung

Der zunehmende Anteil alter Menschen in den Industrienationen, verbunden mit einer ansteigenden Morbidität und Invalidität, stößt an die Grenzen der sozialen Sicherungssysteme und Ressourcen der Gesellschaften [1]. Bisher orientierten sich gerontologische Konzepte, die auch Früherkennung sowie Prävention durch angepassten Lebensstil und substitutive Maßnahmen mit einschließen, vorwiegend an einzelnen Alterskrankheiten und deren Leid. Nun aber treten generelle Ursachen solcher Erkrankungen vermehrt ins Blickfeld, die eng

mit den Alterungsprozessen verknüpft sind und neue Ansatzpunkte für Interventionen erschließen [2–4].

Chronologisches Altern – hoher Risikofaktor für Morbidität und Mortalität

Als größter Risikofaktor für Alterskrankheiten wird das fortschreitende Altern selbst gesehen: Während eine Entgleisung im Cholesterin-Lipidstoffwechsel eine Steigerung der Mortalitätsrate um das 2–3-Fache bewirken kann, schlägt der Einfluss ansteigender Altersgruppen auf die Morbidität und Mortalität um das 100–1000-Fache zu Buche [5]. Innerhalb dieses Trends kann es aber günstigere Konstellationen geben. Dies zeigen Untersuchungen bei Hundertjährigen, von denen viele in relativ guter Gesundheit, in Selbstversorgung und ohne fatale Alterskrankheiten anzutreffen sind [2, 6]. Auch bei jungen Erwachsenen wurde prospektiv eine große Variabilität bei

Eingelangt am 4. August 2016; angenommen am 13. August 2016

Facharzt für Gynäkologie und gynäkologische Endokrinologie, Prävention & Anti-Aging-Medizin, München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Römmler, D-81377 München, Siebenbürgener Straße 13, E-Mail: AlexanderDrRoe@posteo.de

biologischen Altersmarkern aufgezeigt, manche altern demnach wesentlich schneller als andere [7]. Daher erscheint es prinzipiell möglich und sogar moralisch geboten, das Altern und seine Folgekrankheiten im Sinne einer Anti-Aging-Medizin frühzeitig zu beeinflussen, statt sich lediglich mit einzelnen Alterskrankheiten herumzuschlagen [2, 3].

Langlebigkeit durch adaptive Biologie

In Modellorganismen wie Pilzen, Fliegen, Würmern und Mäusen ist gezeigt worden, wie durch Modulationen von Genen, Epigenetik, Nahrungsbedingungen oder molekularen Signalwegen die Lebensspanne deutlich zu verlängern ist. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind offensichtlich evolutionär mehr oder weniger erhalten geblieben [4, 8, 9]. Noch wichtiger erscheint, dass hierbei auch altersbedingte Erkrankungen seltener und später auftreten. Alterskrankheiten wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Krebs und nachlassende Kognition könnten daher auch beim Menschen durch Interventionen zur Verlangsamung von Alterungsprozessen zurückgedrängt werden, was die Klärung der molekularen Mechanismen einer solchen „adaptiven“ Biologie lohnend macht.

● Hormesis – Schlüssel zur adaptiven Biologie

Mit „Homöostase“ wird in der Physiologie das Bestreben von Zellen und Organismen beschrieben, nahezu konstante Bedingungen im internen Milieu durch Selbstregulation einzuhalten [10, 11]. Hierbei entstehen Oszillationen um einen Mittelwert, womit ein Normalbereich abgesteckt wird. Der Anpassung sind jedoch enge Grenzen gesetzt: Nimmt die Stärke der Reize bzw. Abweichungen zu, können schon bald toxische Schäden entstehen, sei es linear proportional oder nach Überschreiten einer gewissen Schwellendosis.

Hier hat sich in der Biologie evolutionär mit der „hormetischen“ Reaktion ein adaptiver Mechanismus entwickelt, dessen generelle Bedeutung für Altern und Langlebigkeit erst in jüngster Zeit erkannt wurde [10–15]. „Hormesis“ beschreibt nun eine biphasische Reaktion auf zunehmende toxische Reize bzw. Stressoren: Milde Dosen können eine Konditionierung bewirken, wodurch die Zellen rasch Überlebens-, Schutz- und Reparaturstrategien aktivieren, die zu einer positiven, d. h. nicht schädigenden und somit angepassten Reizantwort und damit größeren Toleranz gegen weitere Stressreize führen. Erst noch stärkere Reize führen dann zum Umkehreffekt, d. h. zu negativen, toxischen Reaktionen mit funktionellen Störungen und Zellschäden. Solche biphasische Dosis-Wirkungsrelationen können graphisch einen glockenförmigen bzw. nach oben oder unten offenen U- oder J-förmigen Kurvenverlauf annehmen (Abb. 1). Das „System Leben“ hat hiermit dynamische Reaktionsweisen und rasche Anpassungsmodi an moderate Stressoren entwickelt, was Überlebenschancen fördert und als Marker seiner biologischen Plastizität dienen kann.

Hormesis entspricht der schon von Paracelsus formulierten Hypothese, dass geringe Dosen schädlicher oder giftiger Substanzen eine positive Wirkung auf den Organismus haben können, was in Paraphrasen wie „Die Dosis macht das Gift“ (Paracelsus), „Was uns nicht umbringt, macht uns stärker“

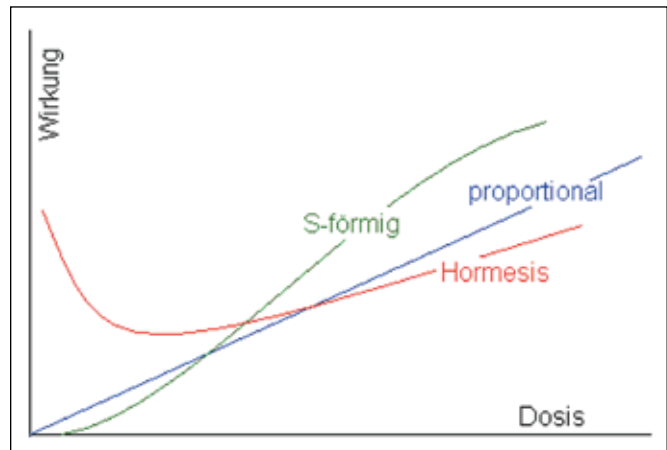


Abbildung 1: Hormesis und weitere biologische Dosis-Wirkungsrelationen. Quelle: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=27443088>

(Nietzsche) oder „Milder Sport konditioniert – intensiver Sport ist Mord“ (Volksmund) seinen Niederschlag findet.

Klinische Beispiele hormetischer Reaktionen

Auch klinische, also humane Modelle können das System Hormesis als U-förmige Anpassung an zunehmende „toxische“ Belastungen veranschaulichen, einige Beispiele seien herausgegriffen.

Aus dem Bereich Lebensführung wurde gezeigt, dass Belastungen durch täglichen Kaffeekonsum, Alkoholgenuss aus Bier und Wein, unterschiedliches Körpergewicht oder sportliches Training zu adaptiven, biphasischen Reaktionen führen [16–20]. Sie weisen stets ein U- bzw. J-förmiges Dosis-Wirkungsmuster auf, indem sich mit ansteigenden Belastungen anfangs eine Verbesserung, dann später aber eine Zunahme klinischer Risiken bzw. Ereignisse – wie Mortalität, kardiovaskuläre Erkrankungen oder mitochondriale Dysfunktionen (Mitohormesis) – ergibt.

Ähnliche U-förmige Wirkungsbeziehungen sind aus dem Bereich der Endokrinologie vielfältig dokumentiert: zum Beispiel bei älteren Männern zwischen den Östrogenspiegeln im Blut und Frakturraten oder Mortalität [21, 22], generell zwischen Wirkspiegeln von Pregnenolon und kognitiven Leistungen [23] oder generell zwischen Blutspiegeln von Wachstumshormon (GH) bzw. seinem Vermittler „Insulin-like Growth Factor-1“ (IGF-1) und diversen Mortalitätsraten.

Gerade der für Alterungsprozesse wichtige U-förmige Einfluss von GH wurde auch bei diversen Subpopulationen aufgezeigt, zum Beispiel bei Erkrankten (hypophysäre GH-Insuffizienz oder GH-Gendefekt; Akromegalie-Patienten) oder bei Gesunden (Allgemeinbevölkerung, GH in niedriger versus hoher Altersquintile), ebenso bei Personen im Alter unter oder über 65 Jahren sowie an weiteren Endpunkten wie kardiovaskuläre bzw. karzinomatöse Mortalität [24–30]. Auch eine Absenkung der in solchen Subgruppen erhöhten Mortalitätsraten auf normale Inzidenzen wurde unter Optimierung der GH-/IGF-1-Blutspiegel erreicht, sei es durch GH-Substitution bei entsprechend defizitären Patienten [27, 30–32] oder durch GH-Suppression bei akromegalen Patienten [33–35].

Tabelle 1: Stichworte zum zellulären mTOR-Komplex.

mTOR- Komplex („mechanistic Target Of Rapamycin“)

- Bestandteil intrazellulärer Protein-Kinasekomplexe (C1, C2)
- Evolutionär konservierte Signalketten der Zellregulation

mTOR reguliert Zellzyklus und Zellstoffwechsel (via epigenetischer Signalwege, Transkription, Translation)

- Anaboles Wachstum, Proliferation, Reproduktion versus
- Zyklusarrest, Reparatur, Autophagie, Überlebensschutz

mTOR-Aktivitäten werden moduliert durch Signalkaskaden aus

- Wachstumsreizen (Wachstumshormon, Insulin-like Growth Factor-1, Insulin),
- Nahrungsstatus (Energie, Leucin, Methionin, Glukose),
- Stress-, Gift-, Belastungsstatus

Diese adaptieren und konditionieren Zell- und Stammzellaktivitäten an solche Reize/Stressoren in hormetischer Dosis-Wirkungsrelation mit Einfluss auf Alterungsprozesse, Alterskrankheiten und Langlebigkeit.

● Molekulare Signalwege zur Zellgesundheit: Der mTOR-Komplex

Die Molekularmedizin hat gezeigt, dass hormetische Anpassungen an milde Reize, die Einfluss auf zelluläre Schutz-, Reparatur- und Überlebensstrategien haben, durch verschiedene intrazelluläre Signalwege vermittelt werden können [12, 36–39].

Dazu zählen Sensoren, mit denen der Nahrungsstatus (Stichwort „Kalorienreduktion“) oder Energiestatus zum zellulären Schutz bei Energiemangel (Stichwort „AMP- [Adenosinmonophosphat-] aktivierte Proteinkinase“) erfasst wird, ebenso wie Sirtuine als Enzymproteine der Histon-Deacetylasen (Stichwort „epigenetische Modulation“), Signalketten für Wachstumsfaktoren wie das Insulin/IGF-System (Stichwort „Zellproliferation“) und Sensoren für zellulären Stress wie bei Hypoxie oder Hitze/Kälte (Tab. 1).

Entscheidend ist, dass solche Signalwege einen intrazellulären Proteinkomplex diverser Kinasen modulieren, der eine zentrale Rolle in der Steuerung von grundlegenden Zellfunktionen einnimmt, den mTOR-Komplex 1 und 2 („mechanistic Target of Rapamycin“).

Durch mTOR C1 werden zum Beispiel die Zellproliferation bzw. dessen Arretierung gesteuert, dazu zelluläre Reparaturmechanismen inklusive Autophagie degradierter Proteine und zelluläre Apoptose reguliert, was wesentlich durch epigenetische Kontrolle von Transkription und Translation vermittelt wird. Dagegen ist mTOR C2 eher in die Organisation des Zellmetabolismus und der Zellstabilität involviert.

Vermittels mTOR fließen stimulierende sowie inhibierende Signale des aktuellen Nahrungs-, Stress- und Energiestatus direkt in grundlegende Zell- und Stammzellprozesse ein, die mit dem Schutz und Überleben bzw. Absterben der Zelle verbunden sind. Damit haben solche Signalketten direkte Auswirkungen auf Vitalität, Reproduktion, Altersprozesse wie Morbidität, Malignome und Langlebigkeit sowie frühzeitiges „toxisches“ Absterben der Zellen bzw. Organismen (Tab. 1). Damit verspricht eine hormetische Modulation des mTOR-Komplexes, bei vielen Lebewesen und auch beim Menschen einen interessanten Angriffspunkt für gezielte Anti-Aging-Interven-

tionen und reduzierte Alterskrankheiten zu bieten. Hierfür gibt es bereits „bewährte“ Substanzen und erste Daten.

mTOR-Modulation durch Toxine (Rapamycin, Metformin, Resveratrol) und Kalorienreduktion – ein Geschenk der Evolution

Toxine

Im Boden der Osterinseln wurde vor Jahrzehnten Rapamycin entdeckt, ein natürliches Makrolid-Antibiotikum und Antifungikum (Sirolimus), mit dem sich einige Bodenbakterien vor anderen sowie vor Pilzen schützen können [40]. Als Wirkmechanismus entdeckte man seine Bindung an einen intrazellulären Proteinkomplex, der als „Angriffspunkt (Target) des Rapamycins“, d. h. TOR, benannt wurde. Das Prinzip wurde rasch erkannt [37, 39]: Als Gift gegen Fressfeinde haben sich schon früh in der Evolution Substanzen bewährt und bis heute bewahrt, die an zentraler Stelle von Lebensprozessen angreifen, d. h. durch Inhibieren des gegnerischen mTOR-Komplexes zu dessen Abwehr beitragen. Ähnlich sind Metformin (auch als Antidiabetikum bekannt) und Resveratrol (auch als Sirtuin-Aktivator bekannt) einzuordnen, indem sie als pflanzliche Gifte im Kraut der Geißraute (Wirksubstanz Galegin) bzw. als Antifungikum in den Trauben von Weinstöcken am TOR-Komplex „angreifender“ Pilze oder Bakterien zur Wirkung kommen.

Experimente an Modellorganismen haben gezeigt, dass diese Gifte in mäßiger, nicht-toxischer Dosierung einerseits zu einer gewissen Inhibierung des mTOR-Komplexes und damit mancher Zellfunktionen führen [12, 39]. Andererseits aktivieren diese Reize aber zugleich Gegenmaßnahmen der Zelle, die zum Beispiel Einspareffekte beim Energieverbrauch oder Reparaturmechanismen wie verstärkte Eliminierung missgefalteter Proteine bzw. DNA-Defekte oder Telomerase-Modulationen bewirken. Solche hormetischen Anpassungen sind mit einer besseren Toleranz gegenüber solchen Reizen sowie mit Anti-Aging-Effekten wie längerer Lebensdauer, besserer neuronaler Plastizität und weniger degenerativen Altersfolgen inklusive Karzinomen verbunden [13, 37].

Nicht-toxische Kalorienreduktion (CR)

Ähnliche hormetische Konditionierungen sind in Modellen mit Kleintieren durch mäßige (20–40 %) Kalorienreduktion (bzw. Defizite der Aminosäuren Leucin und Methionin, Zuckerentzug) zu beobachten, die teilweise auch über Deaktivierung des mTOR-Komplexes vermittelt werden [12, 41]. Auch hier kann die maximale Lebensdauer erhöht und die Häufigkeit mancher altersbedingter Erkrankungen – vor allem die mancher Karzinome – deutlich abgesenkt werden, was meist auf Kosten einer stark eingeschränkten Reproduktion geht. Bei Rhesusaffen sind die günstigen Auswirkungen einer CR lediglich bezüglich Gesundheitsstatus, aber noch nicht einheitlich bei der Langlebigkeit nachgewiesen worden [42, 43]. Beim Menschen zählt zwar eine „gesundheitsbewusste“ Ernährung zum Standardrepertoire der Präventionsmedizin [44, 45], eine medizinische Kalorienreduktion über Jahre (z. B. 2× pro Woche zumindest 12-stündige Nahrungskarenz) ist für viele jedoch nicht praktikabel. Auch ist ihre Effektivität noch zu ungewiss, obwohl erste 2-Jahres-Daten mit einigen normalgewichtigen Erwachsenen und täglicher Kalorienreduktion er-

mutigende Gesundheitseffekte zeigten [46, 47]. Eine größere Akzeptanz wäre wohl stattdessen durch eine zielführende „Pille“ zu erwarten.

Pflanzliche und bakterielle „Gifte der Natur“ können in milder, d. h. subtoxischer Anwendung unter Ausnutzung eines hormetischen und teilweise mTOR-vermittelten Effekts zu Anpassungen in Organismen führen, die mit aktivierter Zellregeneration und längerer Lebensspanne bei weniger Alterungsfolgen verbunden sind. „Natürliche Gifte“ in moderater Dosis statt bzw. verbunden mit „Kalorienreduktion“ eröffnen nun auch eine Option in der Anti-Aging-Medizin beim Menschen.

mTOR-Inhibitoren als humane Anti-Aging-Pille?

Manche dieser genannten „Gifte“ und mTOR-Modulatoren sind als Substanz oder Analogon bereits für humane Anwendungen verfügbar. Hierzu zählen Resveratrol, Rapamycin (Sirolimus) und Analoga, einige Sirtuin-Modulatoren, Telomerase-Modulatoren und Metformin.

Rapamycin bzw. dessen Analogon Everolimus ist schon seit 2003 behördlich zugelassen. Es wird hochdosiert (z. B. 10 mg täglich) zur Therapie bestimmter Krankheiten (z. B. Immunsuppression nach Transplantation von Organen) und später dann auch zur Suppression einiger Tumoren (z. B. beim metastasierenden Brustkrebs in der Postmenopause) eingesetzt [48]. Damit liegen langjährige Erfahrungen zur Effektivität und zu den durchaus nennenswerten und häufigen Nebenwirkungen (z. B. Infektionen durch Myelosuppression und Leukopenie, Störungen der Wundheilung, Pneumonitis) beim Menschen vor.

Anti-Aging: Ganz im Sinn der Hormesis wurde in einigen niedrig-dosierten Varianten (0,5 mg täglich, 5 und 20 mg wöchentlich) die Substanz zur Förderung (!) der Immunreaktion im Alter (Probanden über 65 Jahre alt, 6 Wochen Anwendung als Zusatz einer Influenza-Impfung) erfolgreich eingesetzt [49]. Am Beispiel der Immunseneszenz im Alter konnte damit durch den kurzfristigen Einsatz des mild dosierten mTOR-Inhibitors ein signifikanter Anti-Aging-Effekt beim Menschen erreicht werden, was bereits vorher an Mäusen zusätzlich zur Aktivierung hämopoetischer Stammzellen und Verlängerung der Lebensspanne gezeigt worden ist [50].

Metformin, ein Analogon des Alkaloids Galegin aus der giftigen Geißraute (*Galega officinalis*), wird schon seit Jahrhunderten in der humanen Heilkunde eingesetzt. Zur Gruppe der Biguanide gehörend hat es effektive Anti-Diabetes-Wirkungen, hierzu ist es als Medikament schon lange behördlich zugelassen. Nebenbei senkt es auch kardiovaskuläre Komplikationen und die unter Diabetes mellitus erhöhten Karzinominzidenzen signifikant ab [51].

Anti-Aging: Tierstudien zeigen eine verbesserte Langlebigkeit unter Metformin, weshalb nun in einer sehr umfangreichen Humanstudie die Überlebensraten von Diabetikern unter Therapie mit Metformin (Rate mit 1,0 definiert) oder Sulfonylharnstoff (ergab 0,62) gegenüber unbehandelten Kontrollen ohne Diabetes mellitus (ergab 0,85) verglichen wurden [52].

Demnach zeigte sich eine längere Überlebensrate unter Metformin (Anti-Aging-Effekt), die noch um 15 % besser als bei der unbehandelten Kontrollgruppe war, während die 38 % schlechtere Rate unter Sulfonylharnstoff frühere Daten bestätigt. Vor dem Hintergrund bekannter Tiermodelle legen die Humandaten nahe, dass Metformin auch bei Nicht-Diabetikern einen günstigen Gesundheits- (z. B. reduzierte kardiovaskuläre und karzinomatöse Inzidenzen) und nun auch Langlebigkeitseffekt haben könnte.

● Paradigmenwechsel in der Altersmedizin

In der Altersmedizin hat ein begründetes Umdenken begonnen, das jenseits von Therapiekonzepten gegen einzelne Alterskrankheiten nun effektiver auf deren generelle biologische Mechanismen abstellt, die eng mit der Modulation von Alterungsprozessen, d. h. mit Anti-Aging-Strategien verbunden sind [3, 4, 53].

Tiermodelle haben gezeigt, dass einige Substanzen sowie Maßnahmen der Lebensführung die gesunde Lebensspanne verlängern können, indem natürliche, d. h. physiologische Signalketten moduliert werden [9, 44].

Humanstudien mit Metformin bzw. Rapamycin legen nahe, dass hierbei altersassoziierte Erkrankungen (wie kardiovaskuläre, karzinomatöse und kognitive) sowie Mortalitätsraten bei Patienten mit Diabetes mellitus gesenkt bzw. bei Älteren auch Immunseneszenzen verbessert werden können [49, 52, 54]. Folglich eröffnen sich neue Möglichkeiten, durch Modulation der Alterungsprozesse selbst zur Altersgesundheit und Langlebigkeit beim Menschen beizutragen.

„Treat aging“ lauten aktuelle Aufforderungen, um nun erstmalig „Altern“ als Indikation von klinischen Studien bei gesunden (!) Älteren behördlich anzuerkennen und zu fördern, was kürzlich in den USA von der Federal Drug Administration (FDA) genehmigt wurde [8, 53, 55]. Hierbei steht eine Verlängerung der gesunden Lebensspanne im Vordergrund und nicht das Ziel, ein „ewiges Leben“ zu erreichen.

Natürlich ist noch enorme handwerkliche Arbeit erforderlich, um den Einsatz „natürlicher Gifte“ wie mTOR-Inhibitoren als „Anti-Aging-Pille“ für ältere Menschen effektiv, aber nebenwirkungsarm zu gestalten. Die Auswahl milder Dosierungen und spezieller Dosis-Intervalle sowie Analoga mit unterschiedlicher Aktivierung von mTOR-Komplexen C1 und C2 sowie weiterer Signalketten [36, 56], die Kombination von unterschiedlichen Substanzen inklusive pflanzlicher Telomerase-Aktivatoren [57–59] und manches mehr [44, 51, 60] stehen intensiv in der wissenschaftlichen Diskussion und Erprobung.

Basierend auf plausiblen Tiermodellen und bekannten molekularen Signalwegen sowie ersten ermutigenden Humanstudien eröffnen sich neue Perspektiven für die Altersmedizin.

● Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

• Relevanz für die Praxis

Die ansteigende Morbidität und Invaliderität in alternden Industrienationen stößt an die Grenzen der Ressourcen dieser Gesellschaften. Manche Maßnahmen der Lebensführung (z. B. kalorienreduzierte Ernährung, regelmäßiges Training) verbessern die Altersgesundheit, dennoch benötigen viele zusätzlich Therapien gegen Krankheiten im Alter. Deren größter Risikofaktor ist „das Altern“ selbst.

In Tiermodellen können durch bestimmte Substanzen und Lebensführung die gesunde Lebensspanne verlängert und das Altern verzögert werden. Dies wird durch physiologische Signalketten vermittelt, die evolutionär konserviert erscheinen. Im Mittelpunkt solcher Regulatoren steht der mTOR-Komplex („mechanistic Target of Rapamycin“). Er verknüpft Signale wie Energie-, Nahrungs- und Stressstatus mit grundlegenden Aktivitäten der Zelle, zu denen Proliferation versus Zellarrest sowie Reparatur versus Apoptose gehören.

Die Zellregulation auf solche Signale bzw. Stressoren erfolgt nicht linear, sondern biphasisch (U-förmig, glockenförmig) als hormetisches Prinzip. Demnach führen milde Stress-Dosen zunächst zur Aktivierung von Reparatursystemen, womit sich die Zelle an solche „giftigen“ Reize adaptiert und widerstandsfähiger wird. Erst bei höheren Reizen kommt es zum Umkehreffekt und zu toxischer Schädigung. „Hormesis“ beschreibt plausibel die in Modellorganismen beobachteten Anti-Aging-Effekte solcher milden Reize, die sich durch verlängerte Lebensspanne bei verminderter Krankheitsinzidenz (Diabetes mellitus, Karzinome, Demenz) auszeichnen.

Einige natürliche mTOR-Inhibitoren sind für humane Anwendungen bereits verfügbar. Hierzu zählen Resveratrol, Rapamycin (Sirolimus) und Metformin, die von Bakterien, Pilzen oder Pflanzen jeweils als „Giftstoffe“ zur Abwehr von Fressfeinden gebildet werden. Erste Humandaten bei Diabetikern unter Metformin und bei Älteren mit Immunseneszenz unter Rapamycin zeigen bereits Anti-Aging-Effekte, was neue Perspektiven für die Altersmedizin eröffnet.

Literatur:

- Kuzuya M. Process of physical disability among older adults – contribution of frailty in the super-aged society. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74: 31–7.
- Caruso C, Passarino G, Puca A, et al. “Positive biology”: the centenarian lesson. *Immun Ageing* 2012; 9: 5.
- Farrelly C. Why aging research? The moral imperative to retard human aging. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1197: 1–8.
- Farrelly C. “Positive biology” as a new paradigm fort he medical sciences. *EMBO reports* 2012; 13: 186–8.
- Milman S, Barzilai N. Dissecting the mechanisms underlying unusually successful human health span and life span. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 6: a025098
- Andersen SL, Sebastiani P, Dworkis DA, et al. Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 395–405.
- Belsky DW, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: E4104–10.
- Kennedy BK, Pennypacker JK. Aging interventions get human. *Oncotarget* 2015; 6: 590–1.
- Miller RA, Harrison DE, Astle CM, et al. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66: 191–201.
- Baldwin J, Grantham V. Radiation hormesis: historical and current perspectives. *J Nucl Med Technol* 2015; 43: 242–6.
- Davies KJ. Adaptive homeostasis. *Mol Aspects Med* 2016; 49: 1–7.
- Bhakta-Guha D, Efferth T. Hormesis: decoding two sides of the same coin. *Pharmaceuticals (Basel)* 2015; 8: 865–83.
- Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R, et al. HORMESIS: A fundamental concept with widespread biological and biomedical applications. *Gerontology* 2016; 62: 530–5.
- Calabrese EJ. Preconditioning is hormone part I: Documentation, dose-response features and mechanistic foundations. *Pharmacol Res* 2016; 110: 242–64.
- Calabrese EJ. Preconditioning is hormone part II: How the conditioning dose mediates protection: Dose optimization within temporal and mechanistic frameworks. *Pharmacol Res* 2016; 110: 265–75.
- Afzal S, Tybjaerg-Hansen A, Jensen GB, et al. Change in body mass index associated with lowest mortality in Denmark, 1976–2013. *JAMA* 2016; 315: 1989–96.
- Crippa A, Discacciati A, Larsson SC, et al. Coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 763–75.
- De Gaetano G, Costanzo S, Di Castelnuovo A, et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 443–67.
- Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; 129: 643–59.
- Merry TL, Ristow M. Mitohormesis in exercise training. *Free Radic Biol Med* 2016; 98: 123–30.
- Jankowska EA, Rozentny P, Ponikowska B, et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA* 2009; 301: 1892–901.
- Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1552–60.
- Flood JF, Morley JE, Roberts E. Pregnenolone sulfate enhances post-training memory processes when injected in very low doses into limbic system structures: the amygdala is by far the most sensitive. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10806–10.
- Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2912–20.
- Carlzon D, Svensson J, Petzold M, et al. Both low and high serum IGF-1 levels associate with increased risk of cardiovascular events in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2308–16.
- Carlzon D, Svensson J, Petzold M, et al. Insulin-like growth factor I and risk of incident cancer in elderly men – results from MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) in Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 764–70.
- Höybye C, Christiansen JS. Growth hormone replacement in adults – current standards and new perspectives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 115–23.
- Svensson J, Carlzon D, Petzold M, et al. Both low and high serum IGF-1 levels associate with cancer mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4623–30.
- Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, van Schoor NM, et al. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4616–24.
- Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, Arwert LI, et al. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3151–9.
- Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency – benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 1–14.
- Svensson J, Bengtsson BA, Rosén T, et al. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3306–12.
- Galois S, Poiana C. Current therapies and mortality in acromegaly. *J Med Life* 2015; 8: 411–5.
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 89–95.
- Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4438–46.
- Arriola Apelo SI, Neuman JC, Baar EL, et al. Alternative rapamycin treatment regimens mitigate the impact of rapamycin on glucose homeostasis and the immune system. *Aging Cell* 2016; 15: 28–38.
- Blagosklonny MV. Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition. *Cell Cycle* 2006; 5: 2087–102.
- Dattilo S, Mancuso C, Koverech G, et al. Heat shock proteins and hormesis in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases. *Immun Ageing* 2015; 12: 20–39.
- Wulschlegel S, Loewth R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124: 471–84.
- rme/aerzteblatt.de. Rapamycin lässt Mäuse länger leben. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: News.
- Lamming DW. Diminished mTOR signaling: a common mode of action for endocrine longevity factors. *Springerplus* 2014; 3: 735–46.
- Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun* 2014; 5: 3557–62.
- Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012; 489: 318–21.
- Huffman DM, Schafer MJ, LeBrasseur NK. Energetic interventions for healthspan and resiliency with aging. *Exp Gerontol* 2016 [Epub ahead of print].
- Zeyfang A, Feucht I, Rückgauer M, et al. Anti-aging with healthy nutrition. This you can recommend! *MMW Fortschr Med* 2002; 144: 27–30.
- Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70: 1097–104.
- Romashkan SV, Das SK, Villareal DT, et al. Safety of two-year caloric restriction in non-obese healthy individuals. *Oncotarget* 2016; 7: 19124–33.
- Grischke EM, Taran FA, Kommos S, et al. Aktuelles zur endokrinen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in der Postmenopause. *Gyne* 2016; 3: 13–7.
- Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 2014; 6: 268ra179.
- Chen C, Liu Y, Liu Y, et al. mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells. *Sci Signal* 2009; 2: ra75.
- Kumar S, Lombard DB. Finding Ponce de Leon's pill: challenges in screening for anti-aging molecules. *F1000Res* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-406.
- Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1165–73.
- Fontana L, Kennedy BK, Longo VD, et al. Medical research: treat ageing. *Nature* 2014; 511: 405–7.

54. Sharp ZD, Curiel TJ, Livi CB. Chronic mechanistic target of rapamycin inhibition: preventing cancer to delay aging, or vice versa? *Interdiscip Top Gerontol* 2013; 38: 1–16.

55. Hayden EC. Anti-ageing pill pushed as bona fide drug. *Nature* 2015; 522: 265–6.

56. Arriola Apelo SI, Lamming DW. Rapamycin: an inhibitor of aging emerges from the soil of Easter Island. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 841–9.

57. De Jesus BB, Schneeberger K, Vera E, et al. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell* 2011; 10: 604–21.

58. Fok WC, Bokov A, Gelfond J, et al. Combined treatment of rapamycin and dietary restriction has a larger effect on the transcriptome and metabolome of liver. *Aging Cell* 2014; 13: 311–9.

59. Salvador L, Singaravelu G, Harley CB, et al. A natural product telomerase activator lengthens telomeres in humans: a randomized, double blind, and placebo controlled study. *Rejuvenation Res* 2016 [Epub ahead of print].

60. Longo VD, Antebi A, Bartke A, et al. Interventions to slow aging in humans: are we ready? *Aging Cell* 2015; 14: 497–510.

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Römmler



Facharzt für Gynäkologie und gynäkologische Endokrinologie, Prävention & Anti-Aging-Medizin, München (D). Gründungspräsident 1997–2009, danach Ehrenpräsident der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin (GSAAM e.V.).



Verhütung mit Verantwortung



ÖSTROGENFREI
75 µg DESOGESTREL



LEVONORGESTREL
0,02 mg ETHINYLESTRADIOL
0,1 mg LEVONORGESTREL



LEVONORGESTREL
0,03 mg ETHINYLESTRADIOL
0,15 mg LEVONORGESTREL

Die Fachkurzinformation
finden Sie auf Seite 34


GYNIAL
www.gynial.com

News-Screen

Assistierte Reproduktion

M. Feichtinger

● Hysteroscopy in Recurrent In-Vitro Fertilisation Failure (TROPHY): A Multicentre, Randomised Controlled Trial

El-Toukhy T, et al. *Lancet* 2016; 387: 2614–21.

Abstract

Background: The success rate of in-vitro fertilisation (IVF) remains low and many women undergo multiple treatment cycles. A previous meta-analysis suggested hysteroscopy could improve outcomes in women who have had recurrent implantation failure; however, studies were of poor quality and a definitive randomised trial was needed. In the TROPHY trial we aimed to assess whether hysteroscopy improves the livebirth rate following IVF treatment in women with recurrent failure of implantation. **Methods:** We did a multicentre, randomised controlled trial in eight hospitals in the UK, Belgium, Italy, and the Czech Republic. We recruited women younger than 38 years who had normal ultrasound of the uterine cavity and history of two to four unsuccessful IVF cycles. We used an independent web-based trial management system to randomly assign (1:1) women to receive outpatient hysteroscopy (hysteroscopy group) or no hysteroscopy (control group) in the month before starting a treatment cycle of IVF (with or without intracytoplasmic sperm injection). A computer-based algorithm minimised for key prognostic variables: age, body-mass index, basal follicle-stimulating hormone concentration, and the number of previous failed IVF cycles. The order of group assignment was masked to the researchers at the time of recruitment and randomisation. Embryologists involved in the embryo transfer were masked to group allocation, but physicians doing the procedure knew of group assignment and had hysteroscopy findings accessible. Participants were not masked to their group assignment. The primary outcome was the livebirth rate (proportion of women who had a live baby beyond 24 weeks of gestation) in the intention-to-treat population. The trial was registered with the ISRCTN Registry, ISRCTN35859078. **Findings:** Between Jan 1, 2010, and Dec 31, 2013, we randomly assigned 350 women to the hysteroscopy group and 352 women to the control group. 102 (29%) of women in the hysteroscopy group had a livebirth after IVF compared with 102 (29%) women in the control group (risk ratio 1.0, 95% CI 0.79–1.25; $p = 0.96$). No hysteroscopy-related adverse events were reported. **Interpretation:** Outpatient hysteroscopy before IVF in women with a normal ultrasound of the uterine cavity and a history of unsuccessful IVF treatment cycles does not improve the livebirth rate. Further research into the effectiveness of surgical correction of specific uterine cavity abnormalities before IVF is warranted.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Nachdem mehrere Studien eine bessere Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate bei Patientinnen nach 2 oder mehr frustrierten IVF-Versuchen beschrieben haben, wenn eine

Hysteroskopie durchgeführt wurde, hat diese randomisierte kontrollierte Multicenter-Studie nun erstmals diese Fragestellung in einem hochqualitativen Setting untersucht. Die davor publizierten Studien wiesen zum Teil methodologische Mängel auf, weshalb die vorliegende Studie von größter Relevanz ist, um dieses „heiße Thema“ zu klären.

Eingeschlossen wurden nur Patientinnen unter 38 Jahren ohne sonographischen Hinweis auf eine Uteruspathologie mit 2–4 frustrierten IVF-Versuchen. Davon haben 350 Frauen eine Hysteroskopie erhalten und 352 Frauen nicht. Die beiden Gruppen zeigten keinerlei Unterschiede bezüglich Populationscharakteristika und auch bezüglich der Behandlungsdaten gab es keine Unterschiede. Die Lebendgeburtenrate war in beiden Gruppen exakt gleich, unabhängig davon, ob eine Hysteroskopie durchgeführt wurde oder nicht.

In der Praxis ist deswegen vor allem eine gründliche Ultraschalluntersuchung essenziell. Sollten sich hierbei keine Auffälligkeiten zeigen, profitiert die Patientin auch nach mehreren frustrierten IVF-Versuchen nicht von einer Hysteroskopie. Ob eine Strichcurettage mit oder ohne Hysteroskopie einen Vorteil bringt, bleibt weiterhin nicht vollständig geklärt und wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, wobei die rezentesten Studien zumindest keinen großen Effekt erwarten lassen. Sollte jedoch trotzdem bei unauffälligem Ultraschall eine weitere Abklärung gewünscht sein, sollte im Sinne der Patientin so wenig invasiv wie möglich vorgegangen und lediglich eine Endometriumbiopsie im Sinne einer Pipelle® durchgeführt werden.

● Live-Birth Rate Associated with Repeat in Vitro Fertilization Treatment Cycles

Smith AD, et al. *JAMA* 2015; 314: 2654–62.

Abstract

Importance: The likelihood of achieving a live birth with repeat in vitro fertilization (IVF) is unclear, yet treatment is commonly limited to 3 or 4 embryo transfers. **Objective:** To determine the live-birth rate per initiated ovarian stimulation IVF cycle and with repeated cycles. **Design, Setting, and Participants:** Prospective study of 156,947 UK women who received 257,398 IVF ovarian stimulation cycles between 2003 and 2010 and were followed up until June 2012. **Exposures:** In vitro fertilization, with a cycle defined as an episode of ovarian stimulation and all subsequent separate fresh and frozen embryo transfers. **Main Outcomes and Measures:** Live-birth rate per IVF cycle and the cumulative live-birth rates across all cycles in all women and by age and treatment type. Optimal, prognosis-adjusted, and conservative cumulative live-birth rates were estimated, reflect-

ing 0%, 30%, and 100%, respectively, of women who discontinued due to poor prognosis and having a live-birth rate of 0 had they continued. **Results:** Among the 156,947 women, the median age at start of treatment was 35 years (interquartile range, 32–38; range, 18–55), and the median duration of infertility for all 257,398 cycles was 4 years (interquartile range, 2–6; range, < 1–29). In all women, the live-birth rate for the first cycle was 29.5% (95% CI, 29.3%–29.7%). This remained above 20% up to and including the fourth cycle. The cumulative prognosis-adjusted live-birth rate across all cycles continued to increase up to the ninth cycle, with 65.3% (95% CI, 64.8%–65.8%) of women achieving a live birth by the sixth cycle. In women younger than 40 years using their own oocytes, the live-birth rate for the first cycle was 32.3% (95% CI, 32.0%–32.5%) and remained above 20% up to and including the fourth cycle. Six cycles achieved a cumulative prognosis-adjusted live-birth rate of 68.4% (95% CI, 67.8%–68.9%). For women aged 40 to 42 years, the live-birth rate for the first cycle was 12.3% (95% CI, 11.8%–12.8%), with 6 cycles achieving a cumulative prognosis-adjusted live-birth rate of 31.5% (95% CI, 29.7%–33.3%). For women older than 42 years, all rates within each cycle were less than 4%. No age differential was observed among women using donor oocytes. Rates were lower for women with untreated male partner-related infertility compared with those with any other cause, but treatment with either intracytoplasmic sperm injection or sperm donation removed this difference. **Conclusions and Relevance:** Among women in the United Kingdom undergoing IVF, the cumulative prognosis-adjusted live-birth rate after 6 cycles was 65.3%, with variations by age and treatment type. These findings support the efficacy of extending the number of IVF cycles beyond 3 or 4.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser großen Registerstudie an > 150.000 Frauen und > 250.000 IVF-Zyklen in Großbritannien wurde die Wahr-

scheinlichkeit einer Lebendgeburt nach wiederholten IVF-Versuchen untersucht. In den meisten europäischen Ländern ist eine staatlich unterstützte IVF-Behandlung auf 3–4 Versuche limitiert. Die Autoren zeigen jedoch in ihrer Studie, dass Patientinnen unter 42 Jahren einen Anstieg der kumulativen Lebendgeburtenrate bis zum inklusive 9. IVF-Versuch haben. Frauen unter 40 Jahren zeigten eine Lebendgeburtenrate von 32 % im ersten IVF-Zyklus und eine kumulative Lebendgeburtenrate von 68 % bis zum 6. Zyklus. Frauen von 40–42 Jahren hatten 12 % Lebendgeburten im ersten IVF-Zyklus und 31 % bis zum 6. Zyklus. Frauen über 42 Jahren hatten insgesamt < 4 % Lebendgeburten.

Diese Daten liefern eine große Hilfe in der Beratung von Patientinnen hinsichtlich ihrer Prognose. Hierbei zeigt sich, dass motivierte Patientinnen, die bereit sind, mehr als 3–4 IVF-Versuche zu durchlaufen, durchaus Chancen auf eine Lebendgeburt haben und in ihrem Vorhaben unterstützt werden können. Dagegen haben besonders Frauen über 42 Jahren eine sehr schlechte Prognose, eine Lebendgeburt ohne Eizellspende zu erreichen. Hierbei sollten den Patientinnen weder von medialer noch von ärztlicher Seite falsche Hoffnungen gemacht werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Feichtinger

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: michael.a.feichtinger@meduniwien.ac.at



PERIODIKOPHILIE

griech. Liebe zu Fachmagazinen

Wow! Danke, was für eine Motivation.

Nervös war ich, als über 250 MedizinerInnen gefragt wurden, was sie mit mir im Alltag so anfangen. Mir ist vor Freude ein Blatt aus dem Kern gefallen, als ich erfahren habe, dass ich, **die medizinische Fachzeitschrift, mit Abstand die wichtigste Informationsquelle und Handlungsgrundlage** unserer Top-ÄrztInnen bin.

Hinter den Fakten über die medizinische Fachzeitschrift als

- Nr. 1 Informationsquelle,
- Nr. 1 in der Aktivierung nächster Handlungsschritte und
- Nr. 1 im Vertrauen auf inhaltliche Qualität dank unabhängiger Fachjournalisten

stehen Ihnen erstmalig alle Details zu den Informationswegen der MedizinerInnen transparent und kostenlos zur Verfügung, ebenso die Rollen aller anderer relevanten Medienkanäle.

JETZT Download unter www.medqualimed.at

News-Screen Menopause

P. Frigo

● Added Value of Anti-Müllerian Hormone in Prediction of Menopause: Results from a Large Prospective Cohort Study

Dölleman M, et al. *Hum Reprod* 2015; 30: 1974–81.

Abstract

Study Question: What is the added value of anti-Müllerian hormone (AMH) on top of patient characteristics for predicting the risk to enter menopause within 10 years? **Summary Answer:** For women who did enter menopause, the risk of entering menopause within 10 years assigned by the model with AMH was on average 3% higher than that assigned by the model without AMH, and in the subgroup of young women with regular cycles, this increase was 14%. **What Is Known Already:** Prediction of age at menopause may be useful in predicting the end of female fertility. AMH may be useful for this, but the current evidence is based on small studies or specific subgroups, and does not take into account predictors other than age. **Study Design, Size, Duration:** This was a retrospective cohort study among 1163 premenopausal women participating in the second follow-up round of the Doetinchem Cohort Study with follow-up assessments of menopausal status and age after 5 and 10 years of follow-up. **Participants/Materials, Setting, Methods:** This study included premenopausal women from the general population with a mean age of 41 (SD 7) years. A Cox proportional hazards model without AMH was fitted using variables selected based on Akaike's information criterion. Performance of the prediction rule was assessed with C-statistics and compared with a model additionally including AMH and to a model with age only. The added value of AMH was assessed with Net Reclassification Index and change in absolute predicted risk. Performance of these three models was compared in subgroups based on age and reproductive characteristics. **Main Results and the Role of Chance:** The final model included age, BMI, packyears of smoking and menstrual cycle status (regular, irregular, pregnant or taking oral contraceptives). This model had a C-statistic of 0.89 (0.01 SD), compared with 0.88 (0.01 SD) for the model including age only. Addition of AMH increased it to 0.91 (0.03 SD). In a subgroup of 25–43 year olds with regular menstrual cycles, the model with age only had a C-statistic of 0.79 (0.04 SD) and for the models without and with AMH the C-statistic was 0.79 (0.04 SD) and 0.87 (0.03 SD), respectively. The risk of entering menopause within 10 years assigned by the model with AMH was on average 3% higher than that assigned by the model without AMH, for women who did enter menopause. In the subgroup of young women with regular cycles, this increase was 14%. **Limitations, Reasons for Caution:** Longer follow-up would have resulted in more of the young women becoming menopausal, improving the precision of the predictions for these women. **Wider Implications of the Findings:** This study clearly shows the added value of AMH in predicting time to menopause on top of clinical predictors, in particular for younger women. New studies in specific target populations in clinical practice are needed to develop a prediction model for use in that target population.

Relevanz für die Praxis

In dieser Studie aus dem Jahr 2015 werden von den Autoren Untergruppen mit den Risikofaktoren Alter, BMI, Raucherjahre bzw. Anzahl der Zigaretten sowie Zyklusanamnese gebildet, um die Prognose mithilfe des Anti-Müller-Hormons zu verbessern und den Zeitpunkt der Menopause besonders bei jüngeren Frauen zu berechnen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es hier noch vieler weiterer Studien bedarf.

● Flexible Parametric Survival Models Built on Age-Specific Antimüllerian Hormone Percentiles Are Better Predictors of Menopause

Ramezani Tehrani F, et al. *Menopause* 2016; 23: 676–81.

Abstract

Objective: This study aimed to improve existing prediction models for age at menopause. **Methods:** We identified all reproductive aged women with regular menstrual cycles who met our eligibility criteria ($n = 1,015$) in the Tehran Lipid and Glucose Study – an ongoing population-based cohort study initiated in 1998. Participants were examined every 3 years and their reproductive histories were recorded. Blood levels of antimüllerian hormone (AMH) were measured at the time of recruitment. Age at menopause was estimated based on serum concentrations of AMH using flexible parametric survival models. The optimum model was selected according to Akaike Information Criteria and the realism of the range of predicted median menopause age. **Results:** We followed study participants for a median of 9.8 years during which 277 women reached menopause and found that a spline-based proportional odds model including age-specific AMH percentiles as the covariate performed well in terms of statistical criteria and provided the most clinically relevant and realistic predictions. The range of predicted median age at menopause for this model was 47.1 to 55.9 years. For those who reached menopause, the median of the absolute mean difference between actual and predicted age at menopause was 1.9 years (interquartile range 2.9). **Conclusions:** The model including the age-specific AMH percentiles as the covariate and using proportional odds as its covariate metrics meets all the statistical criteria for the best model and provides the most clinically relevant and realistic predictions for age at menopause for reproductive-aged women.

Relevanz für die Praxis

Das Anti-Müllersche Hormon (AMH) wird seit einiger Zeit als Parameter für die ovarielle Reserve herangezogen. Dies ist neben der Reproduktionsmedizin auch für die Sprechstunde für die Beratung der menopausalen Frau interessant, z. B. wenn es um das Thema Verhütung geht. In dieser Studie wird auf die Ungenauigkeit des AMH verwiesen und eine Modifikation in Kohorten nach Serumkonzentrationen von AMH durchgeführt, um statistisch höhere Signifikanzen bzw. Trefferquoten des Menopausenalters zu erreichen.

● Does Anti-Müllerian Hormone Predict Menopause in the General Population? Results of a Prospective Ongoing Cohort Study

Depmann M, et al. *Hum Reprod* 2016; 31: 1579–87.

Abstract

Study Question: Do ovarian reserve tests (ORTs) predict age at natural menopause (ANM) in a cohort of healthy women with a regular menstrual cycle? **Summary Answer:** Of the ORTs researched, anti-Müllerian hormone (AMH) alone predicts age at menopause. However, its predictive value decreased with increasing age of the woman, prediction intervals were broad and extreme ages at menopause could not be predicted. **What Is Known Already:** A fixed interval is hypothesized to exist between ANM and age at loss of natural fertility. Therefore, if it is possible to predict ANM, one could identify women destined for early menopause and thus at higher risk for age-related subfertility. Of ORTs researched in the prediction of ANM, AMH is the most promising one. **Study Design, Study Size and Duration:** A long-term, extended follow-up study was conducted, results of the first follow-up round were previously published. Two hundred and sixty-five normo-ovulatory women (21–46 years) were included between 1992 and 2001, 49 women (18.5%) could not be reached in the current follow-up round. **Participants, Setting, Methods:** Two hundred and sixty-five healthy normo-ovulatory women were included, recruited in an Academic hospital. We measured baseline AMH, follicle-stimulating hormone and the antral follicle count (AFC). At follow-up (2009 and 2013), menopausal status was determined via questionnaires. Cox regression analysis calculated time to menopause (TTM) using age and ORT. A check of (non-) proportionality of the predictive effect of AMH was performed. A Weibull survival model was used in order to predict individual ANM. **Main Results and the Role of Chance:** In total, 155 women were available for analyses. Eighty-one women (37.5%) had become post-menopausal during follow-up. Univariable Cox regression analysis demonstrated age and ORTs to be significantly correlated with TTM. Multivariable Cox regression analysis, adjusting for baseline age and smoking; however, demonstrated AMH alone to be an independent predictor of TTM (Hazard Ratio 0.70, 95% Confidence Interval 0.56–0.86, P-value < 0.001). A (non-) proportionality analysis of AMH over time demonstrated AMH's predictive effect to decline over time. **Limitations, Reasons for Caution:** The observed predictive effect of AMH became less strong with increasing age of the woman. Individual AMH-based age at menopause predictions did not cover the full range of menopausal ages, but did reduce the variation around the predicted ANM from 20 to 10.1 years. **Wider Implications of the Findings:** Age-specific AMH levels are predictive for ANM. Unlike in our previous publication however, a declining AMH effect with increasing age was observed. This declining AMH effect is in line with recent long-term follow-up data published by others. Moreover, the accompanying predictive inaccuracy observed in individual age at menopause predictions based on AMH, makes this marker currently unsuitable for use in clinical practice.

Relevanz für die Praxis

In dieser rezenten Studie scheint besonders bei Frauen, die kurz vor der Menopause stehen, der prognostische Wert des AMH sehr infrage gestellt: Aufgrund der individuellen

Schwankungsbreite scheint hier eine Anwendung in der klinischen Praxis nur eingeschränkt oder nur unter besonderer Berücksichtigung der individuellen Serumwerte möglich.

● Ages at Menarche and Menopause and Reproductive Lifespan as Predictors of Exceptional Longevity in Women: the Women's Health Initiative.

Shadyab AH, et al. *Menopause* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: The aim of the present study was to investigate associations between reproductive factors and survival to age 90 years. **Methods:** This was a prospective study of postmenopausal women from the Women's Health Initiative recruited from 1993 to 1998 and followed until the last outcomes evaluation on August 29, 2014. Participants included 16,251 women born on or before August 29, 1924 for whom survival to age 90 during follow-up was ascertained. Women were classified as having survived to age 90 (exceptional longevity) or died before age 90. Multivariable logistic regression models were used to evaluate associations of ages at menarche and menopause (natural or surgical) and reproductive lifespan with longevity, adjusting for demographic, lifestyle, and reproductive characteristics. **Results:** Participants were on average aged 74.7 years (range, 69–81 y) at baseline. Of 16,251 women, 8,892 (55%) survived to age 90. Women aged at least 12 years at menarche had modestly increased odds of longevity (odds ratio [OR], 1.09; 95% CI, 1.00–1.19). There was a significant trend toward increased longevity for later age at menopause (natural or surgical; $P_{\text{trend}} = 0.01$), with ORs (95% CIs) of 1.19 (1.04–1.36) and 1.18 (1.02–1.36) for 50 to 54 and at least 55 compared with less than 40 years, respectively. Later age at natural menopause as a separate exposure was also significantly associated with increased longevity ($P_{\text{trend}} = 0.02$). Longer reproductive lifespan was significantly associated with increased longevity ($P_{\text{trend}} = 0.008$). The odds of longevity were 13% (OR 1.13; 95% CI, 1.03–1.25) higher in women with more than 40 compared with less than 33 reproductive years. **Conclusions:** Reproductive characteristics were associated with late-age survival in older women.

Relevanz für die Praxis

Die WHI-Studie ist Vielen ein Begriff; in dieser wurde von den Autoren analysiert, inwieweit sich eine längere reproduktive Lebensphase auf die Gesamtlebenszeit auswirkt: Interessanterweise scheinen eine späte Menopause und mehr als 40 reproduktive Lebensjahre tatsächlich mit einem längeren Leben assoziiert zu sein, während das Menarchenalter weniger Einfluss haben dürfte. Weniger als 33 reproduktive Jahre scheinen einen ungünstigen Einfluss auf das Lebensalter zu haben, so die Ergebnisse dieser Studie.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Frigo

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätstherapie

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: peter.frigo@meduniwien.ac.at



First to know

P. Stute

● Die ELITE-Studie ist da!

Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221–31.

Hintergrund

Auf zwei Studien ruhten nach der WHI alle Hoffnungen, dass sie das günstige Zeitfenster für eine Hormontherapie am Herzen bestätigen. Die erste heißt KEEPS [1], die 2014 publiziert wurde, die zweite ELITE („Early versus Late Intervention Trial with Estradiol“).

Zusammenfassung

ELITE ist eine placebokontrollierte RCT, in der 643 gesunde Frauen in der frühen (< 6 Jahre seit der Menopause) bzw. späten (≥ 10 Jahre seit der Menopause) Postmenopause während 5 Jahren entweder orales Östradiol (E2; 1 mg/Tag) oder Placebo erhielten. Frauen mit intaktem Uterus im Östrogenarm erhielten zusätzlich an 10 Tagen pro Zyklus 4 % Progesteronvaginagel (45 mg/Tag), Frauen im Placeboarm ein Placebogel. Primärer Endpunkt war die Intima-Media-Dicke der rechten A. carotis communis (CIMT), welche bei Baseline und dann alle 6 Monate gemessen wurde. Zu den sekundären Endpunkten zählte u. a. der Grad der koronaren Atherosklerose (Koronarplaques), gemessen per Herz-CT. Bei Baseline waren 2–4 % der Teilnehmerinnen Raucherinnen, der mittlere BMI lag bei 26–27 und 16–29 % nahmen Antihypertensiva. Die mittlere CIMT bei Baseline betrug bei Frauen in der frühen Postmenopause 0,75 mm und bei solchen in der späten Postmenopause 0,79 mm. Während des 5-jährigen Follow-ups nahm bei früh-postmenopausalen Frauen die CIMT im Östrogenarm (n = 125) signifikant geringer zu als im Placeboarm (n = 123; CIMT-Progression: E2-Arm 0,0044 mm/Jahr vs. Placeboarm 0,0078 mm/Jahr; p = 0,008), wohingegen die CIMT-Progression bei spät-postmenopausalen Frauen keinen Unterschied zwischen Östrogen- (n = 172) und Placeboarm (n = 176) aufwies (p = 0,29). Zudem war nach 5 Jahren die absolute CIMT bei Östrogenanwenderinnen in der frühen Postmenopause (0,77 mm) signifikant geringer als bei solchen in der späten Postmenopause (0,831 mm; p = 0,03 für Interaktion). Eine *Post-hoc*-Analyse zeigte keinen Unterschied für Frauen mit Östradiol alleine vs. Östradiol plus Progesteron bzw. für Frauen mit/ohne Antihypertensiva. Der Grad der Atherosklerose ergab dagegen keine Gruppenunterschiede. Hormon- und Placeboarm unterschieden sich nicht im Hinblick auf schwere unerwünschte Ereignisse wie Herzinfarkt, venöse Thromboembolien und Mammakarzinom. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine 5-jährige Behandlung mit Östradiol mit/ohne Progesteron einen Benefit für die Koronargefäße besitzt,

sofern die Therapie innerhalb von 6 Jahren nach der Menopause initiiert wird.

Kommentar

ELITE bestätigt die Ergebnisse tierexperimenteller Studien [2] sowie die von WHI [3] und DOPS [4], dass der Zeitpunkt der Hormoninitiation nach der Menopause entscheidend für das Herz ist. Während Frauen in der frühen Postmenopause profitieren, besitzen Östrogene bei Frauen in der späten Postmenopause einen neutralen koronaren Effekt. Lediglich KEEPS konnte das günstige Zeitfenster am Herzen, ebenfalls gemessen per CIMT, nicht bestätigen [1]. Einschränkung für ELITE und KEEPS gilt, dass beide Surrogatmarker als Endpunkt nutzen. Eine Verbesserung der CIMT-Progression bedeutet nicht automatisch eine Reduktion koronarer Ereignisse. Positiv ist, dass die Inzidenz kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse im Hormonarm auch nach 5 Jahren nicht höher als im Placeboarm war und dies auch bei Frauen, die bei Start einer oralen „Low-dose“-Östrogentherapie bereits Mitte 60 Jahre alt waren.

Literatur:

1. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 161: 249–60.
2. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14: 373–84.
3. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68.
4. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.

● Progesteron und Endometrium-sicherheit

Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas* 2016; 91: 25–35.

Hintergrund

Bei der Frage zur Endometriumprotektion mit Progesteron im Rahmen einer postmenopausalen Östrogentherapie gehen die Meinungen weit auseinander: Während für die einen die transdermale Applikation (trotz fehlender Datenlage) ausreicht, ist für die anderen jegliche Form der Progesteronapplikation ungenügend.

Zusammenfassung

In einem systematischen Review wurde der Frage nachgegangen, inwiefern eine Gestagengabe bei paralleler Östrogentherapie eine Endometriumprotektion gewährleistet. Es wurde dabei nach Gestagentyp und Kombinationsregime (sequenziell vs. kontinuierlich-kombiniert) unterschieden. 28 Studien wurden in das Review eingeschlossen. Hiervon berücksichtigten 3 Studien Progesteron als Kombinationspartner: die

PEPI-Studie [1], die E3N-Studie [2] und die EPIC-Studie [3]. Die Autoren kommen u. a. zu dem Schluss: „[M]icronized progesterone increases the risk of endometrial cancer regardless of regimen“.

Kommentar

Trotz ihres Designs hat die Studie zahlreiche Schwächen: (1) Es wurden nur 3 Studien berücksichtigt, obwohl ein kürzlich publiziertes systematisches Review zur gleichen Fragestellung 40 Studien identifiziert hat [4], (2) es wurde nicht hinsichtlich Applikationsdauer und -typ (oral, vaginal, transdermal) differenziert und (3) die eingeschlossenen Studien wurden nicht kritisch beleuchtet.

Die randomisierte, placebokontrollierte PEPI-Studie hat die Äquipotenz von oralem Progesteron (200 mg/Tag sequenziell an 12 Tagen pro Zyklus) hinsichtlich Endometriumschutz bei einer oralen, standarddosierten Östrogentherapie im Vergleich zur sequenziellen bzw. kontinuierlichen MPA-Gabe per regelmäßiger Endometriumbiopsie über 3 Jahre gezeigt [1].

Die E3N-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie, bei der die Teilnehmerinnen per postalischem Fragebogen alle 2–3 Jahre u. a. zur HRT befragt wurden. Es wurden keine Angaben zu Dosis und Anwendungstagen pro Zyklus gemacht. Die Histologie der diagnostizierten Endometriumkarzinome (n = 301) lag nicht vor. Eine 5-jährige Progesterongabe wurde nicht mit einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko in Verbindung gebracht (HR 1,39; 95%-CI 0,99–1,97) [2].

Die EPIC-Studie ist ebenfalls eine prospektive Kohortenstudie, in der allerdings nur bei Baseline u. a. die Anwendung einer HRT erfasst wurde und unklar bleibt, ob und welche HRT die Teilnehmerinnen in den darauffolgenden Jahren einsetzten [3]. Aufgrund der gesamthaften Datenlage ist daher davon auszugehen, dass orales Progesteron als Kombinationspartner bei paralleler Östrogentherapie bis zu 5 Jahren als endometriumsicher einzustufen ist [4].

Die Schlussfolgerung der Autoren ist daher nicht haltbar.

Literatur:

1. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1996; 275: 370–5.
2. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. Am J Epidemiol 2014; 180: 508–17.
3. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol 2010; 172: 1394–403.
4. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. Climacteric 2016; 19: 316–28.

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



Neu! MIKRONÄHRSTOFFE Speziell für den Nährstoffbedarf von Frauen!



MenoGynial

- hormonelle Balance & Schlaf
- klimakterische Beschwerden
- Psyche & Nervenfunktion



VitaGynial

- fördert die Serotonin-Synthese
- Neurotransmitter in Balance
- Leistungsfähigkeit



OsteoGynial

- für Knorpel & Knochen
- Säure-Basen-Haushalt
- elastisches Bindegewebe



GYNIAL
www.gynial.com

ERHÄLTlich
IN IHRER APOTHEKE.
MEHR INFOS AUF
www.gynial.com

Tipps & Tricks im Gyn-Ultraschall

„Fluid is your friend“ – die Ultraschallgesetze des Prof. Goldstein

C. Brezinka

In einer Zeit, in der es wieder allgemein üblich geworden ist, über die Amerikaner den Kopf zu schütteln, muss man auch einmal auf die Dinge hinweisen, die sie sympathisch und nachahmenswert machen: Dazu gehört die Fähigkeit, komplexe Dinge einfach zu erklären und es dem Lernenden mit einfachen Merksätzen und den unvermeidlichen Scores leichter zu machen. Prof. Steve Goldstein aus New York ist der Doyen des gynäkologischen Ultraschalls in Nordamerika. Er hat nicht nur eine Anzahl Ultraschall-Katheter entworfen, die mit seinem Namen verbunden sind. Er hat auch „laws of ultrasound“ festgelegt – und jeder sollte „Goldstein's first law of ultrasound“ kennen: „*air is your enemy – fluid is your friend*“.

Dass Flüssigkeit im Ultraschall eine große Hilfe sein kann, merken wir spätestens, wenn wir versuchen, einen gynäkologischen Schall von abdominal mit leerer Blase der Patientin durchzuführen. Bei gefüllter Blase ist diese (in den meisten Fällen) ein ideales Fenster für Uterus und Adnexe. Aber auch im Vaginalschall ist Flüssigkeit ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, durch sie werden wir auf vieles erst aufmerksam, was wir sonst gar nicht bemerken würden [1].

Flüssigkeit im Endometrium ist über einige Stunden und Tage während der Menstruation physiologisch, außerhalb der Menstruation sollte sie auf jeden Fall dazu führen, dass die die Flüssigkeit umgebenden Strukturen genauer angeschaut werden. Wie Prof. Goldstein schon vor über 20 Jahren zu Flüssigkeitsansammlungen im postmenopausalen Endometrium aufforderte: „*look at the doughnut rather than the hole!*“ [2].

In Abbildung 1 weist uns ein dünner Flüssigkeitsstreifen im Cavum uteri darauf hin, dass im Uterus praktisch kein erkenn-



Abbildung 1: Serometra bei Asherman-Syndrom nach manueller Plazentalösung und dreimaliger Abrasio nach der letzten Entbindung. Dank der Flüssigkeit kann man erkennen, dass praktisch keine Endometrium-Schleimhaut aufgebaut ist.

bares Endometrium vorhanden ist – ein Asherman-Syndrom nach manueller Plazentalösung und mehrmaliger Abrasio in den Tagen und Wochen nach der letzten Schwangerschaft. Mit „Serometra“ wird jede Flüssigkeit im Cavum uteri bezeichnet,

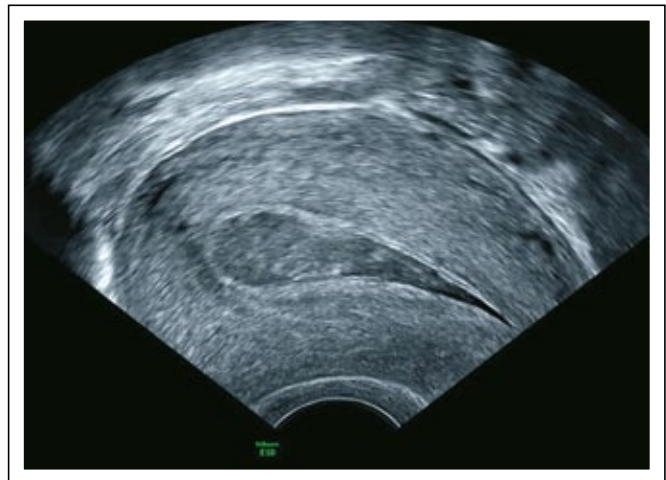


Abbildung 2: Serometra unter IVF-Stimulation: Nach Fehldosierung bildete sich eine Ansammlung eher echodenser Flüssigkeit im Cavum uteri, sodass der Zyklus abgebrochen werden musste.



Abbildung 3: Selber Fall wie Abbildung 2 mit 3D-Ultraschall: Zwischen einem dünnen, echodensen Randsaum aus Endometrium hat sich eine Ansammlung von Flüssigkeit mit länglichen, echodensen Strukturen gebildet. Der Stimulationszyklus wurde abgebrochen.

mit der Bezeichnung „Haematometra“ gibt der Befunder zu verstehen, dass er die Flüssigkeit für Blut hält [3]. Menstruationsblut ist aber nur zum Teil Blut – das „menstrual effluvi-um“ ist in der Masse „kaputtes“ Endometrium – autolysierter Bestandteil des Stratum spongiosum und Stratum compactum –, welches sich zur Aufnahme einer Blastozyste vorbereitet hatte. Bei Stimulationsbehandlungen im Rahmen von IVF kann es vorkommen, dass der Aufbau eines soliden Endometriums nicht gelingt und eine das Cavum uteri ausfüllende Zone mit flüssigem Detritus entsteht (Abb. 2). In so einem Fall leistet der 3D-Schall nützliche Dienste (Abb. 3): Er hilft bei der Entscheidung, ob es besser ist, den Stimulationszyklus abbrechen oder doch noch zu hoffen, die überschießende Flüssigkeit könnte resorbiert werden und sich ein vielversprechendes Endometrium aufbauen.

Eine Flüssigkeitsansammlung im Cavum uteri sollte man immer als „spontane HyCoSy“ betrachten, eine diagnostische Hilfestellung der Natur. Da die Natur uns nicht so oft so einen Gefallen tut, ist es seit über 30 Jahren üblich, meist mit steriler Kochsalzlösung, aber auch mit eigens entwickelten Gelen eine Kontrastmitteldarstellung des Cavum uteri durchzuführen (Abb. 4) [4].

Bei prä- oder postmenstruellem Spotting, bei Kinderwunsch, in jedem Fall, in dem man sich nicht sicher ist, was im Endometrium einer Patientin los ist, kann mittels einer in wenigen Minuten durchgeführten Kontrastdarstellung eine genauere Diagnostik erreicht werden: z. B. wenn nach einem Spontanabortion noch Gewebereste im Uterus verblieben sind (Abb. 5).

Mithilfe des Farbdopplers lässt sich bei entsprechender Geduld und den richtigen Presets zeigen, ob eine Struktur, wie in Abbildung 5 gezeigt, vaskularisiert ist. Mit dem 3D-Ultraschall lässt sich die Lage im Uterus näher bestimmen, was bei einer allfälligen hysteroskopischen Entfernung auch hilfreich sein kann (Abb. 6) [5].

So gut echodense Kontrastmittel bei der Darstellung der Tubenabgänge und -verläufe auch sein mögen, bei der Darstellung von Schleimhautstrukturen im Cavum uteri ist ihnen das billige NaCl überlegen, wie sich in Abbildung 7 zeigt:

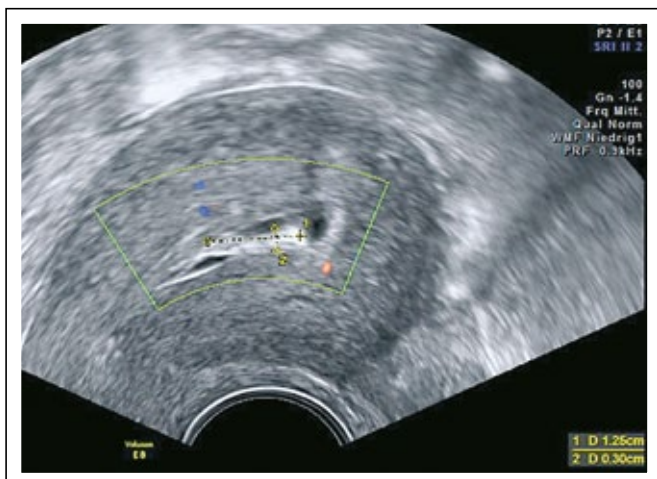


Abbildung 5: 6 Wochen nach Spontanabortion und medikamentöser Behandlung zeigt sich eine 12 mm lange, echodense, nichtvaskularisierte Struktur bei einer HyCoSy mit NaCl.

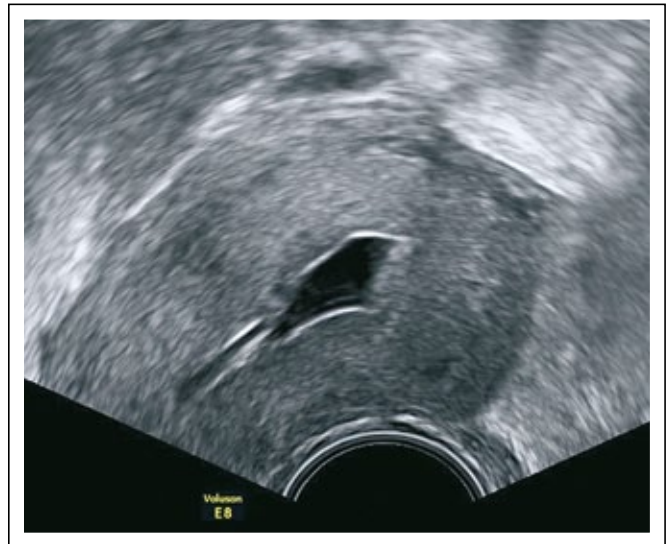


Abbildung 4: HyCoSy, die iatrogene Serometra: Links im Bild ist deutlich der Katheter sichtbar, mit dem das echoarme NaCl ins Cavum uteri eingebracht wird.

Das echodense Sonovue® „verschluckt“ den Kontrast, den der Abortusrest zuvor noch gemacht hat.

Mit der Zunahme der Kaiserschnitte kommt auch unweigerlich das Problem der Sectionarben auf uns zu. Es wird zunehmend selbstverständlich, die Lokalisation und Tiefe von Narben früherer Sectiones am nichtschwangeren Uterus festzustellen, um dann bei erneuter Schwangerschaft diese Zone genau im Auge zu behalten. Wenn sich nicht gerade zufällig eine spontane Serometra gebildet hat, so ist es erneut die Kontrastmitteldarstellung mit NaCl, die ein Bild über Tiefe und Ausdehnung der Sectionarbe geben kann (Abb. 8, 9). Das Thema Sectionarben im Ultraschall ist in einer der letzten Ausgaben dieses Journals ausführlich behandelt worden [6].

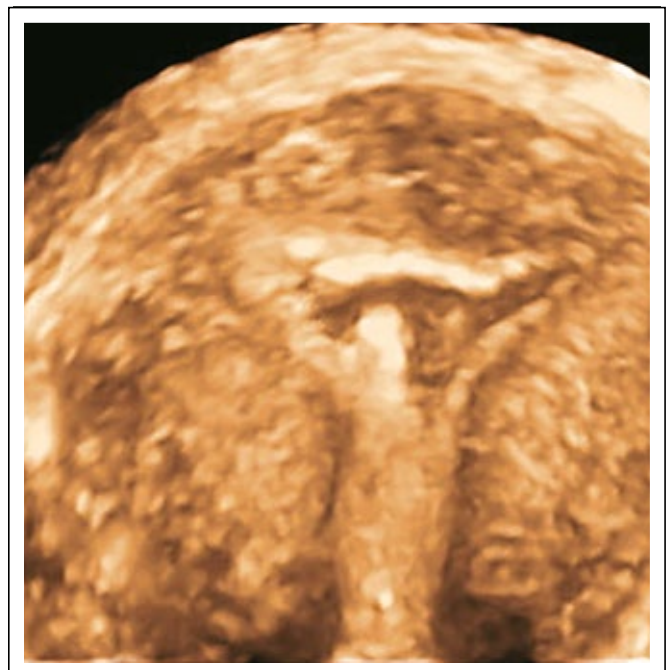


Abbildung 6: Selbe Einstellung wie Abbildung 5 – mit aktivierter 3D-Option. Vom Aspekt her könnte man dieses Bild auch mit einem liegenden IUD verwechseln.



Abbildung 7: Selber Fall und selbe Einstellung wie Abbildungen 5 und 6: Mit echodensem Kontrastmittel wie z. B. Sonovue® kann man Schleimhautpolypen deutlich weniger gut darstellen als mit NaCl.

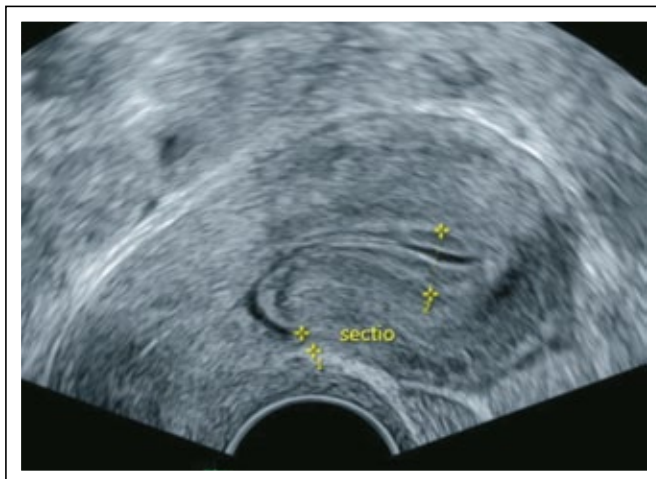


Abbildung 8: Markante Sectionnarbe am nichtschwangeren Uterus am 10. Zyklustag, Darstellung mit NaCl. Die residuale myometriale Dicke (RMT) beträgt 3 mm.

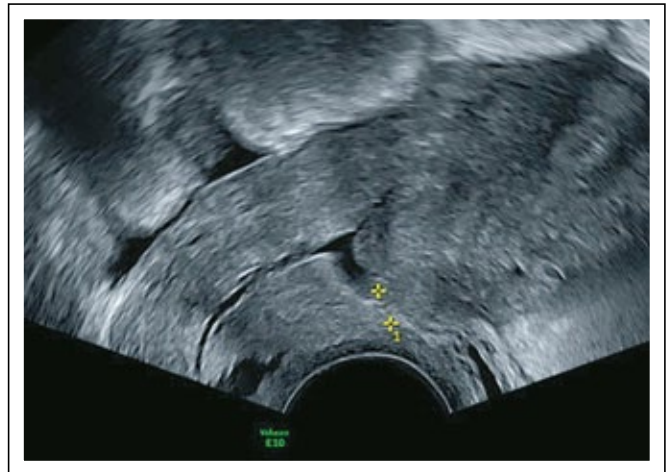


Abbildung 9: Sectionnarbe mit NaCl als Kontrastmittel. Die residuale myometriale Dicke beträgt 5 mm.

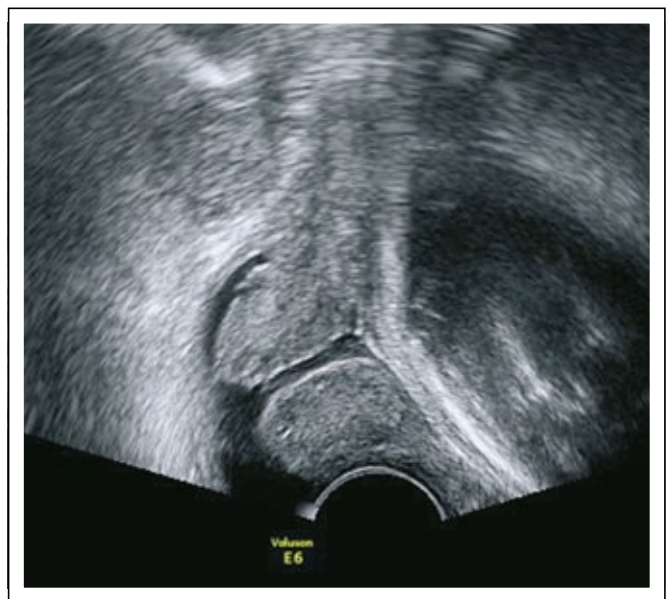


Abbildung 10: „Fluid is your friend“ – auch beim geburtshilflichen Ultraschall. Bei einem vorzeitigen Blasensprung in der 36. SSW zeigt sich die Zervix mit 15 mm Länge, noch formiert und erhalten. Das Fruchtwasser geht vom Zervikalkanal in den Fornix vaginae über und macht ein einprägsames Bild.

Zum Abschluss sei das Motto „fluid is your friend“ noch im geburtshilflichen Schall erwähnt. Ein einziger Vaginalschall kann teure biochemische Tests auf vorzeitigen Blasensprung ersetzen, wenn sich der Lauf des Fruchtwassers über die Zervix in die Scheide so gut darstellen lässt wie in Abbildung 10. Man beherrscht den gynäkologischen und geburtshilflichen

Ultraschall nicht durch das Auswendiglernen bestimmter Bilder und Pathologien, zumal diese im wirklichen Leben bei der wirklichen Patientin immer anders aussehen als in den Lehrbüchern, Vorträgen und Artikeln. Man beherrscht ihn, indem man lernt, Muster zu erkennen – „pattern recognition“ –, und dabei kann Flüssigkeit eine große Hilfe sein.

Literatur:

1. Benacerraf BR, Abuhamad AZ, Bromley B, et al. Consider ultrasound first for imaging the female pelvis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 450–5.
2. Goldstein SR. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 738–40.
3. Brezinka C. Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall: Das prämenstruelle und das menstruelle Endometrium. *J Gynäkol Endokrinol* 2013; 23 (3): 24–5.
4. Testa AC, Ferrandina G, Fruscella E, et al. The use of contrasted transvaginal sonography in the diagnosis of gynecologic diseases: a preliminary study. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1267–78.
5. Lo MG, Capobianco G, Piva I, et al. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy): let's make the point! *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 19–30.
6. Brezinka C. Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall: Die Sectionnarbe am nichtschwangeren Uterus und in der Frühschwangerschaft. *J Gynäkol Endokrinol* 2014; 24 (2): 22–4.

Korrespondenzadresse:

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

Die Mädchensprechstunde

Zyklusstörungen und PMS – häufig schon ab der Pubertät

D. M. Gruber

Die hormonellen Umstellungen, die mit der weiblichen Pubertät beginnen, sind Voraussetzung für das Funktionieren der Eierstöcke und in weiterer Konsequenz für die erfolgreiche Weitergabe des Lebens während der nächsten 3 Jahrzehnte. Damit die Neuausrichtung des jungen hormonellen Systems erfolgen kann, sind Geduld, Zeit, Ruhe und eine gehörige Portion Toleranz der Umgebung erforderlich. Besonders die Lebensführung mit entsprechend gesunden Nahrungsmitteln ist essenziell, damit das Mädchen möglichst gesund diese Jahre durchmacht. Zentraler Taktgeber dieses fein regulierten Systems ist der Hypothalamus mit den nachgeordneten Ebenen **Hypophyse, Ovar und Nebenniere** sowie **periphere Erfolgsorgane**.

Der weibliche Zyklus folgt einem komplexen System von hormonellen Regelkreisen, die aufeinander abgestimmt sind. Diese Abstimmung muss erst „erlernt“ werden. Der Hypothalamus regelt mittels Dopamin und Gonadotropin-Releasing-Hormonen (GnRH) über die Hypophyse sowohl die Prolaktin- als auch die Gonadotropinausschüttung (luteotropes Hormon [LH], follikelstimulierendes Hormon [FSH]). Die Gonadotropine bewirken über Östrogen am Ovar den Follikelaufbau und die Gelbkörperbildung nach erfolgter Ovulation. Östrogen- und Progesteron-vermittelt wird am Endometrium dessen Auf- und Umbau bewirkt. Prolaktin ist für die Ovulation von Bedeutung, stimuliert unter anderem die Brustdrüse und ist eine der Voraussetzungen für den Beginn der Laktation. Gerade in den ersten Monaten und Jahren nach der Menarche ist es sehr häufig, dass sich die Regelmäßigkeit der Blutung nur zögerlich einstellt. Begleitet ist die Zeit oftmals von prämenstruellen Beschwerden und von unangenehmen Veränderungen an Haut und Haar. Auch die Psyche „leidet“ und der Blick auf die Welt wird auf den Kopf gestellt.

Zyklusstörungen in der Pubertät liegt oft eine Dysbalance des hormonellen Gleichgewichts, das sich erst finden muss, zugrunde. Anfänglich dominieren das Fehlen des Progesterons und ein relativer Androgenüberschuss. In wenigen Fällen kann die anatomisch-funktionelle Fehlfunktion endokriner Drüsen ein Problem darstellen. Häufig hingegen findet man als Ursache für die hormonelle Dysbalance eine übermäßige Belastung durch körperlichen oder psychischen Stress, vermehrte oder auch verminderte körperliche Betätigung und falsche Essgewohnheiten – sowohl ein Zuviel als auch ein Zuwenig. Das Körpergewicht ist nämlich zu diesem Zeitpunkt ein sensibles Maß für die Etablierung der neuen hormonellen Ausrichtung. Selten ist die Wechselwirkung mit Arzneimitteln ursächlich daran beteiligt. Auch die Schilddrüse „macht eine Pubertät durch“ und adaptiert zu dieser Zeit die Schilddrüsenhormon-Produktion an die zukünftigen körperlichen Anforderungen. Es ist immer wieder zu beobachten, dass sich Hy-

pothyreosen während dieser Zeit erstmanifestieren. Das ist auch der Grund, weshalb man in der Pubertät die Schilddrüse ebenfalls bei der Diagnostik berücksichtigen soll.

Zyklusunregelmäßigkeiten sind die klinischen Folgen der meist bestehenden Anovulation und des damit verbundenen Progesterondefizites. Dies ist ein Zustand, der sich innerhalb der nachfolgenden Monate meist von selbst reguliert und somit ein selbstlimitierendes Problem ist. Will sich die Regelmäßigkeit der Blutung aber nicht einstellen (bis zu 3 Jahre kann gewartet werden), sollte man nachforschen.

Die klinischen Symptome eines PMS in der Pubertät äußern sich bei jungen Mädchen oftmals in unspezifischen Unterbauchbeschwerden, begleitet von Ausfluss, Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen bis zu kurzen Ohnmachtsanfällen. Auch kann es zu neurologischen Beschwerden wie Stimmungsschwankungen und Kopfschmerzen bis zu migränearartigen Schmerzen kommen. Das beunruhigt sowohl das betroffene Mädchen als auch die Mutter sehr und sollte mit einem Facharzt besprochen werden.

Da der weibliche Zyklus einen sehr sensiblen Regelkreis darstellt, kann sich das Symptom „Zyklusstörung“ sehr vielfältig zeigen: Veränderungen in Häufigkeit, Dauer oder Intensität der Monatsblutung, eine schmerzhaft Menstruation sowie abweichende Hormonwerte (Hyper-/Hypogonadotropinämie und/oder Hyper-/Hypoöstrognämie), erhöhte Androgenwerte und ein Prolaktinanstieg sind möglich.

Um die Ursachen zu erkennen, sind das Zuhören und das Befragen des jungen Mädchens am wichtigsten. Ergänzend dazu ist es hilfreich, den Zykluskalender (wenn ein Zyklus vorhanden ist; aktueller: App am Smartphone) anzusehen und gegebenenfalls eine Hormonspiegelmessung zu veranlassen. Um seltene – aber doch immer wieder zu diagnostizierende – anatomische Aberrationen nicht zu übersehen, wäre eine vorsichtige gynäkologische Untersuchung inklusive abdominaler Ultraschalluntersuchung vorzunehmen. Meistens lässt sich schon bei der Anamnese erkennen, wo die mögliche Ursache liegen könnte.

Den wichtigsten therapeutischen Rat, den man einem pubertierenden/adoleszenten Mädchen, welches von den einen oder anderen hormonellen Unannehmlichkeiten belastet wird, geben kann, ist der: **Abzuwarten** und mit einer medikamentösen Therapie möglichst lange zu warten. Gegen die lästigen dermatologischen Begleiterscheinungen der Pubertät gibt es viele lokale Möglichkeiten, die schon allein aus psychologischen Gründen ausgeschöpft werden sollten.

Therapeutisch werden und wurden oft orale Kontrazeptiva eingesetzt, auch wenn nicht die Notwendigkeit zur hormonellen Kontrazeption in der doch oft sehr jungen Altersgruppe gegeben ist. Hierbei sollte man besondere Vorsicht walten lassen, um nicht voreilig das Ausreifen des Hormonsystems zu irritieren oder oft ganz zu unterbrechen („Freezing der Hormonachsen“). Die Zyklusstörung oder sogar Amenorrhö der Pubertät, die mit der Pille scheinbar „geheilt“ wird, tritt nach Jahren der Pilleneinnahme wieder als Post-Pillen-Amenorrhö auf und ist dann nur schwer zu „kurieren“.

Es mehren sich die Anfragen jener Mädchen und Frauen, die eine Hormongabe ablehnen, und solcher, bei denen sie ohnehin kontraindiziert ist. Hier kommen dann pflanzliche Präparate wie Extrakte aus *Vitex agnus castus*, Isoflavone, Omega-3-Fettsäuren, Yamswurzelextrakt und viele weitere verwandte Substanzen aus dem Reich der Natur zum Einsatz. Die potenziellen Nebenwirkungen von pflanzlichen Präparaten sind harmlos und wenn, dann meist im „allergischen Bereich“ anzusiedeln. Um die oft vorhandene Hyperöstrogenämie zu „antagonisieren“, kann auch an eine Progesterongabe zu diesem Zeitpunkt gedacht werden.

Pflanzliche Therapieoptionen haben in der Gynäkologischen Sprechstunde längst ihren Platz erobert und das Wissen darüber wird auch von unseren Patientinnen eingefordert.

Auch Lebensstilmodifikationen/Anpassungen sind ein wichtiger Faktor. Dazu gehören die Beachtung eines chronobiolo-

gischen Lebensstils (genügend Schlaf), die Zufuhr von gesunden Nahrungsmitteln für Geist und Körper und ausreichende körperliche Betätigung.

Dort, wo eine medikamentöse Therapie notwendig erscheint, soll man sie einsetzen. Doch solange ein „**watchful waiting**“ möglich ist, gibt man dem jungen Körper die Chance, in Ruhe (und das kann bis zu 5 Jahre dauern) sein neues hormonelles Gleichgewicht mit einem geregelten Menstruationszyklus zu finden. Jede junge Frau, der dies gelingt, hat damit einen wichtigen Grundstein für ihre „endokrine“ Gesundheit der nächsten Jahre, wenn nicht sogar Jahrzehnte gelegt.

Korrespondenzadressen:

*Univ.-Prof. Dr. med. Doris Maria Gruber
Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: doris.gruber@meduniwien.ac.at
www.frauenaerztin-gruber.at*

*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 VII – Natürliche Familienplanung (NFP)

A. Tramontana

● Definition

Natürliche Familienplanung (NFP) ist die „Vermeidung einer Konzeption durch entsprechendes (Sexual-)Verhalten und Beobachtung der natürlicherweise in Erscheinung tretenden Symptome der fruchtbaren und unfruchtbaren Phasen des weiblichen Zyklus“ [1].

● Der normale Menstruationszyklus

Der Menstruationszyklus (28–35 Tage) wird in zwei Phasen eingeteilt: die Follikelphase (14–21 Tage) und die Lutealphase (14 Tage) [2, 3].

Der Zyklus beginnt mit der frühen Follikelphase am ersten Tag der Menstruation. Zu dieser Zeit (3.–5. Zyklustag) sind die Ovarien nur wenig aktiv, die Serumspiegel von Östradiol (< 80 pg/ml) und Progesteron (nicht nachweisbar) sind sehr niedrig und wirken über den negativen Feedback-Mechanismus stimulierend auf die pulsatile GnRH-Freisetzung. Daher steigt das FSH (< 8 IE/l) langsam an, nimmt um 30 % an Konzentration zu und rekrutiert die nächste Kohorte an potenziellen Follikeln für den Zyklus [4, 5]. Gleichzeitig wird auch die Frequenz der LH-Ausschüttung (8 IE/l) langsam auf alle 90 Minuten gesteigert [6].

In der Mitte der Follikelphase produzieren die reifenden Follikel Östradiol und Inhibin B in den Granulosazellen und steigern die Serumspiegel mit weiterem Wachstum exponentiell. Dabei wird über die negative Rückkopplung das FSH erneut gebremst, sodass nur so viele Follikel wie nötig heranwachsen [7]. Zugleich wird aber die pulsatile GnRH-Freisetzung beschleunigt und diese steigert die LH-Ausschüttung auf eine nun stündliche Frequenz. Das Östradiol induziert außerdem die Endometriumproliferation und führt zum typischen Bild des trilaminären Endometriums, einer Zervixschleimzunahme sowie einer erhöhten Spinnbarkeit.

In der späten Follikelphase erreichen die Östradiolwerte (200–400 pg/ml) ihr Maximum und führen über eine plötzliche Umkehr des Feedback-Mechanismus zu einer 10-fach gesteigerten Ausschüttung von FSH (30–80 IE/l) und LH (50–200 IE/l) und zum LH-Peak [8]. Dieses neuroendokrine Phänomen ist bisher wenig verstanden, ein Zusammenspiel auf hypothalamischer Ebene zwischen dem so genannten Kisspeptin und seinem Rezeptor GPR54 und dem Anstieg von GnRH-Rezeptoren scheint dafür verantwortlich zu sein [9].

Mit der Ovulation beginnt die Lutealphase. Das hohe LH früh in der Lutealphase induziert in den Granulosaluteinzellen des

zurückbleibenden Corpus luteum die Produktion von Progesteron [10]. Es bewirkt die Endometriumtransformation, verändert den Zervixschleim, beeinflusst mehrere hypothalamische Kerngebiete, unter anderem die Temperaturregelung, und führt so zum Anstieg der Körpertemperatur.

Zur Mitte der Lutealphase steigt das Progesteron (> 8 IE/l) weiter an und reduziert die pulsatile LH-Ausschüttung (< 8 IE/l) wieder auf das Ausgangsniveau von einmal in 4 Stunden.

In der späten Lutealphase sinken, ohne Eintreten einer Schwangerschaft und bei Atresie des Corpus luteum, die Serumspiegel von Östradiol und Progesteron wieder auf ein Minimum ab. Das Endometrium kann nicht aufrechterhalten werden, so beginnt die Menstruation und ein neuer Zyklus.

● Die fertile Phase

Die fertile Phase einer Frau unterliegt generell den physiologischen Gegebenheiten des weiblichen Zyklus. Sie beginnt 5 Tage vor und endet 24 Stunden nach der Ovulation [11]. Darüber hinaus ist die Fertilität innerhalb dieses Zeitfensters von zusätzlichen Faktoren, wie dem Eizellüberleben (12–24 Stunden) und dem Spermienüberleben (3–5 Tage), abhängig [12]. Insgesamt ergibt das maximal 6 fertile Tage pro Zyklus [11].

Der exakte Zeitpunkt der Ovulation ist daher für die Identifikation der kritischen fertilen Phase essenziell. Die Ovulation folgt gewissen Zeitintervallen. Sie findet 24 Stunden nach dem Östradiolmaximum, 16 Stunden nach dem LH-Peak und 8 Stunden nach dem Progesteronanstieg statt und kann daher mittels Berechnung und Beobachtung nach den Methoden der NFP festgestellt werden.

● Methoden der natürlichen Familienplanung

Berechnung über die Zykluslänge: Die Kalender- oder Rhythmushmethode, Pearl-Index 9–40

In 95 % der normalen Menstruationszyklen (28 Tage) erfolgt die Ovulation innerhalb 4 Tage vor, in 30 % sogar zur exakten Mitte des Zyklus. Bei Zyklen mit variabler Länge (26–32 Tagen) konnten computerbasierte Berechnungen die fertile Phase für die Tage 8–19 festlegen [13].

Die Kalendermethode nach Knaus und Ogino ist eine der ältesten Methoden und basiert auf Wahrscheinlichkeitsrechnungen der fruchtbaren Tage unter bestimmten Methodenregeln [14]. Die Grundlage sind 6 dokumentierte Zyklen, die nicht

kürzer als 26 und nicht länger als 36 Tage sein dürfen [13]. Dann wird der Beginn der fertilen Phase berechnet, indem 18 Tage vom kürzesten Zyklus abgezogen werden (Beispiel: kürzester Zyklus 26 Tage: fertile Phase ab dem 8. Tag). Das Ende der fruchtbaren Zeit ergibt sich aus dem längsten Zyklus minus 11 Tage (Beispiel: längster Zyklus 32 Tage: fertile Phase endet am 21. Tag). In dieser festgelegten Zeit jedes Zyklus darf dann kein (ungeschützter) Geschlechtsverkehr stattfinden.

Von dieser Methode wird generell abgeraten [15]. Sie zählt außerdem laut WHO nicht zu den Methoden der NFP und wird auch nicht mehr empfohlen [1]. Eine moderne Variante der Kalendermethode, die „standard days method“ (SDM), wurde 2002 von der Georgetown University entwickelt und soll noch einfacher und effektiver sein. Die einzige Regel ist kein Geschlechtsverkehr zwischen Tag 8 und Tag 19. Bisherige Daten zeigen eine Schwangerschaftsrate von < 5 von 100 Frauen pro Jahr [16].

Beobachtung des Zervikalschleims: Die Billingsmethode, Pearl-Index 5–15

Die physiologische Beschaffenheit des Zervikalschleims während des Menstruationszyklus ist abhängig von Östradiol und Progesteron. In der Follikelphase vor der Ovulation ist Östradiol dafür verantwortlich, dass einer möglichen Schwangerschaft nichts im Wege steht. Also wird der Schleim für die Spermien leicht durchlässig verändert: dünn, klar, fadenziehend und spinnbar – die Spinnbarkeit wird erhöht, das „Farnkrautphänomen“ wird positiv. Periovulatorisch, zur Zeit des Östradiolgipfels, ist die Schleimsymptomatik für 3–4 Tage auf ihrem Höhepunkt und kennzeichnet die bevorstehende Ovulation [17]. Nach der Ovulation, in der Lutealphase, bewirkt Progesteron zum Schutz einer eventuell eingetretenen Schwangerschaft das genaue Gegenteil. Der Schleim wird zäh, klebrig, zieht keine Fäden und ist für Spermien undurchlässig.

Mit der Billings-Ovulationsmethode wird anhand des vaginalen Fluors und seiner Konsistenz die aktuelle Phase des Menstruationszyklus evaluiert und so die fruchtbaren und unfruchtbaren Tage identifiziert. Die Frau muss (mehrmals) täglich den Schleim beobachten und dokumentieren. Geschlechtsverkehr ist nicht erlaubt, bis der Schleim seine Charaktereigenschaften ändert und 4 Tage lang dick, trüb und zähflüssig geworden ist. Insgesamt führt diese Methode durchschnittlich zu 14–17 Tagen Abstinenz pro Zyklus. Die alleinige Anwendung dieser Methode ist zu unsicher und wird für die Industriestaaten nicht empfohlen, jedoch zur Geburtenkontrolle in Entwicklungsländern immer noch eingesetzt [1, 15]. Eine vereinfachte Version ist die „two-day method“ [18]. Es wird lediglich der jeweilige Tag und der Vortag beurteilt. Ist an beiden Tagen kein Schleim festgestellt worden, darf Geschlechtsverkehr stattfinden. Aus den fertilen Tagen ergeben sich, laut Studiendaten, im Durchschnitt dabei 13 abstinente Tage [19].

Beobachtung der Körpertemperatur: Die Temperaturmethode, Pearl-Index 0,8–3

Die basale Körpertemperatur unterliegt präzise gesteuerten Regelkreisen im Hypothalamus und folgt auch während des Zyklus einer gewissen hormonellen Rhythmik, einem bipha-

sischen Verlauf [20]. So wird sie durch thermogenetische Effekte des Progesterons 24–48 Stunden nach dem LH-Peak und kurz nach der Ovulation um 0,3° Celsius erhöht und bleibt für 10 Tage in der Lutealphase konstant.

Bei der Temperaturmethode wird immer zur gleichen Tageszeit, direkt nach dem Aufwachen, die Körpertemperatur gemessen. Die fruchtbaren Tage sind vorbei, wenn 3 Tage lang die Temperatur erhöht ist. Dann ist eine Schwangerschaft im restlichen Zyklus nicht mehr möglich und es kann Geschlechtsverkehr stattfinden. Die Methode ist bei mehr als einem halben Monat Abstinenz pro Zyklus absolut unpraktisch und mit < 1 % Anwenderinnen in Österreich sehr unbeliebt [21].

Der Temperaturcomputer (Bioself PLUS®, Cyclotest 2 Plus®, Ladycomp®), Pearl-Index 2

Der Temperaturcomputer beruht ebenfalls auf den zyklischen Veränderungen der Basaltemperatur und errechnet bei täglicher Messung den aktuellen Fruchtbarkeitsstatus anhand der retrospektiven Datenanalyse. Es gibt keine Studiendaten, die eine Effizienz bestätigen oder eine Überlegenheit gegenüber der klassischen Temperaturmethode zeigen [22–24]. Im Vergleich mit der Selbstbeobachtung werden zudem im Mittel mehr abstinente Tage durch die Computerberechnungen angezeigt [15].

Die Symptothermale Methode nach Rötzer, Pearl-Index 0,3

Die Symptothermale Methode nach Rötzer ist eine Kombination aus der Billingsmethode und der Temperaturmethode, daher auch als Rötzer-Billingsmethode bezeichnet, und funktioniert unabhängig von der Zykluslänge und auch bei unregelmäßigen Zyklen. Sie ist die zuverlässigste aller natürlichen Verhütungsmethoden, bestimmt ebenso Anfang als auch Ende der fertilen Tage und erreicht dabei durchschnittlich die niedrigste Anzahl an abstinenter Tagen (12–17 Tage). Allerdings ist sie auch die aufwendigste aller natürlichen Verhütungsmethoden; so müssen mehrmals täglich sowohl der Zervixschleim als auch die Temperatur kontrolliert werden. Durch das Östrogen in der Follikelphase wird bei der ersten Schleimsymptomatik der Beginn der fruchtbaren Zeit festgelegt und strenge Abstinenz eingehalten. Das Progesteron und der Temperaturanstieg in der Lutealphase signalisieren dann das Ende der fertilen Tage und die Abstinenz wird aufgehoben. Die Anwendung erfordert höchste Motivation und absolute Disziplin der Frau, genauso wie eine ausführliche Aufklärung und oft mehrere Beratungsgespräche in den ersten Anwendungszyklen durch den Arzt [1].

Technische Hilfsmittel zur Hormonmessung (Persona-System®), Pearl-Index 5–6

Alle diese Geräte ändern nichts an den Vor- und Nachteilen der Symptothermalen Methode, sie basieren auf dem gleichen Prinzip und wurden lediglich entwickelt, um die Durchführung zu vereinfachen. Also ist das Verständnis und das Erlernen der Methode grundsätzlich die Basis für die Anwendung, sodass die Verwendung bei ungeschulten Patientinnen zu hohen Versagerraten (6 %) führt [25].

Hormonmessgeräte bestimmen die Hormonspiegel von Östrogen- und LH-Metaboliten im Morgenurin und ermitteln über diese Hormonanalyse den Zeitpunkt der Ovulation. Der Computer kennzeichnet unmittelbar bei Östriol-Glukuronidanstieg im Urin das fertile Zeitfenster [26]. Über den LH-Peak im Urin 24–36 Stunden vor der Ovulation wird 4 Tage danach die unfruchtbare Phase angezeigt [27]. Die Voraussetzung ist auch bei diesem System ein regelmäßiger Zyklus zwischen 23 und 35 Tagen [15].

Coitus interruptus, Pearl-Index 4–18

Das Unterbrechen des Geschlechtsverkehrs für eine Ejakulation des Mannes außerhalb der Scheide ist eine sehr unzuverlässige Verhütungsmethode mit einer hohen Versagerquote und 18–28 % Schwangerschaftsrate [28]. Auch von dieser Methode ist in jedem Fall abzuraten, trotzdem ist „Aufpassen“ bei 5 % aller österreichischen Männer die erste Wahl [15, 21].

Für alle Methoden der NFP haben die Studienergebnisse gezeigt, dass die Sicherheit stark von der Anwendergenauigkeit abhängig ist und drastische Unterschiede zwischen korrekter und typischer Anwendung die sehr niedrige Wirksamkeit noch zusätzlich negativ beeinflussen [29]. Allerdings scheinen sich Frauen, die mittels NFP verhüten, dieser Tatsache wenig bewusst zu sein, denn 76 % aller Anwenderinnen schätzen die Wirksamkeit ihrer Verhütungsmethode als eher hoch ein [21]. Daher ist der Trend weg von den natürlichen Methoden als Kontrazeption jedenfalls zu begrüßen.

„Bei einigen Verhütungsmethoden gab es (im Vergleich 2015 und 2012) einen Rückgang in der Anwendung: Stark ausgeprägt war dieser bei den ‚natürlichen‘ Methoden (Selbstbeobachtung: 7,3 % zu 1,1 % und Tage zählen: 8,9 % zu 2,4 %)“ [21].

Literatur:

1. 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.
2. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, et al. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. Int J Fertil 1967; 12: 77–126.
3. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. J Clin Invest 1975; 55: 699–706.
4. Hall JE, Schoenfeld DA, Martin KA, et al. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 600–7.
5. Welt CK, Martin KA, Taylor AE, et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2645–52.
6. Filicori M, Santoro N, Merriam GR, et al. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 1136–44.
7. Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, et al. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 105–11.
8. Adams JM, Taylor AE, Schoenfeld DA, et al. The midcycle gonadotropin surge in normal women occurs in the face of an unchanging gonadotropin-releasing hormone pulse frequency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 858–64.
9. Smith JT, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. Reproduction 2006; 131: 623–30.
10. Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. Endocr Rev 2007; 28: 117–49.
11. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Post-ovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure. Hum Reprod 1998; 13: 394–7.
12. Freundl G, Sivin I, Batar I. State-of-the-art of non-hormonal methods of contraception: IV. Natural family planning. Eur J Contracept Reprod Health Care 2010; 15: 113–23.
13. Arevalo M, Sinai I, Jennings V. A fixed formula to define the fertile window of the menstrual cycle as the basis of a simple method of natural family planning. Contraception 1999; 60: 357–60.
14. Klaus H. Natural family planning: a review. Obstet Gynecol Surv 1982; 37: 128–50.
15. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg). Sichergehn. Verhütung für sie und ihn. BZgA, Köln, 2010.
16. Arevalo M, Jennings V, Sinai I. Efficacy of a new method of family planning: the Standard Days Method. Contraception 2002; 65: 333–8.
17. Allende ME, Cabezon C, Figueroa H, et al. Cervicovaginal fluid changes to detect ovulation accurately. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 71–5.
18. Sinai I, Jennings V, Arevalo M. The TwoDay Algorithm: a new algorithm to identify the fertile time of the menstrual cycle. Contraception 1999; 60: 65–70.
19. Arevalo M, Jennings V, Nikula M, et al. Efficacy of the new TwoDay Method of family planning. Fertil Steril 2004; 82: 885–92.
20. Marshall J. A field trial of the basal-body-temperature method of regulating births. Lancet 1968; 2: 8–10.
21. Österreichischer Verhütungsreport 2015. 1. Aufl. Gynmed Ambulatorium, Wien, 2015.
22. Fehring RJ, Raviele K, Schneider M. A comparison of the fertile phase as determined by the Clearplan Easy Fertility Monitor and self-assessment of cervical mucus. Contraception 2004; 69: 9–14.
23. Bonnar J, Freundl G, Kirkman R. Personal hormone monitoring for contraception. Br J Fam Plann 2000; 26: 178–9.
24. Guida M, Bramante S, Acunzo G, et al. [Diagnosis of fertility with a personal hormonal evaluation test]. Minerva Ginecol 2003; 55: 167–73.
25. Bonnar J, Flynn A, Freundl G, et al. Personal hormone monitoring for contraception. Br J Fam Plann 1999; 24: 128–34.
26. Adlercreutz H, Lehtinen T, Kairento AL. Prediction of ovulation by urinary estrogen assays. J Steroid Biochem 1980; 12: 395–401.
27. Baker TS, Jennison K, Kellie AE. A possible method for the detection of ovulation and the determination of the duration of the fertile period. J Steroid Biochem 1980; 12: 411–5.
28. Smoak ND, Scott-Sheldon LA, Johnson BT, et al. Sexual risk reduction interventions do not inadvertently increase the overall frequency of sexual behavior: a meta-analysis of 174 studies with 116,735 participants. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41: 374–84.
29. Guida M, Tommaselli GA, Pellicano M, et al. An overview on the effectiveness of natural family planning. Gynecol Endocrinol 1997; 11: 203–19.
30. Trussell J, Grummer-Strawn L. Contraceptive failure of the ovulation method of periodic abstinence. Fam Plann Perspect 1990; 22: 65–75.

Korrespondenzadresse:

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

Aktuelles

Transdermale Kontrazeption der neuen Generation

D. M. Gruber

Im Jahre 2003 wurde in Österreich das erste transdermale System zur hormonellen Verhütung auf den Markt gebracht. Seitdem sind 12 Jahre vergangen, bis eine Weiterentwicklung auf diesem Gebiet Marktreife erlangte. Das weiterentwickelte Verhütungspflaster zeichnet sich durch eine Dosisreduktion von Ethinylestradiol in Kombination mit dem Gestagen Gestoden (GSD) aus und hat ein rundes, kleines, transparentes und UV-Licht-beständiges Erscheinungsbild. Das Blutungsmuster sowie andere gynäkologisch relevante Aspekte entsprechen den bereits bekannten Daten und der bereinigte europäische Pearl-Index liegt bei 0,4. Das Nebenwirkungsprofil gleicht dem, was in anderen diesbezüglichen Studien bereits beschrieben wurde, mit dem Unterschied, dass EE-assoziierte Nebenwirkungen wie Mastalgie weniger häufig auftraten im Vergleich zum höher dosierten Erstpflaster.

In diesem Artikel sollen das seit Herbst 2015 am österreichischen Markt erhältliche, weiterentwickelte transdermale System zur Kontrazeption (Lisvy®) und einige der dafür durchgeführten Studien besprochen werden.

Die Fragestellung in der Weiterentwicklung war, ob auch ein niedrig dosiertes Pflaster in der Kombination mit dem Gestagen Gestoden für die Kontrazeption möglich wäre. Die Forschungsergebnisse resultierten dann darin, dass das Pflaster kleiner wurde, ein transparentes Erscheinungsbild bekam und die Matrixschicht so entwickelt wurde, dass die darin enthaltenen Substanzen trotzdem UV-Licht-beständig sind.

Die Studien, die zu allen klinischen Fragestellungen gemacht wurden, beschreiben in der Vergleichsgruppe sowohl die Ergebnisse durch Anwendung eines oralen hormonellen Kontrazeptivums als auch jene Ergebnisse des seit Jahren in Verwendung befindlichen Erstpflasters Evra®.

In einer großen, offenen Multicenter-Studie wurden die Verhütungssicherheit, das Blutungsmuster und die Zykluskontrolle des niedrig dosierten Pflasters mit 0,55 mg Ethinylestradiol (EE) und 2,1 mg Gestoden (GSD) untersucht. Die systemische Exposition hierbei ist mit der eines oralen Kontrazeptivums mit 0,02 mg EE und 0,06 mg GSD bei täglicher Einnahme vergleichbar [1].

Der Studienzeitraum war für 13 Zyklen anberaumt. Das Pflaster kam für 3 Wochen mit einer Woche Pause zur Anwendung, ebenso war es mit der oralen Gabe. Das primäre Endziel dieser Studie war das Auftreten einer unerwünschten Schwangerschaft mit Ermittlung des Pearl-Index. Weiters wurde das Auftreten unerwünschter Zwischenblutungen sowohl in 90-tägigen Zeitfenstern als auch über ein Jahr ermittelt. Innerhalb von 428.521 Tagen der Pflasteranwendung traten 14 Schwangerschaften auf, wobei 5 davon auf Non-Compliance zurückzuführen waren. Gemäß der Wahrscheinlichkeitsberechnung nach Kaplan-Meier lag die danach berechnete Verhütungssicherheit nach 364 Anwendungstagen bei 98,8 %, woraus sich in dieser Studie ein bereinigter Pearl-Index von 0,81 errechnete. Eine separate Kalkulation innerhalb der europäischen Population führte zu einem bereinigten Pearl-Index von 0,4. Die Anzahl jener Probandinnen, die Zwischenblutungen und Spottings dokumentierten, nahm im Laufe des Beobachtungszeitraumes ab. Im ersten Anwendungszyklus lag diese bei 11,4 % und reduzierte sich bis zum 12. Anwendungszyklus auf 6,8 %. Nahezu alle Anwenderinnen (Range: 90,8–97,6 %) berichteten über das Eintreten einer Abbruchblutung. Die Compliance der Probandinnen war sehr hoch und lag im Durchschnitt bei 97,9 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die von den Anwenderinnen angegeben wurden, waren Kopfschmerzen

(9,5 %) und lokale Reaktionen an der Applikationsstelle (8,5 %). Es wurden keine weiteren klinisch relevanten Nebenwirkungen berichtet. Aus den Studienergebnissen schlossen die Autoren, dass das neue transdermale kontrazeptive System hochwirksam vor einer unerwünschten Schwangerschaft schützt und Zyklusstabilität gewährleistet ist.

Für die Ermittlung der niedrigstmöglichen Dosis für ein neues transdermales System wurde auch eine Studie mit verschiedenen Hormondosierungen durchgeführt [2]. In dieser Phase-IIa-Studie wurden Daten von 3 unterschiedlichen Dosierungen erhoben. Dosis Nr. 1: 0,55 mg EE/2,1 mg GSD, Dosis Nr. 2: 0,35 mg EE/0,67 mg GSD und Dosis Nr. 3: 0,275 mg EE/1,05 mg GSD. Die Studienteilnehmerinnen wurden nach Body-Mass-Index aufgeteilt ($\leq/\geq$ BMI 30 kg/m²) und in die entsprechenden Dosierungsgruppen randomisiert. Um die ovarielle Aktivität zu beschreiben/messen, wurden ein transvaginaler Ultraschall (TVU), eine Serumöstradiol- und Progesteronbestimmung sowie eine FSH- und LH-Messung durchgeführt. Es wurden auch die Serumwerte für EE und GSD sowie für SHBG untersucht. Die Blutabnahmen und die vaginale Ultraschalluntersuchung erfolgten in den Zyklen 1–3 an bestimmten, im Studienprotokoll definierten Tagen und wurden auch entsprechend ausgewertet.

In der Gruppe mit Dosis Nr. 1 konnten keine Ovulationen festgestellt werden im Unterschied zu den beiden Gruppen mit der reduzierten Dosis der Gruppe 2 (12 %) und Gruppe 3 (20 %). Bei einer Follikelgröße von ≤ 13 mm wurde von einer effektiven Ovulationssuppression ausgegangen. In Zyklus 2 und 3 wurde eine Endometriumdicke von 4–7 mm in allen Behandlungsgruppen gemessen. Die FSH-Suppression erfolgte bis zu Werten von 1,63 U/l in der Gruppe mit Dosis 1 und lag bei den ande-

ren Gruppen weit darüber (bis 4,5 U/l). Ähnlich verhielt sich die LH-Wert-Suppression bis zu 1,48 U/l, wobei es zu einem allmählichen Anstieg auf 6,64 U/l bis zum 28. Zyklustag kam. Bis auf eine Anwenderin war bei allen eine Progesteron-Suppression (< 5 nmol/l) zu messen. Die Östradiolwerte lagen bei allen Teilnehmerinnen der Gruppe 1 unter 0,1 nmol/l, während bei den anderen Studienteilnehmerinnen Werte über 0,1 nmol/l Östradiol gemessen wurden.

Aus den pharmakokinetischen Messungen in Zusammenschau mit dem Körpergewicht konnte eindeutig festgestellt werden, dass die Ausscheidung von EE in einem direkten Zusammenhang mit dem Körpergewicht stand. Hinsichtlich der Empfehlung kontrazeptive Sicherheit und Körpergewicht sind die Autoren vorsichtig, denn nachdem die Gruppe der Teilnehmerinnen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² deutlich kleiner war, lässt sich daraus keine eindeutige Empfehlung ableiten. Das zentrale Ergebnis dieser Studien war, dass die am besten wirksame Dosis bei einem transdermalen kontrazeptiven Pflaster bei 0,55 mg Ethinylestradiol und 2,10 mg Gestoden liegt. Die zuvor bereits im Jahre 2003/2004 stattgefundenene Dosisfindungsstudie in einer kleineren Gruppe an freiwilligen Probandinnen mit einer Dosierung von 0,9 mg EE und 1,9 mg GSD zeigte auch deutlich, dass sich die Reduzierung des Gestagenanteils (trotz geringer Steigerung der EE-Dosis) nachteilig auf eine effiziente Ovulationssuppression auswirkt [3]. Die Autoren schlossen aus diesem Ergebnis, dass die optimale Wirksamkeit für ein transdermales kontrazeptives System in einer Dosierung von 0,55 mg Ethinylestradiol und 2,10 mg Gestoden liegen würde.

In einer weiteren, groß angelegten, randomisierten, offenen Multicenter-Studie, in die auch österreichische Daten einfließen konnten, wurden die Zyklusstabilität und das Blutungsmuster im Vergleich zum Erstpräparat Evra® untersucht [4].

Diese über 13 Zyklen durchgeführte Studie schloss Frauen mit Kontrazeptionswunsch im Alter von 18–35 Jahren ein. Studienteilnehmerinnen waren sowohl Frauen, die noch nie eine hormonelle Kontrazeption verwendet hatten, als auch solche, die zu Studienbeginn

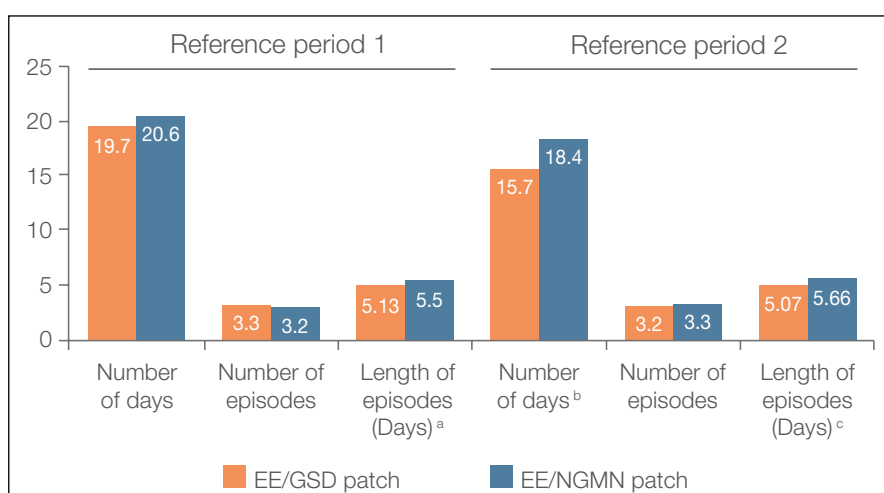


Abbildung 1: Anzahl der Blutungstage, Anzahl der Blutungsepisoden und Länge der Blutungsepisoden in den beiden Studienpopulationen. EE: Ethinylestradiol; GSD: Gestoden; NGMN: Norelgestromin. Referenzperiode 1/2 = 90 Tage. ^ap < 0,05; ^bp < 0,0001; ^cp = 0,0001. Nach Daten aus [4].

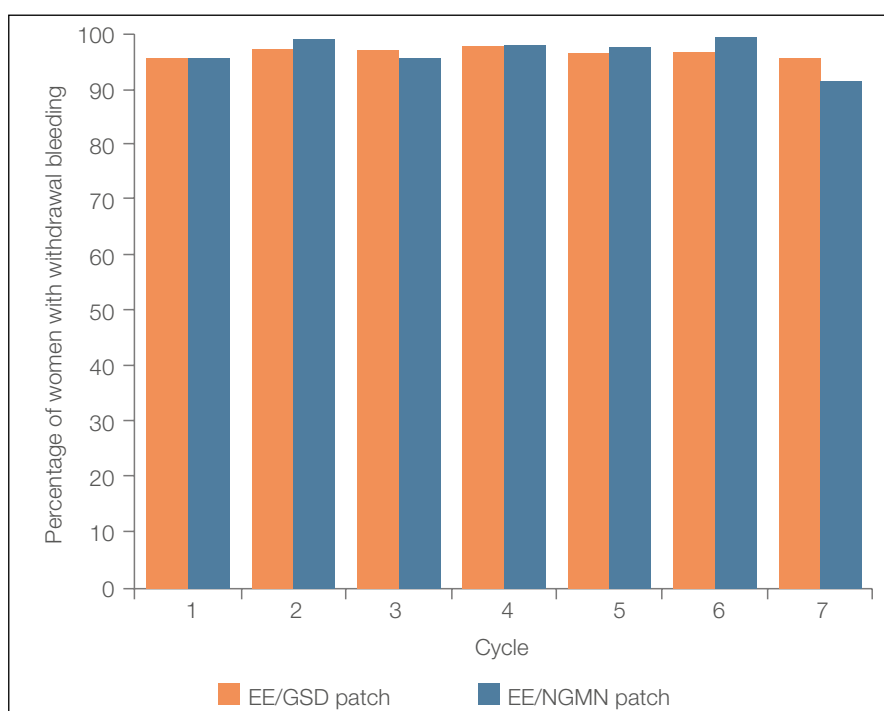


Abbildung 2: Prozentanzahl der Abbruchblutungen der Pflasteranwenderinnen in den beiden Vergleichsgruppen. EE: Ethinylestradiol; GSD: Gestoden; NGMN: Norelgestromin. Mod. nach [4].

von einem anderen hormonellen Kontrazeptivum auf das Pflaster umgestellt wurden. Der Body-Mass-Index wurde mit 30 kg/m² limitiert. Mittels interaktiven Sprachsystems (IVR) wurde in zwei Parallelgruppen randomisiert, die entweder das zu untersuchende Pflaster mit 0,55 mg EE/2,10 mg GSD oder das Pflaster mit 0,6 mg EE/6,0 mg Norelgestromin (NGMN, Evra®) enthielten.

In der Auswertung wurde ein besonderer Fokus auf das Blutungsmuster und die Zyklusstabilität gelegt. In Referenzperiode 1 war das Blutungsmus-

ter in allen Gruppen gleich, wobei sich in Referenzperiode 2 das Blutungsmuster und das Auftreten von Zwischenblutungen zu Gunsten des Studienpflasters verbesserten (Abb. 1). Beide Studienpopulationen zeigten eine ähnlich hohe Frequenz an Abbruchblutungen (p < 0,01) (Abb. 2). Diese Studie zeigte eine vergleichbar gute Zyklusstabilität, wie sie auch beim bekannten, schon seit Jahren in Anwendung befindlichen transdermalen Verhütungssystem vorkommt. Der bemerkenswerte Unterschied lag allerdings darin, dass eine gute Zyklusstabilität und auch das Eintreten einer

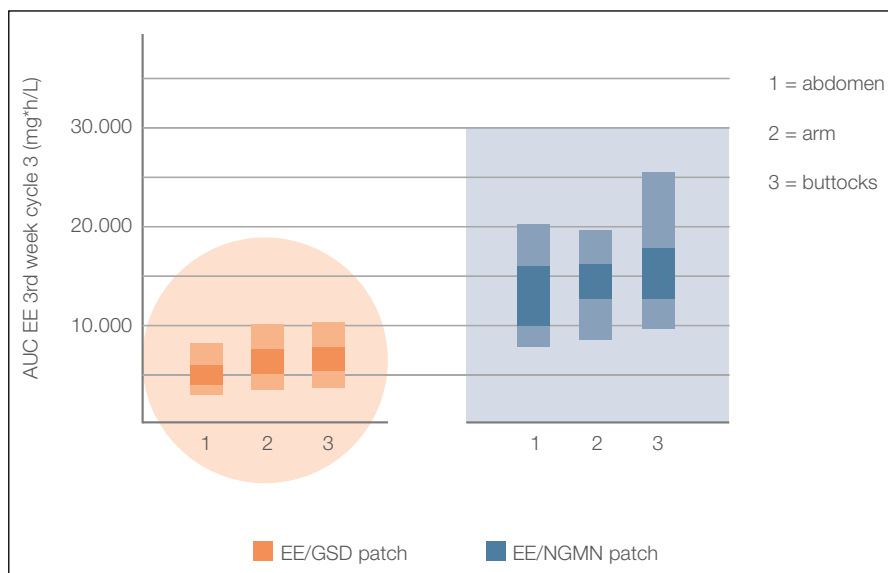


Abbildung 3: Resorptionsdaten der beiden Verhütungspflaster an den bevorzugten Applikationsstellen. 1 = untere Abdominalregion; 2 = Oberarm; 3 = Gesäß. Mod. nach [5].

Abbruchblutung mit einer geringeren Hormondosis erreicht werden konnten. Diese Tatsache stellt einen großen Vorteil im Sinne einer verringerten „Hormonbelastung“ für alle Frauen dar, die sich für dieses hormonelle Verhütungsmittel entscheiden.

Die Studien, die zum neuen Verhütungspflaster gemacht wurden, haben versucht, sämtliche Fragestellungen zu beleuchten, die für die Gesundheit und Sicherheit von Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, relevant sind. So auch die Frage, an welcher Applikationsstelle die beste bzw. geringste Resorption der Substanzen gegeben ist.

In einer Untersuchung wurde nur darauf fokussiert [5]. Als günstigster Applikationsort hat sich die untere Abdominalregion erwiesen (Abb. 3).

● Zusammenfassung

Mit der Erlangung der Marktreife des neuen, niedrig dosierten transdermalen Systems zur hormonellen Kontrazeption wurde ein weiterer Schritt in Richtung Anwenderfreundlichkeit und Verträglichkeit gemacht. Dies drückt sich in der Größe und Transparenz (integrierter UV-Licht-Schutz) des Pflasters sowie in einer deutlichen Dosisreduktion aus. Die kontrazeptive Sicherheit mit einem

bereinigten europäischen Pearl-Index von 0,4 ist ebenso gegeben wie die Zyklusstabilität und die hohe Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Entzugsblutung im pflasterfreien Intervall.

● Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin ist als Referentin für die Firma Gedeon Richter tätig.

Literatur:

1. 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.
2. Waelnitz K, Duijkers I, Klipping C, et al. A two-centre, open-label, randomised study of ovulation inhibition with three transdermal contraceptive patches, each containing different amounts of ethinyl estradiol and gestodene in healthy, young women. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36: 106–13.
3. Heger Mahn D, Warlimont C, Faustmann T, et al. Combined ethinylestradiol/gestodene contraceptive patch: two-center, open-label study of ovulation inhibition, acceptability and safety over two cycles in female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9: 173–81.
4. Gruber D, Skřivánek A, Serrani M, et al. A comparison of bleeding patterns and cycle control using two transdermal contraceptive systems: a multicenter, open-label, randomized study. *Contraception* 2015; 91: 105–12.
5. 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: 1059–70.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Doris Maria Gruber
Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: doris.gruber@meduniwien.ac.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

● Low Dose Oestrogen Combined Oral Contraception and Risk of Pulmonary Embolism, Stroke, and Myocardial Infarction in Five Million French Women: Cohort Study

Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. *BMJ* 2016; 353: i2002.

Einleitung

Etwa 104 Millionen Frauen weltweit verwenden orale Kontrazeptiva [1]. In den meisten Ländern sind verschiedene Medikamente verfügbar und Studien haben ein gesteigertes Risiko von venösen Thromboembolien bei Verwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva gezeigt [2–4]. Das Risiko ist unterschiedlich je nach dem Gestagen und sinkt sowohl mit der Anwendungsdauer als auch mit der Östrogendosis.

Bei der Wahl des optimalen oralen Kontrazeptivums müssen auch die Risiken für Schlaganfälle und Myokardinfarkte berücksichtigt werden. Wenige Studien haben diese Beziehungen bereits untersucht und wenn es gemacht wurde, waren die Ergebnisse gegensätzlich [5–7]. Der Impact und die Magnitude des arteriellen Risikos in Bezug auf die Östrogendosis (Ethinylestradiol, 20 µg vs. 30–40 µg) wurde noch nicht für alle Gestagene erfasst. In Frankreich waren 8 kombinierte orale Kontrazeptiva verfügbar und wurden während der Studienperiode erstattet. Sie unterschieden sich hinsichtlich des Gestagens (Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden, ...) und der Östrogendosis (20–50 µg).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde das absolute und relative Risiko von pulmonalen Embolien, ischämischen Schlaganfällen und Myokardinfarkten in Zusammenhang mit der Verwendung von 8 kombinierten oralen Kontrazeptiva hinsichtlich des Gestagentyps und der Östrogendosis untersucht. Ziel war die Identifikation der Kombination mit dem geringsten Risiko von venösen und arteriellen Thromboembolien.

Methoden und Ergebnisse

In der vorliegenden Kohortenstudie wurden die Daten von 8 kombinierten oralen Kontrazeptiva, die vom staatlichen Krankenversicherungssystem in Frankreich zwischen Juli 2010 und September 2012 erstattet worden sind, verwendet und mit den nationalen Krankenhausentlassungsdaten verknüpft. Aufgenommen in die Studie wurden 4,945.088 in Frankreich lebende Frauen im Alter zwischen 15 und 49 Jahren mit zumindest einer Erstattung für orale Kontrazeptiva und keinem vorangegangenen Krankenhausaufenthalt wegen eines Karzinoms, einer pulmonalen Embolie, eines ischämischen Schlaganfalls oder eines Myokardinfarkts. Das daraus resultierende Daten-Set umfasste über 5,4 Millionen Frauenjahre unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva.

Dabei wurden 3253 Ereignisse beobachtet. Es handelte sich dabei um 1800 pulmonale Embolien, 1046 ischämische Schlaganfälle und 407 Myokardinfarkte. Statistische Anpassungen wurden wegen möglicher Störvariablen wie Alter, Benachteiligungsindex (soziale Dimension), Indikatoren für Hypertonie und Diabetes, gynäkologische Besuche im vorangegangenen Jahr, Gestagen (bei Untersuchung der Östrogendosis) oder Östrogendosis (bei Untersuchung des Gestagens) durchgeführt.

Nach der Anpassung für Gestagen und Risikofaktor lag das relative Risiko bei Frauen mit niedriger Östrogendosis (20 µg vs. 30–40 µg) für pulmonale Embolien bei 0,75 (95%-CI: 0,67–0,85), für ischämischen Schlaganfall bei 0,82 (95%-CI: 0,70–0,96) und für Myokardinfarkt

bei 0,56 (95%-CI: 0,39–0,79). Nach der Anpassung für Östrogendosis und Risikofaktor waren Desogestrel und Gestoden im Vergleich zu Levonorgestrel mit einem signifikant höheren relativen Risiko für pulmonale Embolie (2,16 und 1,93 zu 2,41 bzw. 1,63 und 1,34 zu 1,97) assoziiert. Levonorgestrel in Kombination mit 20 µg Östrogen war mit einem signifikant niedrigeren Risiko von vaskulären Folgen verbunden als Levonorgestrel mit 30–40 µg Östrogen.

Konklusion

Frauen, die ein orales Kontrazeptivum mit einem Östrogengehalt von 20 µg einnahmen, hatten ein niedrigeres Risiko pulmonaler Embolien und schwerwiegender arterieller Thromboembolien als Frauen, die ein orales Kontrazeptivum mit 30–40 µg Östrogen einnahmen. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva, die Levonorgestrel enthalten, wird mit einem 50 % niedrigeren Risiko pulmonaler Embolien assoziiert als jene oraler Kontrazeptiva, die ein Gestagen der 3. Generation beinhalten. Die Kombination von Levonorgestrel und 20 µg Östrogen hatte das geringste Risiko vaskulärer Ereignisse. Diese Ergebnisse indizieren, dass sowohl der Östrogengehalt als auch das Gestagen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums zum kardiovaskulären Risikoprofil beitragen.

Unter der Annahme, dass alle anderen Umstände gleich sind, sollten Levonorgestrel-haltige Pillen die erste Wahl bei der Verschreibung von oralen Kontrazeptiva sein. Egal, welches Gestagen angewendet wird; die Kombinationen mit der niedrigsten Östrogendosis sollten gewählt werden, um das allgemeine kardiovaskuläre Risiko zu minimieren.

Literatur:

1. Compiled by Earth Policy Institute from U.N. Population Division. World Contraceptive Use 2011, wall chart, February 2011.
2. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous throm-

bosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5298.

3. Bitzer J, Amy JJ, Beerhuizen R, et al. Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2013; 39: 156–9.

4. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015; 350: h2135.

5. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1787–93.

6. Margolis KL, Adami HO, Luo J, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007; 88: 310–6.

7. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257–66.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Bamingger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 15

Moniq Gynial® 75 µg Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 75 Mikrogramm Desogestrel. *Sonstige Bestandteile:* Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon, Stearinsäure, all-rac-alpha-Tocopherol, hochdisperses Siliciumdioxid, Tabcoat TC-White, Hypromellose, Macrogol, Talkum, Titandioxid (E171). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung. ATC-Code: G03AC09. **Anwendungsgebiet:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, aktive venöse thromboembolische Erkrankungen, bestehende oder Anamnese einer schweren Lebererkrankung, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben, bekannte oder vermutete sexualsteroidsensitive bösartige Tumore, nicht abgeklärte vaginale Blutungen. Kontraindiziert in Schwangerschaft. Stillzeit: Desogestrel beeinflusst nicht Produktion oder Qualität der Muttermilch (Protein, Lactose oder Fettkonzentration). Aufgrund der verfügbaren Daten kann Desogestrel während der Stillzeit angewendet werden. **Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zulassungsinhaber:** Gynial GmbH, A-1170 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. Stand: 11/2015

Selina® 0,03 mg / 0,15 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel. *Sonstige Bestandteile:* Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Gelatine, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Eisenoxid gelb (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC-Code: G03AA07. **Anwendungsgebiet:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, bestehende oder frühere venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bestehende oder frühere arterielle Thrombose (z. B. Herzinfarkt) oder deren Vorstufen (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke), bestehende oder früherer zerebrovaskulärer Insult, Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für arterielle Thrombose (Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, 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), Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese, bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben, bestehende oder früherer Lebertumor (gut- oder bösartig), bekanntes oder vermutetes sexualhormon-abhängiges Malignom (z. B. der Genitalorgane oder der Brüste), unklare Vaginalblutung, Amenorrhoe unbekannter Ursache. Kontraindiziert in Schwangerschaft. **Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zulassungsinhaber:** Gynial GmbH, A-1170 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. Stand: 11/2015

Selina mite Gynial 0,02 mg/0,1 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinylestradiol und 0,1 mg Levonorgestrel. *Sonstige Bestandteile:* Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Maltodextrin, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Natriumcitrat. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, fixe Kombination. ATC-Code: G03AA07. **Anwendungsgebiet:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, 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), bestehende oder früherer zerebrovaskulärer Insult, Vorliegen eines schweren 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), Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese, bestehende oder frühere Pankreatitis in Assoziation mit schwerer Hypertriglyceridämie, bestehende oder frühere schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben, bestehende oder früherer Lebertumor (gut- oder bösartig), bekanntes oder vermutetes sexualhormon-abhängiges Malignom (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Brustdrüsen), unklare Vaginalblutung, Amenorrhoe unbekannter Ursache. Kontraindiziert in Schwangerschaft. **Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zulassungsinhaber:** Gynial GmbH, A-1170 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. Stand: 10/2015

Soja-Isoflavone als Mittel der ersten Wahl gegen vasomotorische Beschwerden in der Menopause*

M. Schmidt¹, K. Arjomand-Wölkart², M. H. Birkhäuser³, A. R. Genazzani⁴, D. M. Gruber⁵, J. Huber⁵, H. Kölbl⁵, S. Kreft⁶, S. Leodolter⁵, D. Linsberger⁵, M. Metka⁵, T. Simoncini⁷, L. Vrablic Dezman⁸

Der Zusammenhang zwischen einer vermehrten Aufnahme von Isoflavonen und einem Rückgang der menopausalen Hitzewallungen wurde erstmals 1992 beschrieben und basiert auf weniger Hitzewallungen in Ländern mit einer soja-reichen Ernährung [1]. Seither wurden zahlreiche klinische Studien mit verschiedenen Isoflavonquellen präsentiert, einschließlich Soja und Rotklee. So gut wie alle Studien mit einem adäquaten Design zeigen ein günstiges Ergebnis bei der Einnahme von Isoflavonen [2]. Eine umfassende Risikobewertung [3] kommt unter Auswertung von zahlreichen Humanstudien zu dem Ergebnis, dass es keine Anzeichen für unerwünschte Wirkungen auf Brustdrüse, Gebärmutter und Schilddrüse durch eine potenzielle Wechselwirkung mit Isoflavonen gibt. Die Langzeitsicherheit wurde für eine tägliche Einnahme von bis zu 150 mg Isoflavon über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren nachgewiesen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass eine hohe Isoflavonzufuhr vorbeugend gegen Brustkrebs wirkt [4–7]. Klinische Ergebnisse zeigen, dass eine Einnahme von Isoflavonen sogar während einer Brustkrebsbehandlung mit Tamoxifen oder Anastrozol von Vorteil sein kann.

● Behördliche Beurteilung

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit beendete vor Kurzem eine lang anhaltende Debatte über die klinische Bedeutung von hypothetischen Risiken von Isoflavonen für die Gesundheit von Frauen in der Menopause [3]. Die Risikobewertung erbrachte keine Hinweise auf negative Wirkungen auf Brustdrüse, Gebärmutter und Schilddrüse bei einer täglichen Aufnahme von 35–150 mg an Isoflavonen in Form von Nahrungsmitteln oder Supplementierung. Dieses umfangreiche Review bestätigte insbesondere NICHT die Hypothese, dass nach der täglichen Aufnahme von 150 mg Isoflavon über einen Zeitraum von bis zu 30 Monaten „Phytoöstrogene“ eine Brustkrebs- oder Gebärmutterkrebs-fördernde Wirkung haben. Das ist nicht wirklich überraschend, sind doch Isoflavone keine „Phytoöstrogene“, sondern vielmehr

selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren („Phyto-SERMs“). Sie aktivieren den Östrogenrezeptor-beta, dessen Aufgabe es ist, vor überschießenden Effekten von Östrogen zu schützen und die ER-alpha-induzierte Zellteilung zu bremsen. Angesichts dieser eindeutigen Stellungnahme der EFSA sollte sich die Aufmerksamkeit jetzt wieder der Wirksamkeit von isoflavonhaltigen Präparaten gegen menopausale Beschwerden zuwenden.

Die Nordamerikanische Menopausegesellschaft (NAMS) hatte 2011 in ihrem Bericht die Wirksamkeit von Isoflavonen gegen Hitzewallungen bestätigt und dies an vorwiegend kaukasischen Frauen in den frühen Wechseljahren mit mindestens 4 Hitzewallungen pro Tag nachgewiesen [8]. Dieses Ergebnis untermauerte die Empfehlung von 2004, die bei Frauen mit leichten vasomotorischen Symptomen zuerst eine Anpassung des Lebensstils vorsah und danach eine Behandlung mit einem nicht verschreibungspflichtigen Mittel wie etwa Isoflavonen [9]. Die Internationale und die Österreichische Menopausegesellschaft [10] hatten ebenfalls ein Positionspapier veröffentlicht, in dem die vorhandenen Nachweise für die Wirksamkeit von Isoflavonen gegen leichte bis mäßig starke menopausale Hitzewallungen als Evidenzgrad I klassifiziert wurden. Als Alternative zu einer Hormonersatztherapie werden Isoflavone als Mittel der ersten Wahl empfohlen.

● Wirksamkeit gegen menopausale Hitzewallungen

Die Wirksamkeit von Isoflavonen wurde in klinischen Studien nachgewiesen und in Metaanalysen und Reviews bestätigt [11–19]. Die Wirkung hängt offensichtlich nicht davon ab, aus welcher Quelle die Isoflavone stammen: Positive Ergebnisse wurden mit Soja-Lebensmitteln [20], Soja- oder Rotklee-Extrakten [21–28] und mit isolierten Isoflavonen [29–34] erzielt.

Die Metaanalyse von Hooper ergab eine durchschnittliche Verbesserung der Wechselbeschwerden um rund 20 % gegenüber der Wirkung von Placebos. Eine der zurzeit größten Metaanalysen stammt von Taku et al. [35] und umfasst 19 Studien mit Daten zur Stärke und/oder Häufigkeit von Hitzewallungen. Sie kam zu dem Ergebnis, dass durch die Einnahme von Soja-Isoflavonen über einen Zeitraum von 6 Wochen bis 12 Monaten die Frequenz von Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo um mehr als 20 % gesenkt wurde (95 %-CI: –28,38 bis –12,86; $p < 0,00001$). Soja-Isoflavone verringerten auch die Stärke der Hitzewallungen um mehr als 26 % im Vergleich zu Placebo (95 %-CI: –42,23 bis –10,15; $p = 0,001$). Die Analyse ergab, dass in längeren Versuchsstudien (> 12 Wo-

* Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlags Taylor & Francis aus: Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32: 427–30.

¹International Society for Phyto-Sciences, Mattsies, Deutschland; ²Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Karl-Franzens-Universität Graz, Graz, Österreich; ³Prof. emeritus für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik, Bern, Schweiz; ⁴Department of Gynaecology and Obstetrics, European Society of Gynecology, University of Pisa, Pisa, Italien; ⁵Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁶Chair of Pharmacognostic and Phytochemical Laboratory, Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Ljubljana, Slowenien; ⁷Division of Obstetrics and Gynaecology, Department of Clinical and Experimental Medicine, Università Di Pisa, Pisa, Italien; ⁸Slovenian Menopause Society, Kranj, Slowenien

chen) ein rund 3× größerer Rückgang bei der Häufigkeit von Hitzewallungen zu beobachten war als in kürzeren Versuchsstudien. Isoflavon-Nahrungsergänzungsmittel mit > 18,8 mg Genistein (der Median für alle Studien) senkten die Häufigkeit von Hitzewallungen mehr als doppelt so stark wie Nahrungsergänzungsmittel mit einer geringeren Genisteindosis. Beinahe alle Studien in der Metaanalyse ergaben durchgängig eine Verringerung bei Häufigkeit und Stärke der Hitzewallungen.

Li et al. [15] fanden ähnliche Ergebnisse bei der Analyse von 16 Studien über die Wirkung von Soja-Isoflavonen gegen menopausale Hitzewallungen. Die maximale Veränderung in Prozenten bei der Reduktion von Hitzewallungen durch Soja-Isoflavone betrug 25,2 % nach der Eliminierung des Placeboeffekts und erreichte damit 57 % der Maximalwirkung von Estradiol (Emax-Estradiol = 44,9 %). Allerdings benötigten die Soja-Isoflavone für die Entfaltung ihrer maximalen Wirkung ein Zeitintervall von 13,4 Wochen (Estradiol benötigte dafür 3,09 Wochen). Soja-Isoflavone zeigten damit im Vergleich zu Estradiol langsamere und weniger stark ausgeprägte Effekte. Studien zur Bewertung der Wirkung von Isoflavonen gegen menopausale Hitzewallungen sollten mindestens 12 Wochen laufen, nach Möglichkeit länger, damit die Maximalwirkung erzielt werden kann.

Wirkung auf die Knochen

In der Singapore Chinese Health Study konnte ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang zwischen Soja und dem Risiko einer Hüftfraktur bei Frauen festgestellt werden [36]. Die meisten mit Soja-Isoflavonen durchgeführten klinischen Studien beobachteten einen Rückgang beim Abbau der Knochenmineraldichte (BMD) bei postmenopausalen Frauen. Mehrere Studien haben eine positive Wirkung von bis zu 6 und 12 Monaten nachgewiesen. Sie verwendeten als Studienvariable BMD und biochemische Knochenumbaumarker und zeigten eine positive Wirkung in Zusammenhang mit dem postmenopausalen Verlust an Knochenmasse. Es gibt eine Zunahme der Knochenmasse oder eine geringere Abnahme der Knochendichte, gemessen als BMD und Knochenumbaumarker, mit einer allerdings nicht konsistenten Abnahme in Knochenresorptionsmarkern und mit einer Zunahme oder ohne Wirkung in Knochenbildungsmarkern [37–40].

Genistein hatte eine positive Wirkung auf die Knochenmasse bei postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von 24 Monaten [40]. Genistein (54 mg/Tag) und HT (1 mg Estradiol in Verbindung mit 0,5 mg Norethindron) führten beide zu einem höheren BMD beim Oberschenkelhals und der Lendenwirbelsäule [40]. Die einzige epidemiologische Kohortenstudie, die sich mit dem Zusammenhang zwischen einer sojareichen Ernährung und dem Risiko von Knochenbrüchen befasste, zeigte eine inverse Korrelation zwischen der Ernährung mit Soja und der Häufigkeit von Knochenbrüchen [41].

Daher können Soja-Isoflavone vielleicht unter bestimmten Bedingungen die Knochenresorption unterdrücken und den Knochenschwund minimieren. Zwei systematische Reviews und Metaanalysen von randomisiert kontrollierten Studien über die Aufnahme von Soja-Isoflavonen bei menopausalen

Frauen ergaben eine signifikante Verbesserung der Lendenwirbelsäulen-BMD, eine signifikante Abnahme des Desoxypyridinolin im Urin als Knochenresorptionsmarker, eine Verbesserung der Knochenfestigkeit und eine Abnahme des Knochenbruchrisikos, aber keine Wirkung auf die Serumwerte der alkalischen Phosphatase und von Osteocalcin als Knochenbildungsmarker [42]. Allerdings werden noch Studien zur Wirksamkeit von Soja-Isoflavonen auf die Knochendichte und randomisiert kontrollierte Studien zur Reduktion von Frakturen über einen Mindestzeitraum von 24 Monaten benötigt.

Positive Auswirkungen bei Langzeiteinnahme

Die Studie von Zamora-Ros et al. [43], an der 334.850 europäische Frauen im Alter zwischen 35 und 70 Jahren teilnahmen, zeigte kein erhöhtes Krebsrisiko durch Soja-Isoflavone. Eine Metaanalyse von Chen et al. [11], die 35 Studien auswertete, ergab sogar, dass Isoflavone das Risiko einer prä- und postmenopausalen Brustkrebserkrankung signifikant senken.

Eine kanadische Studie von Boucher et al. [4] kam zu dem Ergebnis, dass die Einnahme einer hohen Dosis an Isoflavon-Nahrungsergänzungsmitteln mit einem niedrigeren Brustkrebsrisiko assoziiert ist.

Die Schutzwirkung von Isoflavonen wurde auch in einer Studie von Verheus et al. [6] beschrieben, die auf den Daten von 383 holländischen Frauen basiert, und in einer Publikation von Iwasaki et al. [5], deren Studie mehr als 24.000 japanische Frauen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren umfasst. Besonders hervorzuheben ist die inverse Korrelation zwischen der Einnahme von Genistein und dem Brustkrebsrisiko: Wu et al. [7] errechneten eine 16%ige Abnahme des relativen Brustkrebsrisikos pro 10 mg eingenommenen Genisteins.

In einer kürzlich durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie von Alekel et al. [44] erhielten 224 Frauen 80 bzw. 120 mg Isoflavon über 3 Jahre. Diese Zufuhr führte zu keinen Veränderungen bei der Dicke der Gebärmutterwand oder der Schilddrüsenhormonwerte.

Anwendung bei Frauen mit Brustkrebs-historie

Kürzlich ergab eine doppelblinde, randomisierte 12-monatige Soja-Interventionsstudie, an der ehemalige Brustkrebspatientinnen und Frauen aus Hochrisikogruppen teilnahmen, keine negativen Auswirkungen auf die fibroglanduläre Gewebedichte der Brust im MRI oder auf die Dichte des Brustgewebes in der Mammographie [45].

Es gibt keine Anzeichen für eine Kontraindikation für isoflavonhaltige Präparate bei Frauen mit einer früheren Brustkrebserkrankung oder bei denjenigen, die sich gerade einer Behandlung mit Tamoxifen oder Anastrozol unterziehen. Eine relativ neue Studie lässt darauf schließen, dass die Einnahme von Isoflavonen bei Brustkrebspatientinnen mit lebensverlängernder Wirkung assoziiert ist [46, 47]. Shu et al. [47] fanden heraus, dass bei einer Ernährung mit Sojalebensmitteln die Zufuhr von Sojaprotein und/oder Soja-Isoflavonen in inver-

ser Korrelation zur Sterblichkeitsrate und zu einem Krebsrezidiv steht. Der Risikoquotient (Hazard Ratio) für ein Rezidiv betrug für die höchste Quartile der Sojaproteinaufnahme 0,67 (95%-CI: 0,52–0,84) im Vergleich zur niedrigsten Quartile. Die multivariat angepasste Sterblichkeitsrate betrug 13,1 bzw. 9,2 % und die 5-jährige Rezidivrate lag bei 13,0 bzw. 8,9 % für Frauen in den untersten und höchsten Quartilen bezogen auf die Sojaproteinaufnahme. Eine höhere Aufnahme von Isoflavonen führte bei Brustkrebspatientinnen zu einer eindeutig besseren Prognose. Die bessere Prognose war bei Frauen mit ER(-) und mit ER(+)-Brustkrebs ersichtlich und traf unabhängig von der Einnahme von Tamoxifen zu. Sojaprotein und Isoflavone korrelierten beide mit der krankheitsfreien Überlebenszeit. Die beste Wirkung wurde bei einer täglichen Einnahme von rund 11 g Sojaprotein oder mit 30–70 mg Isoflavon verzeichnet. Es gab keinen Unterschied zwischen prä- oder postmenopausalen Frauen.

Ebenso zeigten große Fall-Kontroll-Studien keine Beeinträchtigung der Krebstherapie [48, 49]. Eine Kohortenstudie an 1954 Brustkrebspatientinnen erbrachte nicht nur eine geringere Rezidivrate, sondern auch keine unerwünschten Wechselwirkungen mit Tamoxifen [50]. Die Studie betonte ausdrücklich die positive Wirkung bei östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs und damit bei einer Krebsform, auf die Östrogene wachstumsfördernd wirken.

Wu et al. [51] führten eine Querschnittstudie an amerikanischen Frauen asiatischer Herkunft mit Brustkrebs durch, die Tamoxifen einnahmen (n = 380), um den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Soja und den zirkulierenden Tamoxifenspiegeln und seinen Stoffwechselprodukten (N-Desmethyldamoxifen [N-DMT], 4-Hydroxytamoxifen [4-OHT], und 4-Hydroxy-N-desmethyldamoxifen [Endoxifen]) zu untersuchen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln von Tamoxifen und seinen Stoffwechselprodukten und der auf Eigenangaben beruhenden Sojaaufnahme oder den Serumspiegeln der Isoflavone gefunden werden.

Synergistische Effekte wurden aus einer von Kang et al. [52] durchgeführten Studie abgeleitet, in der die Auswirkung von Soja-Isoflavonen auf die Brustkrebsbehandlung mit Anastrozol untersucht wurde. Die Aufnahme von Isoflavonen wirkte sich nicht auf die Sterblichkeitsrate aus und senkte signifikant die Brustkrebs-Rezidivrate während der 5-jährigen Nachbeobachtungszeit.

Diese Ergebnisse weisen alle auf potenzielle Vorteile durch eine Isoflavonzufuhr für Brustkrebspatientinnen mit und ohne Behandlung mit Tamoxifen oder Anastrozol hin. Auch wenn noch weitere Studien wünschenswert sind, rechtfertigen die aktuellen klinischen Daten es nicht länger, Brustkrebspatientinnen von der Einnahme von Isoflavonen abzuraten.

● Schlussfolgerungen zu Isoflavonen und menopausalen Hitzewallungen

- Die Wirksamkeit von Isoflavonen gegen menopausale Hitzewallungen wurde in unabhängigen Metaanalysen bestätigt und mit dem Evidenzgrad 1a klassifiziert.
- Isoflavone reduzieren die Häufigkeit und die Stärke von Hitzewallungen um rund 25 % stärker als Placebos und erreichen damit 57 % der Wirkung von Östrogenersatzpräparaten.
- Die maximale Wirkung tritt bei Isoflavonen erst später ein als bei einer Östrogenbehandlung. Diese Information ist wichtig für die Patientinnen. Auf der Risikoseite gibt es kaum negative Wirkungen. Es kann von einer hohen Patienten-Compliance ausgegangen werden.
- Zusätzliche positive Auswirkungen können für die Knochen erwartet werden.
- Eine hohe Zufuhr von Isoflavonen wird mit einem niedrigeren Brustkrebsrisiko assoziiert.
- Langzeitstudien an Brustkrebspatientinnen zeigen Vorteile bei der Aufnahme von Soja, die sich in einer niedrigeren Rezidivrate und fehlenden unerwünschten Wechselwirkungen bei der Behandlung mit Tamoxifen und Anastrozol niederschlagen. Brustkrebspatientinnen sollte nicht länger von der Einnahme von Isoflavonen abgeraten werden.
- Die Langzeitsicherheit für hormonabhängige Gewebe wie Brust, Gebärmutter und Schilddrüse wurde von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bis zu einer Dosierung von 150 mg täglich und bis zu einer Einnahmedauer von 3 Jahren bestätigt.

Isoflavone können somit als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von natürlichen menopausalen Hitzewallungen empfohlen werden.

Literatur:

1. Adlercreutz H, Hamalainen E, Gorbach S, et al. Dietary phyto-oestrogens and the menopause in Japan. *Lancet* 1992; 339: 1233.
2. Kurzer M. Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. *Inflammopharmacology* 2008; 16: 227–9.
3. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (ANS). Risk assessment for peri- and postmenopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA J* 2015; 13: 4246.
4. Boucher B, Cotterchio M, Anderson L, et al. Use of isoflavone supplements is associated with reduced postmenopausal breast cancer risk. *Int J Cancer* 2013; 132: 1439–50.
5. Iwasaki M, Inoue M, Otani T, et al. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: A nested case-control study from the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1677–83.
6. Verheus M, van Gils C, Keinan-Boker L, et al. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2007; 25: 648–55.
7. Wu A, Yu M, Tseng C, et al. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008; 98: 9–14.
8. NAMS. Isoflavones Report: The role of soy isoflavones in menopausal health. Report of the North American Menopause Society/ Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011; 18: 732–53.
9. NAMS. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms. Position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11–33.
10. Clementi W, Cross H, Fischl F, et al. Konsensus: Phytoöstrogene. Ergebnis eines Experten-Konsensus unter Patronanz der Österreichischen Menopause und Andropause Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie (Wien, 21.5.2005). *Frauenarzt* 2005; 46: 996–9.
11. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015; 18: 260–9.
12. Hooper L, Ryder J, Kurzer M, et al. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 423–40.
13. Howes L, Howes J, Knight D. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006; 55: 203–11.
14. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD001395.
15. Li L, Lv Y, Xu L, et al. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flushes. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 593–604.
16. Messina M, Hughes C. Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J Med Food* 2003; 6: 1–11.
17. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2014; 100 (Suppl 1): 423S–430S.
18. Thomas A, Ismail R, Taylor-Swanson L, et al. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flushes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014; 78: 263–76.
19. Williamson-Hughes P, Flickinger B, Messina M, et al. Isoflavone supplements

- containing predominantly genistein reduce hot flush symptoms: a critical review of published studies. *Menopause* 2006;13: 831–9.
20. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 6–11.
21. Cheng G, Wilczek B, Warner M, et al. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007; 14: 468–73.
22. Drapier Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329–34.
23. Imhof M, Gocan A, Imhof M, et al. Improvement of menopausal symptoms by soy isoflavones: A randomized, double-blind study. *Planta Med* 2008; 74: 928.
24. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 203–7.
25. Mainini G, Torella M, Di Donna M, et al. Nonhormonal management of postmenopausal women: effects of a red clover based isoflavones supplementation on climacteric syndrome and cardiovascular risk serum profile. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40: 337–41.
26. Petri Nahas E, Nahas Neto J, De Luca L, et al. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48: 372–80.
27. Scambia G, Mango D, Signorile P, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105–11.
28. Ye Y, Wang Z, Zhuo S, et al. Soy germ isoflavones improve menopausal symptoms but have no effect on blood lipids in early postmenopausal Chinese women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause* 2012; 19: 791–8.
29. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 11: 400–4.
30. D'Anna R, Cannata M, Atteritano M, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2007; 14: 648–55.
31. D'Anna R, Cannata ML, Marini H, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2009; 16: 301–6.
32. Evans M, Elliott J, Sharma P, et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas* 2011; 68: 189–96.
33. Han K, Soares J Jr, Haidar M, et al. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 389–94.
34. Nahas E, Nahas-Neto J, Orsatti F, et al. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007; 58: 249–58.
35. Taku K, Melby M, Kronenberg F, et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flush frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012; 19: 776–90.
36. Koh WP, Wu AH, Wang R, et al. Gender-specific associations between soy and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 901–9.
37. Atkinson C, Compston JE, Day NE, et al. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 326–33.
38. Chen YM, Ho SC, Lam SS, et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4740–7.
39. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind, placebo controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904–12.
40. Marini H, Minutoli L, Polito F, et al. Effects of phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2007; 146: 839–47.
41. Zhang X, Shu XO, Li H, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1890–5.
42. Wei P, Liu M, Chen Y, et al. Systematic review of soy isoflavones supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 3: 243–8.
43. Zamora-Ros R, Ferrari P, Gonzalez C, et al. Dietary flavonoid and lignan intake and breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 163–76.
44. Alekel D, Genschel U, Koehler K, et al. Soy Isoflavones for Reducing Bone Loss Study: effects of a 3-year trial on hormones, adverse events, and endometrial thickness in postmenopausal women. *Menopause* 2015; 22: 185–97.
45. Wu A, Spicer D, Garcia A, et al. Double-blind randomized 12-month soy intervention had no effects on breast MRI fibroglandular tissue density or mammographic density. *Cancer Prev Res* 2015; 8: 942–51.
46. Marini H, Bitto A, Altavilla D, et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4787–96.
47. Shu X, Zheng Y, Cai H, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 2009; 302: 2437–43.
48. Boyapati S, Shu X, Ruan Z, et al. Soyfood intake and breast cancer survival: a follow-up of the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92: 11–7.
49. Fink B, Steck S, Wolff M, et al. Dietary flavonoid intake and breast cancer survival among women on Long Island. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2285–92.
50. Guha N, Kwan M, Quesenberry C Jr, et al. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118: 395–405.
51. Wu A, Pike M, Williams L, et al. Tamoxifen, soy, and lifestyle factors in Asian American women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3024–30.
52. Kang X, Zhang Q, Wang S, et al. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ* 2010; 182: 1857–62.

Korrespondenzadresse:

Dr. Mathias Schmidt

International Society for Phyto-Sciences

D-86874 Mattsies, Wartbergweg 15

E-Mail: Schmidt@herbresearch.de

Isoflavone – hormonfreie Phyto-SERMs

Isoflavone sind im Klimakterium eine wirksame und sichere Option. Aktuelle epidemiologische und klinische Daten untermauern die Sicherheit in der Langzeiteinnahme – ein hoher Isoflavonspiegel im Blut korreliert mit einem hohen Schutzeffekt auf das Brustgewebe. Treten neben Hitzewallungen auch Verstimmungszustände auf, ist eine Kombination mit einem auf 5-HTP standardisierten Griffonia-Extrakt sinnvoll.

Isoflavone gegen Hitzewallungen

Grundlage für ein psychisches Wohlbefinden in den Wechseljahren ist das weitgehende Fehlen von typischen klimakterischen Beschwerden, allen voran den Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen. Eine neue Metaanalyse (2015) von hochwertigen Studien belegt hier eine signifikante Wirkung von Isoflavonen. 15 randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien mit einer Dauer zwischen 3 und 12 Monaten wurden in die Berechnung einbezogen. Besonders zu beachten ist, dass die Autoren eine Reduktion der Hitzewallungen ohne gravierende unerwünschte Wirkungen fanden [1]. Typische Dosierungen von Präparaten reichen von 45 mg Isoflavonen bis 90 mg täglich.

Hohe Anzahl an Studien verfügbar

Tausende Studien befassen sich seit vielen Jahren mit der Erforschung von biochemischen Aspekten, klinischer Wirksamkeit und Sicherheit von Isoflavonen aus Soja und Rotklee [2]. Speziell in den letzten Jahren ist die positive Evidenz in der Forschung rasant angewachsen. Die positiven Effekte von Isoflavonen bei Wechseljahresbeschwerden sind in mehreren aktuellen Metaanalysen statistisch signifikant gesichert [2–4]. Daher empfiehlt auch die österreichische Menopausegesellschaft, bei Wechseljahresbeschwerden zunächst Isoflavone einzusetzen, bevor eine Hormonersatztherapie in Betracht gezogen wird [5]. Die Sicherheit wurde nach einer umfassenden Risikobewertung auch von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bestätigt [6]. Selbst bei einer Anwendungsdauer von bis zu drei Jahren traten in den Interventionsstudien keine klinisch relevanten Verän-

derungen von Brust, Endometrium und Schilddrüse auf.

Keine Phytoöstrogene, sondern Phyto-SERMs

Isoflavone sind sekundäre Pflanzenstoffe, die weitgehend selektiv an den ER- β binden [7]. Sie sind also Phyto-SERMs – „Pflanzliche-Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren“ mit antiproliferativer Wirkung, die den zelldifferenzierenden und wachstumsstimulierenden Effekten der ER- α -Aktivierung entgegenwirken [8–10]. Das Wirkprofil von Isoflavonen ist also klar von dem des humanen 17 β -Estradiols zu unterscheiden.

Wirkmechanismus von Phyto-SERMs

Körpereigenes 5 α -Androstan-3 β , 17 β -diol (3 β -Adiol), ein Metabolit des Testosterons ohne anabole Wirkung, fungiert durch die hohe Affinität zum zellprotektiven ER- β als physiologischer Gegenspieler des 17 β -Estradiols. Wechseljahresbeschwerden treten auf, wenn beide Hormone in der Perimenopause erheblich absinken [11]. Der Abfall des 3 β -Adiols geht mit einer Downregulation des ER- β einher. Dies führt im zentralen HPA-System (Hypophysen-Hypothalamus-Adrenokortikale-Achse) zu einer verminderten Stressresistenz, Verstimmungszuständen und einer gestörten Thermoregulation. Isoflavone kompensieren über selektiven Agonismus am ER- β den Abfall des endogenen SERM 3 β -Adiol im HPA-System.

Griffonia verbessert Stimmung

Die Afrikanische Schwarzbohne *Griffonia simplicifolia* ist eine verholzende Schlingpflanze und wächst im Regenwald Westafrikas. Griffonia wird 3–4 m hoch und hat unauffällige grüne Blüten, später bilden sich schotenförmige

Früchte. Ihre Wirkung auf das Nervensystem verdankt sie ihrem Gehalt an 5-Hydroxy-L-Tryptophan (5-HTP), dem unmittelbaren Vorläufer des Neurotransmitters Serotonin [12].

Ein Cochrane-Review der wissenschaftlichen Literatur hat bereits 2002 ergeben, dass 5-HTP in der antidepressiven Wirkung Placebo überlegen ist [13]. Der Wirksamkeitsnachweis beruht auf einer Reihe von Untersuchungen: So nahmen an einer klinischen Studie 107 Patienten mit Depression teil und erhielten täglich orale Dosen von 5-HTP ab 50 mg. Signifikante Verbesserungen wurden bei knapp 70 % der Patienten beobachtet, meist innerhalb von zwei Wochen [14].

Verwendete Griffonia-Dosierung reichen von 50 bis 100 mg 5-HTP täglich. Die Gabe sollte bei Bedarf stufenweise erhöht werden.

Fazit

Die aktuelle klinische und epidemiologische Datenlage untermauert die Anwendungssicherheit und Wirksamkeit von Isoflavonen bei Wechseljahresbeschwerden. Als Phyto-SERMs binden sie hauptsächlich an den antiproliferativen ER- β , klassische Hormoneffekte über den ER- α bleiben aus.

Dr. Böhm® Isoflavon 90 mg Dragees und Dr. Böhm® Isoflavon mit Griffonia 45 mg Dragees sind hochwertige und apothekenexklusive Nahrungsergänzungsmittel.

Literatur:

1. Chen M-N, Lin C-C, Liu C-F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015; 18: 260–9.
2. Li J, Li J, Yue Y, et al. Genistein suppresses tumor necrosis factor α -induced inflammation via modulating reactive oxygen species/Akt/nuclear factor κ B and adenosine monophosphate-activated protein kinase signal pathways in human synovial cells. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 315–23.
3. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012; 19: 776–90.
4. Chen M, Rao Y, Zheng Y, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and postmenopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One* 2014; 9: e89288.
5. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, et al. Consensus. Soy isoflavones as a first-line approach to the

treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32: 427–30.

6. EFSA ANS Panel. Scientific opinion on risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA Journal* 2015; 13: 4246–588.

7. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252–63.

8. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, et al. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 105–12.

9. Cappelletti V, Miodini P, Di Fronzo G, et al. Modulation of estrogen receptor-beta isoforms by phytoestrogens in breast cancer cells. *Int J Oncol* 2006; 28: 1185–91.

10. Lin C-Y, Strom A, Li Kong S, et al. Inhibitory effects of estrogen receptor beta on specific hormone-responsive gene expression and association with disease outcome in primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R25.

11. Labrie F, Belanger A, Cusan L, et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2396–402.

12. Wang X-Z, Wu F-H, Qu W, et al. A new β -carboline alkaloid from the seeds of *Griffonia simplicifolia*. *Chin J Nat Med* 2013; 11: 401–5.

13. Shaw K, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD003198.

14. Sano I. L-5-hydroxytryptophan-(L-5-HTP) therapy. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1972; 26: 7–17.

Weitere Informationen:

Apomedica Pharmazeutische Produkte GmbH

A-8010 Graz, Roseggerkai 3

E-Mail: office@apomedica.com

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen Menopause-Gesellschaft

Herausgeber/Chefredaktion: 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 02231/61258-10, **Internet:** www.kup.at/gynaekologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH, Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis zu 4x im Jahr

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

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

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

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

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

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

MenoGynial – Nährstoffe für die Frau in den Wechseljahren

Damit Frau ihr Leben in vollen Zügen genießen kann

Während des Klimakteriums kommt es zu einer langsamen Einschränkung der Ovarialfunktion und damit verbunden zu einem Rückgang der Östrogensynthese. Die Umstellung der körpereigenen Hormonproduktion ruft bei bis zu 80 % der Frauen Befindlichkeitsstörungen hervor.

Als Kardinalsymptom treten vasomotorische Beschwerden auf, die sich in Hitzewallungen und Schweißausbrüchen äußern. Begleitet werden diese Symptome von Nervosität, Reizbarkeit, Erschöpfung, Schlafstörungen, Depressivität und auch Gelenkschmerzen. Dauer, Art und Stärke von menopausalen Befindlichkeitsstörungen können dabei stark variieren. Je nachdem wie stark die Symptome ausgeprägt sind, wird häufig eine therapeutische Intervention zur Erhaltung der Lebensqualität gewünscht.

Gut versorgt mit Phytohormonen

Hochwertige Phytohormone, wie beispielsweise Diosgenin aus der Yamswurzel oder 8-Prenylnaringenin aus Hopfenblüten, helfen, hormonelle Dysbalancen ins Gleichgewicht zu bringen, und mildern klimakterische Beschwerden. Aufgrund seiner komplexen Zusammensetzung verbessert Gelée royale das durch Mangelernährung, Stress und

andere negative Einflüsse in Mitleiden-schaft gezogene Allgemeinbefinden, harmonisiert vegetative und hormonelle Regulationsstörungen und aktiviert Stoffwechselfunktionen.

Auch Vitamin B₆ trägt zur Regulierung der Hormontätigkeit bei.

Linderung klimakterischer Beschwerden

Psychisch oft belastende vegetativ-vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen und nächtliches Schwitzen zählen zu den Hauptsymptomen des Klimakteriums und können durch die antihydrotische Wirkung von Salbeiextrakt gelindert werden.

Unterstützung für Psyche, Nervenfunktion & Immunsystem

Vitamin B₆ erfüllt eine zentrale Rolle im Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel. Serotonin beeinflusst die Regulierung der Stimmungslage, des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Appetitkontrolle, der Stresstoleranz und der Schmerzwahrnehmung.

MenoGynial im Überblick

- Zur Linderung klimakterischer Beschwerden wie Hitzewallungen & Stimmungsschwankungen

- Für die hormonelle Balance & bei Schlafstörungen
- Zur Unterstützung des endogenen Hormon-Stoffwechsels

Anwendung

MenoGynial wird 1× täglich mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Es wird empfohlen, MenoGynial kurz nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Eine Packung enthält 30 Kapseln (Monatspackung).

Inhaltsstoffe

Yamswurzelextrakt, Kapselhülle Hydroxypropylmethylcellulose, Hopfenblütenextrakt, Zinkgluconat, Füllstoff mikrokristalline Zellulose, Salbeiblattextrakt, Gelée royale, Trennmittel Magnesiumsalze von Speisefettsäuren, Pyridoxolhydrochlorid, Farbstoff Titandioxid

MenoGynial ist vegetarisch sowie laktose- & fruktosefrei.

MenoGynial kaufen

MenoGynial ist bei ausgewählten Ärzten sowie in Apotheken (PZN 4445242) erhältlich. Im Gynial Onlineshop unter www.gynial.com/naehrstoffe kann man MenoGynial diskret bestellen.

Weitere Informationen:

Gynial GmbH

A-1170 Wien, Hernalser Gürtel 1

Tel.: 01/890 14 54

Fax: 01/890 14 54-15

E-Mail: info@gynial.com

www.gynial.com

Esmya®: 4 Therapiezyklen erstattet

Seit 1. März 2016 übernimmt die Sozialversicherung die Kosten für bis zu **vier 12-wöchige Therapiezyklen in der Indikation „Symptomatischer Uterus myomatosus** bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter“. Eine geplante Operation ist keine Prækondition mehr für die Erstattung.

Esmya® ist zwar weiterhin im **gelben Bereich des Erstattungskodex (RE1)** eingeordnet, aber inzwischen geeignet für L3 = chef(kontroll)ärztliche **Langzeitbewilligung für 3 Packungen** zu je 28 Tabletten (entspricht jeweils der Bewilligung eines kompletten 12-wöchigen Therapiezyklus bzw. von 3 Originalpackungen Esmya® à 28 Tabletten).



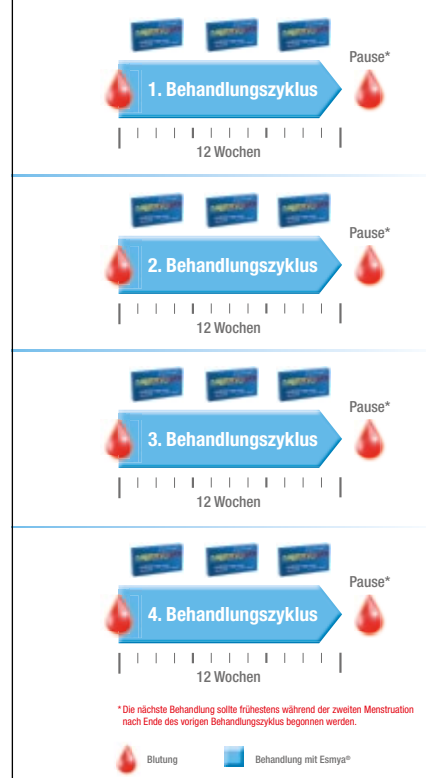
Die Erstattungsbegrenzung durch die Sozialversicherung auf **vier** 12-wöchige Therapiezyklen erfolgte aus Kostengründen. Aus medizinischer Sicht kann die 12-wöchige Therapie im Rahmen der Langzeit-Intervall-Therapie aber **beliebig oft** wiederholt werden. Eine **Behandlungspause von mindestens 2 Monaten** zwischen den 12-wöchigen Therapiezyklen sollte dabei eingehalten werden (Beginn des nächsten Therapiezyklus während der 2. Menstruation nach Ende des vorigen Therapiezyklus). Eine Publikation von klinischen Daten über acht 12-wöchige Therapiezyklen erfolgt in Kürze.

Esmya® zeichnet sich als einziges verfügbares orales Myomtherapeutikum vor allem durch signifikante und nachhaltige Myomverkleinerung und rasch eintretende Blutungskontrolle bei guter Verträglichkeit aus. Die kumulative Wirkung dieser Effekte in der Intervalltherapie ist durch Studien belegt [1, 2].

Literatur:

1. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, 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.e1–18.
2. 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: 165–73.e4.

Erstattung von 4 Behandlungszyklen mit ESMYA® – Therapieschema



Weitere Informationen:

Gedeon Richter Austria GmbH

Mag. Susanne Martin

A-1030 Wien, Hainburger Straße 20

E-Mail:

susanne.martin@gedeonrichter.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Esmya 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Ulipristalacetat ist indiziert zur 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).

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.

- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. + 43 (0) 2231/61258-0
Fax + 43 (0) 2231/61258-10**

**Homepage:
www.kup.at/gynaekologie**

Dr. Böhm®

Isoflavone als
First-Line-Empfehlung*

JETZT NEU

die einzigartige Kombination aus Isoflavon und Griffonia –
dem „Botenstoff des Glücks“

Das Power-Duo in der Menopause

Isoflavone plus Griffonia (afrikanische Schwarzbohne) mit 5-HTP:
Die hormonfreie Pflanzen-Synergie – speziell für die Frau ab 40.



*Österreichische Menopausegesellschaft: Soja-Isoflavone als Mittel erster Wahl gegen vasomotorische Beschwerden in der Menopause, Gynecological Endocrinology 2016 Mar 4;1-4

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Wer möchte sie nicht? Die Anti-Aging-Wunderpille, die das Leben verlängern kann – natürlich gerne bei erhaltener Lebensqualität.

Seit Menschengedenken ist die Suche nach ihr faszinierend, aber bisher nicht erfolgreich. In seinem Artikel beschäftigt sich **A. Römmeler** mit Substanzen, die zumindest in Tiermodellen die gesunde Lebensspanne verlängern und das Altern verzögern. Im Mittelpunkt solcher Regulatoren steht der mTOR-Komplex („mechanistic Target of Rapamycin“). Er verknüpft Signale wie Energie-, Nahrungs- und Stressstatus mit grundlegenden Aktivitäten der Zelle, zu denen Proliferation versus Zellarrest sowie Reparatur versus Apoptose gehören.

Im zweiten Artikel von **Foisner W et al.** wird die Wirksamkeit eines Kuraufenthaltes aus anderer Indikation auf Wechseljahresbeschwerden beschrieben. Die Bilanz ist (nachhaltig) positiv, allerdings bleibt offen, über welchen Zeitraum der Kuraufenthalt jeweils erfolgte.

Ich wünsche Ihnen einen goldenen Herbst und viel Freude bei der Lektüre!

Ihre Petra Stute



Petra Stute

Éditorial

Chère consœur,
Cher confrère,

Le comprimé anti-vieillessement qui prolonge la vie comme par magie, et cela si possible sans restrictions de la qualité de vie ... qui ne voudrait pas l'avoir?

Depuis la nuit des temps, l'humanité est à sa recherche avec fascination, mais sans succès jusqu'à présent. **A. Römmeler** discute dans son article des substances qui ont permis – du moins dans des expérimentations animales – de prolonger la vie et de retarder le vieillissement. Parmi ces régulateurs, le complexe de mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) joue un rôle central. Il associe des signaux tels que l'état énergétique, nutritionnel ou de stress à des activités fondamentales de la cellule (par exemple prolifération versus arrêt du cycle cellulaire, réparation versus apoptose).

L'article de **Foisner W et al.** décrit l'efficacité d'un séjour de cure (prescrit pour d'autres raisons) contre les symptômes climatiques. Le bilan est positif (avec des effets prolongés), mais il reste à établir quelle était dans chaque cas la durée du séjour de cure.

Je vous souhaite un magnifique automne ensoleillé et une excellente lecture!

Bien à vous,
Petra Stute

Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Präsidentin: Dr. med. Katharina Schiessl
Administration SMG, Postfach 754, CH-3076 Worb
Tel.: 031/819 89 71, Fax: 031/819 89 20; E-Mail: administration@meno-pause.ch



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

women's health

CS Schweizerische Menopausengesellschaft, SMG
Swiss Society of Menopause, SSMM
Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, SGReM
Société Suisse de Médecine de la Reproduction, SSReM
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, AGZRE
Groupement de Travail de l'Endocrinologie gynécologique et de la Médecine de la Reproduction, GTZRE

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

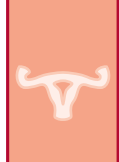
Donnerstag 12. Januar 2017
Mittwoch 11. Januar 2017: Vorstandssitzungen und Generalversammlungen

CHUV LAUSANNE
Auditoire / Hörsaal César Roux

SAVE THE DATE 2017

© Pégia Colombo - www.pazio.ch

www.meno-pause.ch



cobagin[®]

Suspension

Das Natürliche vollkommene Intimpflege Konzept

Präventiv • Begleitend • Nachsorgend

Treffen Sie eine Entscheidung für das Wohl Ihrer Patientinnen

- » Hormonfrei, ohne Silikone und austrocknender Paraffine
- » Funktionseiwiese bilden eine selektive Barriere und fördern die Regeneration der Epithelien
- » Anhaltend feuchtigkeitsspendend, ohne an der Kleidung zu kleben und ohne unangenehmes Nässeempfinden

Eine einzigartige Komposition aus

- » Natürlich regulierenden Proteinen
- » Entspannendem Orangenschalenöl
- » Sonnenblumen – und Jojobaöl
- » Antibakteriellem Rosmarinöl
- » Regenerierendem Lavendelextrakt
- » Förderndem Lavendelöl

cobagin Suspension ist geeignet bei

- » Unspezifischen Reizungen
- » Wiederkehrenden Irritationen
- » Trockener und rissiger Epithelien
- » Medikamentösen Therapien-
Begleitend als Intimpflege



Von jeder Apotheke über Grosshändler als Dispo-Artikel bestellbar.
Fordern Sie weitere Informationen und Muster an.

 DE-PZN: 7635173

 AT-PZN: 4009417

 Pharmacode: 5082936

Identymed Swiss AG, CH-8835 Feusisberg | Identymed GmbH, DE 80997 München | info@cobagin.com | www.cobagin.com

Editorial Board

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. Rossmannith,
Karlsruhe

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