

Gynäkologische Endokrinologie

1/2017

www.kup.at/
gynaekologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Offizielles Organ
der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ
der Österreichischen
Menopausengesellschaft

Einsatz fertilitätserhaltender Maßnahmen – gibt es Kontraindikationen?

K. Mayerhofer

Polyzystisches Ovarsyndrom – ein aktueller Überblick über therapeutische Ansätze bei Kinderwunsch und metabolischen Komorbiditäten

F. Lunger, B. E. Seeber

Menopause, Stress und Verdauungsbeschwerden: Supportive Ansätze aus der Tibetischen Konstitutionslehre

H. Schwabl, C. Vennos

Rubriken

News-Screen

First to know

Tipps & Tricks im Gyn-Ultraschall

Die Mädchensprechstunde

Menopause heute und morgen

Fallbericht

Kongressbericht

Pharma-News

Ergänzungen Schweiz

Mitteilungen der Schweizerischen
Menopausengesellschaft / SMG

Aktuelles

Medizintechnik

Pharma-News

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Mosby's Index



Fluomizin[®]

10 mg Dequaliniumchlorid – Vaginaltabletten

bei bakterieller Vaginose

- in allen Phasen der Schwangerschaft und Stillzeit einsetzbar ^{1, 2, 3, 4, 5}
- antimikrobielle Aktivität gegen alle relevanten Pathogene vaginaler Infektionen ^{1, 6}
- erfasst auch Atopobium Vaginae ⁷
- keine Resistenzen ¹



Inhalt

Editorial	5
F. Fischl, A. Tramontana	
Einsatz fertilitätserhaltender Maßnahmen – gibt es Kontraindikationen?	7
K. Mayerhofer	
Polyzystisches Ovarsyndrom – ein aktueller Überblick über therapeutische Ansätze bei Kinderwunsch und metabolischen Komorbiditäten	12
F. Lunger, B. E. Seeber	
Menopause, Stress und Verdauungsbeschwerden: Supportive Ansätze aus der Tibetischen Konstitutionslehre	16
H. Schwabl, C. Vennos	
Rubriken	
News-Screen	
Assistierte Reproduktion	20
M. Feichtinger	
News-Screen Menopause	
Sexualität in der Menopause	22
P. Frigo	
First to know	24
P. Stute	
Tipps & Tricks im Gyn-Ultraschall	
Wann ist PCO wirklich PCO?	26
C. Brezinka	
Die Mädchensprechstunde	
Wenn die Fertilität unb(f)r(a)uch(t)bar scheint – von der weiblichen Subfertilität zur Diagnose	29
A. Tramontana	
Menopause heute und morgen	
Ultrasound Prediction of Endometrial Malignancy in Postmenopausal Bleeding	32
A. Tramontana	
Fallbericht	
Langzeitintervalltherapie mit Ulipristalacetat vermeidet Hysterektomie	34
T. Römer	
Kongressbericht	
Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft e. V. – Menopause und darüber hinaus ...	36
A. Göttenauer	
Pharma-News	38
Ergänzungen Schweiz	
Editorial	I
P. Stute	
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG	III
Aktuelles	
Ulipristalacetat (UPA) zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Uterus myomatosus	IV
F. Fischl	
Medizintechnik	XI
Pharma-News	XII

Jänner

Februar

März

April

Mai

Juni

Juli

August

September

Oktober

November

Dezember

Jänner

SEASONIQUE®

Die Pille für die Verhütung im Langzyklus.

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



seasonique®

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

Fachkurzinformation siehe Seite 42



ratiopharm

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Nachdem die ersten wärmenden Sonnenstrahlen das baldige Ende des diesmal zum Teil sehr kalten Winters ankündigen, darf ich Sie mit meinem Team in dieser ersten Ausgabe des Jahres 2017 unseres Journals recht herzlich begrüßen. In bewährter Weise finden Sie wieder unsere Kolumnen bzw. Rubriken, wobei unsere Redakteurin Kollegin **A. Tramontana** in der „Mädchensprechstunde“ in den kommenden Ausgaben die Problematik der jungen Frau im fertilen Alter, deren physiologische Fertilität und Gefährdung derselben durch gynäkologische Erkrankungen in den Mittelpunkt stellen wird. Die weibliche Subfertilität im jungen Erwachsenenalter ist ein Kapitel mit vielen Fragestellungen, unzähligen Ursachen, oft schwierigen Bedingungen und immer komplexeren Behandlungsstrategien. Als Serie werden organspezifische Funktionsstörungen von Experten der verschiedenen Disziplinen differenzialdiagnostisch besprochen und therapeutisch auf dem neuesten Stand diskutiert. Am Anfang gibt uns Kollegin A. Tramontana einen allgemeinen Überblick über diese Problematik und danach liefern die Autoren **M. Lipovac** und **M. Imhof** einen Einblick in die moderne Fertilitätsabklärung, einem wichtigen Schritt zur richtigen Diagnose eines unerfüllten Kinderwunsches. Natürlich werden auch weiterhin die speziellen Bedürfnisse und Herausforderungen des jungen Mädchens bzw. der jungen Frau in gewohnter Form abgehandelt.

Eine Reihe weiterer spannender Themen finden Sie in dieser Ausgabe. So befassen sich **B. Seeber** und Mitarbeiter aus Innsbruck mit dem polyzystischen Ovarsyndrom und geben einen aktuellen Überblick über therapeutische Ansätze bei Kinderwunsch und metabolischen Komorbiditäten – ein immer spannendes und wichtiges Thema, gerade den Kinderwunsch betreffend. Passend dazu finden Sie in „Tipps & Tricks im Gyn-Ultraschall“ von **Ch. Brezinka**: „Wann ist PCO wirklich PCO?“ In gewohnter Weise bringt uns Kollege Brezinka, didaktisch hervorragend, mit entsprechenden anschaulichen US-Bildern unterlegt, die Problematik der Ultraschalldiagnose eines PCOS näher.

K. Mayerhofer setzt sich in seinem Artikel „Über den Einsatz fertilitätserhaltender Maßnahmen – gibt es Kontraindikationen?“ mit diesen Möglichkeiten, die zunehmend vermehrt in Anspruch genommen werden, und deren individuellen Anpassungen an die Betroffenen auseinander.

Völlig andere Behandlungsansätze betreffend Menopause, Stress und Verdauungsbeschwerden zeigt uns die Arbeitsgruppe um **H. Schwabl** diesbezüglich in ihren supportiven Ansätzen aus der Tibetischen Konstitutionslehre. Ein sehr interessanter, wichtiger Beitrag sowohl eines anderen Körperbildes als auch eines anderen Behandlungsansatzes dieser Beschwerden. Dieser Behandlungsansatz lässt sich jedoch auch in unsere Therapien mit einbeziehen.

Im „News-Screen Assistierte Reproduktion“ fasst **M. Feichtinger** zwei interessante Artikel zusammen. Im „News-Screen Menopause“ setzt sich **P. Frigo** mit mehreren internationalen Arbeiten über die Sexualität in der Menopause auseinander und gibt jeweils eine kurze prägnante Stellungnahme dazu ab.

In „First to know“ von **P. Stute** gibt es kurze Zusammenfassungen von zwei internationalen Studien betreffend Genisteingabe zur Verbesserung des postmenopausalen Glukosemetabolismus und Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen: orale versus transdermale Östrogen-therapie.

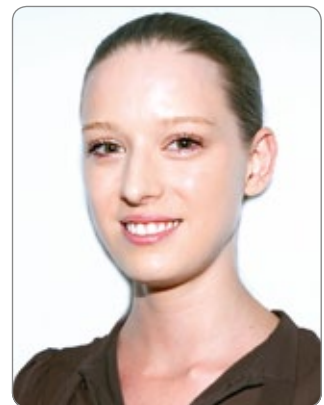
Ein Fallbericht, ein kurzer Kongressbericht der Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft sowie Pharma-News runden dieses ausführliche Heft in gewohnter Weise ab.

In diesem Sinne wünschen wir Ihnen eine wirklich interessante und spannende Lektüre!

Franz Fischl, Herausgeber, und Alessandra Tramontana, Redakteurin



Franz Fischl



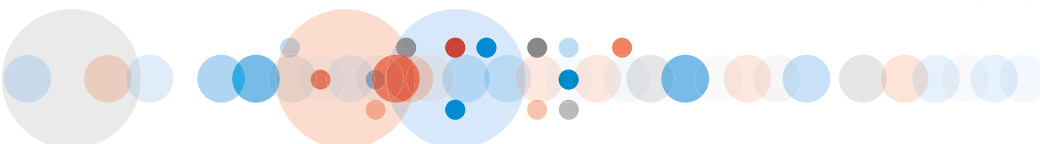
Alessandra Tramontana



ENDZEIT FÜR SYMPTOMATISCHE MYOME

Langzeit-Intervall-Therapie mit

esmya[®] 5mg
Ulipristalacetat



Einsatz fertilitätserhaltender Maßnahmen – gibt es Kontraindikationen?

K. Mayerhofer

Kurzfassung: In den letzten Jahren ist das Interesse am Einsatz fertilitätserhaltender Maßnahmen bei Patientinnen, die in Gefahr eines vorzeitigen Versagens der ovariellen Funktion sind, deutlich gestiegen. Dies betrifft vor allem Frauen mit onkologischen Erkrankungen, bei denen notwendige therapeutische Interventionen (Chirurgie, Chemotherapie, Strahlentherapie) zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Fertilität und der endokrinen Funktion führen. Primär müssen im Rahmen eines Beratungsgesprächs Pro und Kontra fertilitätserhaltender Maßnahmen exakt abgeklärt werden, es muss festgestellt werden, ob für die jeweilige Patientin überhaupt Methoden des Fertilitätserhaltes infrage kommen. In weiterer Folge muss speziell

auf die individuelle Situation der Patientin eingegangen werden, um die optimale fertilitätserhaltende Maßnahme einleiten zu können.

Schlüsselwörter: Fertilitätserhalt, Ovarian Tissue Banking, GnRH-Analoga, IVF, Kontraindikationen

Abstract: Methods for Fertility Preservation and Possible Contraindications. In recent years, different methods for fertility preservation have been developed for patients who may suffer from premature ovarian failure mainly after modern therapies to treat oncologic diseases. These therapeutic options include surgical pro-

cedures, chemotherapy, or irradiation that lead to an increased risk of diminution of ovarian function and therefore to a substantial decrease in fertility as well as hormonal function. Nevertheless, in some cases these fertility preservation treatments could have adverse effects and therefore cannot be recommended in all situations. It is very important to analyze the special situation of each patient and to offer different methods according to the individual disease of the patient. **J Gynäkol Endokrinol 2017; 27 (1): 7–11.**

Key words: fertility preservation, ovarian tissue banking, IVF, GnRH analogues, contraindications

● Einleitung

Der Einsatz unterschiedlicher fertilitätserhaltender Maßnahmen kommt Patientinnen mit dem Risiko eines frühzeitigen Verlustes der Eierstockfunktion zugute. Dies betrifft vor allem Frauen mit onkologischen Erkrankungen, bei denen notwendige therapeutische Interventionen (Chirurgie, Chemotherapie, Strahlentherapie) zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Fertilität und der endokrinen Funktion führen. Durch direkte, therapiebedingte toxische Wirkung kann entweder unmittelbar unter laufender Krebsbehandlung oder aber auch mit einiger Verzögerung ein vorzeitiges Versagen der ovariellen Funktion (POF) eintreten.

Neben onkologischen Indikationen zur zytostatischen Therapie gibt es auch benigne Erkrankungen, bei denen therapeutische Maßnahmen in einem POF resultieren können. So werden Chemotherapeutika auch bei verschiedenen schweren benignen Erkrankungen (z. B. Lupus erythematoses) mit potenziell negativen Auswirkungen auf die Fertilität eingesetzt [1]. Außerdem können schwere chirurgische Eingriffe (z. B. bei Endometriose) zu einem Verlust der ovariellen Funktion führen.

Laufende innovative Verbesserungen von Zytostatika bedingen vor allem im Bereich von Krebserkrankungen im Kindesalter immer bessere Überlebensraten. Im Jahr 2010 war 1 von 250 Erwachsenen ein Überlebender einer kindlichen onkologischen Erkrankung [2].

Parallel dazu ist in Industrieländern eine Änderung der Familienplanung zu beobachten: Immer mehr Frauen entschließen sich, erst im fortgeschrittenen Alter ihr erstes Kind zu bekommen. So nahm in den USA die Anzahl der 40–45-jährigen Primiparae zwischen 1990 und 2002 um 44 % zu [3].

Diese beiden Entwicklungen führen dazu, dass die Anzahl an Frauen mit einem Risiko eines vorzeitigen Versagens der Ovarialfunktion bei gleichzeitigem Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion (Erhalt der Fertilität und des natürlichen hormonellen Gleichgewichtes) zunimmt.

Infertilität als Folge einer Krebstherapie wurde als massive Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Frauen beschrieben [4].

In der Vergangenheit wurde möglichen Folgen einer spezifischen Behandlung in Bezug auf Fertilitätsverlust der betroffenen Frauen zu wenig Beachtung geschenkt. In den letzten Jahren allerdings, unter anderem durch die Gründung des Netzwerks FertiPROTEKT im Jahr 2006, ist das Interesse an fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei jungen Patientinnen stark gestiegen.

Neben den eindeutig positiven Aspekten fertilitätserhaltender Maßnahmen muss allerdings festgehalten werden, dass auch teils gravierende unerwünschte Effekte auftreten können, die zu einer Gefährdung der betroffenen Patientin führen können und daher kontraindiziert sind.

● Fertilitätserhaltende Maßnahmen

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Möglichkeiten zum Erhalt der Fertilität und/oder der endokrinen Funktion entsprechend den Empfehlungen des Netzwerks FertiPROTEKT kurz zusammengefasst (Tab. 1).

Eingelangt am 26. September 2016; angenommen nach Revision am 7. Oktober 2016; Pre-Publishing Online am 7. Dezember 2016

Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Klaus Mayerhofer, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: klaus.mayerhofer@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Vereinfachte Darstellung für den Einsatz von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei postpubertären Mädchen. Chemo: Chemotherapie; OTB: „ovarian tissue banking“; E2: Östrogen. Mod. mit freundlicher Genehmigung nach [5].

Bestrahlung des kleinen Beckens	Chemo kann 2 Wochen verschoben werden		Chemo kann nicht verschoben werden
	Tumor von E2 nicht abhängig	E2-abhängiger Tumor	
– Transposition der Ovarien und/oder – OTB und/oder – Ovarielle Stimulation	– Ovarielle Stimulation und/oder – OTB und/oder – GnRH-Analoga	– Ovarielle Stimulation, Aromatasehemmer und/oder – OTB und/oder – GnRH-Analoga	– OTB und/oder – GnRH-Analoga

Fertilitätserhaltende Chirurgie

Bei Frühstadien bestimmter Malignome (z. B. Zervixkarzinom, Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom) sind chirurgische Interventionen, die die Fertilität erhalten, möglich [6]. Allerdings ist in diesen Fällen eine exakteste Aufklärung der Patientin zwingend erforderlich.

Transposition der Ovarien

Bei bestimmten Erkrankungen (vor allem bei M. Hodgkin und Zervixkarzinom) kann das laparoskopische Hochbinden der Ovarien aus dem Strahlenfeld heraus vor einer Bestrahlung des kleinen Beckens sinnvoll sein. Es wird für Patientinnen, die jünger als 40 Jahre alt sind, eine Erfolgsrate von 85 % angegeben. Als Nebenwirkungen werden abdominelle Schmerzen, Tubeninfarkt, spontane Reposition der Ovarien vor Beginn der Strahlentherapie, Metastasen und die Tatsache, dass vor einer Spontanschwangerschaft ein zweiter operativer Eingriff notwendig ist, angegeben [7]. Da der Verlust der Eierstockfunktion trotz Transposition eintreten kann, ist die gleichzeitige Durchführung einer Kryokonservierung von Ovargewebe empfohlen. Vor einer systemischen Chemotherapie allerdings schützt dieses Verfahren nicht.

Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Oozyten

Bei genügend langem Zeitfenster (mindestens 2 Wochen bis zum geplanten Beginn der Chemotherapie) kann eine ovarielle Stimulation durchgeführt werden. Allerdings muss die-

ses Verfahren vor allem bei Patientinnen mit östrogenabhängigen Tumoren (z. B. Mammakarzinom) in enger Kooperation mit den Onkologen kritisch diskutiert werden. Hier könnten im Rahmen der Stimulation zur Minimierung des Östradiolanstieges Aromatasehemmer oder selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs) verabreicht werden [8].

Üblicherweise wird die Behandlung mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) und die Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen mittels Vitrifikation durchgeführt, um die Erfolgchancen des Verfahrens zu erhöhen [9].

Im Rahmen des Fertilitätsnetzwerks FertiPROTEKT wurden im Durchschnitt 11,6 Oozyten gewonnen, die Fertilisationsrate pro entnommene Oocyte betrug 61,3 % [5].

Probleme der ovariellen Stimulation sind einerseits die Gefahr einer ovariellen Überstimulation (OHSS), andererseits die erhöhten Östradiolspiegel während des Stimulationszyklus und eventuelle Verzögerungen des Beginnes der lebenswichtigen zytostatischen Therapie.

Einsatz von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten (GnRH-Analoga)

Der Effekt von GnRH-Analoga wird nach wie vor kontrovers diskutiert [10]. In mehreren retrospektiven Studien (allerdings mit einem sehr heterogenen Patientenkollektiv) wurde ein eindeutiger Ovar-protektiver Effekt von GnRH-Analoga beschrieben [11]. Mittlerweise gibt es auch einige randomisierte Studien, die teils unterschiedliche Ergebnisse beschreiben. Die wenigen Metaanalysen zeigen aber durchwegs einen positiven Effekt des Einsatzes der GnRH-Analoga (Tab. 2).

Die Tatsache, dass kein Effekt auf die tatsächliche Schwangerschaftsrate beobachtet werden konnte, ist aber sicherlich mit der relativ kurzen Beobachtungszeit verbunden (maximal 2 Jahre) – ein Zeitraum, wo aus onkologischer Sicht die Patientin nicht schwanger werden soll.

GnRH-Analoga sollen aufgrund des „Flare-up“-Effektes mindestens 1 Woche vor Beginn der Chemotherapie appliziert werden.

Tabelle 2: Metaanalysen betreffend die Wirksamkeit von GnRH-Analoga.

Autoren	n RCT	n Patientinnen	Effekt
Bedaiwy et al. 2011 [12]	6	340	Positiv: – Höhere Rate an Wiederauftreten der Menstruation und der Ovulation – Kein Effekt auf Gravidität
Yang et al. 2013 [13]	5	528	Positiv: – Weniger POF – Kein Effekt auf Menstruation oder spontane Gravidität
Del Mastro et al. 2014 [14]	9	765	Positiv: – Weniger POF (p = 0,013) Bzgl. Schwangerschaft: – Kurzer Follow-up! (nur 3 Studien mit 2 Jahren) – Kaum Berichte (insgesamt nur 13 Graviditäten)

Kryokonservierung von Ovargewebe („ovarian tissue banking“ [OTB])

Nach onkologischer Freigabe wird laparoskopisch ein Teil eines Ovars vor der entsprechenden onkologischen Therapie entfernt, aufgearbeitet und stückchenweise kryokonserviert. Bei klinischer Vollremission und nach onkologischer Freigabe können mehrere aufgetaute Ovarkortextstückchen rücktransplantiert werden, um sowohl die Fertilität als auch die endokrine Funktion zu restituieren. Den größten Erfolg hat das Verfahren bei einer orthotopen Rücktransplantation, das heißt Applikation der Ovarkortextstückchen in eine Ovarialtasche im Bereich der Fossa ovarica oder in das Ovar [15]. Dieses Verfahren führt nahezu zu keiner Therapieverzögerung, hat keinen unerwünschten Östrogenanstieg, kann auch bei präpubertären Mädchen angewandt werden und kann sowohl bei Chemo- als auch Strahlentherapie eingesetzt werden.

Das Operationsrisiko ist als gering anzusehen [16]. Auch das Risiko einer Rückübertragung von Tumorzellen bei Transplantation ist als äußerst gering einzustufen [17]. Selbstverständlich müssen diese Risiken aber ausführlich mit der Patientin besprochen werden.

Alle beschriebenen fertilitätserhaltenden Maßnahmen können, je nach individueller Situation, auch kombiniert werden.

● Kontraindikationen

Neben klaren Indikationen für fertilitätserhaltende Maßnahmen gibt es aber auch Krankheitsbilder, bei denen alle oder einige der oben beschriebenen Methoden kontraindiziert sind, da sie entweder nicht anwendbar sind oder eine Gefährdung der betroffenen Patientinnen bewirken würden.

Das oberste Ziel einer umfassenden Patientenbehandlung ist natürlich die Gesundheit und das Überleben der betroffenen Patientin. Alle fertilitätserhaltenden Maßnahmen müssen sich diesem Ziel unterordnen und dürfen keinesfalls die Heilung der Patientin verzögern oder sogar gefährden. Im Rahmen einer ausführlichen Beratungssituation müssen alle Faktoren individuell betrachtet werden und für die jeweilige Patientin müssen „maßgeschneiderte“ Methoden angeboten werden.

Da jede Fertilitätsberatung immer individuell zu sehen ist und oft unterschiedliche, komplexe Faktoren berücksichtigt werden müssen, kann diese Problematik zur Veranschaulichung am besten in Form von Kasuistiken und Fallbeispielen dargestellt werden.

Kasuistik 1 – Mammakarzinom

Da bei dieser Erkrankung verschiedenste Parameter involviert sind (Tumorbiologie, Art der Chemotherapie, adjuvante/neoadjuvante Therapie etc.), kann eine praxis-

orientierte Darstellung am besten mittels der vom Netzwerk FertiPROTEKT erstellten Tabelle erfolgen (Tab. 3). Kontraindikationen für fertilitätserhaltende Maßnahmen sind daraus klar ersichtlich.

Kasuistik 2 – Leukämie

Bei bestimmten hochaggressiven Leukämien des Kindesalters ist der frühzeitige Beginn einer onkologischen Therapie zwingend indiziert. Hier kann eine Verzögerung von wenigen Tagen über Leben und Tod entscheiden. In diesen Fällen sind daher jegliche fertilitätserhaltende Maßnahmen kontraindiziert.

Kasuistik 3 – Gynäkologische Malignome

Bei fortgeschrittenen Malignomen sind fertilitätserhaltende Maßnahmen nicht indiziert. Bei bestimmten onkologischen Erkrankungen kann je nach Art der geplanten Operation und nachfolgender Therapie individuell eine Transposition der Ovarien (Bestrahlung im kleinen Becken), die Gabe von GnRH-Analoga (bei Uterusexstirpation ohne Ovariectomie, für eventuell spätere Leihmutterschaft) oder auch OTB angedacht werden. Bei jeglichem potenziellen Tumorbefall der Ovarien sind aber sowohl IVF als auch OTB kontraindiziert. Insgesamt muss in diesen Fällen der Einsatz fertilitätserhaltender Maßnahmen sehr kritisch diskutiert werden.

Kasuistik 4 – Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Fallbeispiel: Eine 33-jährige Patientin in sehr schlechtem Allgemeinzustand (Rollstuhl) kommt zur Beratung, eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid ist zeitnah geplant.

In diesem Fall ist eine IVF nicht möglich (Zeitverzögerung), die Gabe von GnRH-Analoga wäre möglich. Eine Operation bezüglich OTB aufgrund des deutlich reduzierten Zustandes der Patientin ist nicht sinnvoll. Auch die Risiken einer potenziellen Schwangerschaft müssen mit der Patientin exakt besprochen werden.

Kasuistik 5 – Gliom

Fallbeispiel: Eine 33-jährige Patientin mit Rezidiv-Gliom bei Zustand nach zweimaliger Hirnoperation und Chemotherapie kommt zur Beratung.

Tabelle 3: Mammakarzinom: Fertilitätsprotektion in Abhängigkeit vom Rezeptor-Status und onkologischer Therapieplanung bei mittlerem/hohem Amenorrhörisiko. Mit freundlicher Genehmigung aus [5].

	Adjuvanz		Neoadjuvanz	
	HR neg.	HR pos.	HR neg.	HR pos.
Hormonelle Stimulation & Oozyten-/Pronukleus-Kryokonservierung	+	(+) (ggf. in Kombination mit Letrozol)	(+) (ggf. in Kombination mit Letrozol)	–
Ovargewebe-Kryokonservierung	+	+	+	+
Kombinierte hormonelle Stimulation & Ovargewebe-Kryokonservierung	+	(+) (ggf. in Kombination mit Letrozol)	(+) (ggf. in Kombination mit Letrozol)	–
GnRH-Agonist	+	(–)	+	(–)

Die Gabe von GnRH-Analoga ist möglich. Sowohl IVF als auch OTB sind kontraindiziert: Es besteht ein Zustand nach mehrmaliger Chemotherapie, die Zeitverzögerung und der Allgemeinzustand der Patientin sind einschränkende Faktoren. Die Risiken einer potenziellen Schwangerschaft müssen mit der Patientin exakt besprochen werden

Kasuistik 6 – Osteosarkom

Fallbeispiel: Eine 23-jährige Patientin mit Osteosarkom des Unterkiefers und liegender PEG-Sonde kommt zur Beratung. Eine Chemotherapie ist geplant.

Die Gabe von GnRH-Analoga ist möglich. OTB ist aufgrund des Allgemeinzustandes der Patientin kontraindiziert. Eine IVF ist potenziell möglich, da die Chemotherapie nicht extrem zeitnah erfolgen muss. Die Risiken einer potenziellen Schwangerschaft müssen mit der Patientin exakt besprochen werden

Kasuistik 7 – Fibromatose (benigne Erkrankung)

Fallbeispiel: Eine 23-jährige Patientin mit Fibromatose der Bauchdecke und intraabdominaler Ausbreitung kommt zur Beratung. Es besteht ein Zustand nach zweimaligem Rezidiv und ausgedehnten chirurgischen Interventionen. Weiters hat die Patientin bereits zahlreiche Chemotherapiezyklen erhalten (die allerdings laut dem Hormonstatus die Ovarien noch nicht in ihrer Funktion eingeschränkt haben). Die Patientin leidet unter einem neuerlichen Rezidiv, eine Chemotherapie ist wieder geplant.

Die Gabe von GnRH-Analoga wäre möglich, OTB ist aufgrund des Ausmaßes der Fibromatose kontraindiziert.

Bei der Patientin wurde vor der ersten Chemotherapie eine IVF-Stimulation durchgeführt. Da seitens der Onkologie mittlerweile eine Schwangerschaft nicht mehr angestrebt werden darf, können die kryokonservierten Embryonen nur mehr einer Leihmutter eingesetzt werden.

Schlussfolgerung

Die ausführliche Beratung und Aufklärung der betroffenen Patientin über alle Möglichkeiten eines Ovarschutzes vor dem Einsatz ovarischädigender Therapien wurde in letzter Zeit zunehmend Routine. Bezüglich der Erfolgchancen der jeweiligen Methoden muss mit jeder Patientin individuell gesprochen werden. Wesentliche Parameter für einen Erfolg fertilitätserhaltender Maßnahmen sind das Alter der Patientin sowie die Art und die Dauer der Chemotherapie. Wie oben beschrieben ist der Einsatz von GnRH-Analoga sinnvoll. Bezüglich eines klar belegten Erfolges betreffend Schwangerschaftsraten sind aber noch weitere Studien notwendig. IVF-Methoden sind seit Langem State of the Art und zeigen die – je nach individueller Situation – entsprechenden Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten. OTB-Verfahren werden zunehmend zu einer Routinemethode. Laut Dokumentation am jährlichen FertiPROTEKT-Treffen im Februar 2016 in Heidelberg gibt es bis dato international über 60 dokumentierte Lebendgeburten mit einer aktuellen Schwangerschaftsrate von 25 %. Primär müssen im Rahmen eines Beratungsgesprächs

Pro und Kontra fertilitätserhaltender Maßnahmen exakt abgeklärt werden, es muss festgestellt werden, ob für die jeweilige Patientin überhaupt Methoden des Fertilitätserhaltes infrage kommen. In weiterer Folge muss speziell auf die individuelle Situation der Patientin eingegangen werden, um die optimale fertilitätserhaltende Maßnahme einleiten zu können. Gegebenenfalls können auch mehrere Verfahren kombiniert werden, um den bestmöglichen Schutz der Fertilität zu erreichen.

Am Beginn und am Ende eines Beratungsgesprächs sollte mit der Patientin immer besprochen werden, dass ihre Genesung oberste Priorität hat und keinerlei fertilitätserhaltende Maßnahmen eingeleitet werden dürfen, die zu einer Gefährdung der Patientin führen könnten.

Relevanz für die Praxis

Patientinnen, die von der Gefahr einer Reduktion ihrer Fertilität betroffen sind, bedürfen einer besonders aufmerksamen Beratung. Einerseits sind sie durch die Diagnose ihrer Grunderkrankung betroffen, andererseits stellt die Möglichkeit des Versagens ihrer Eierstockfunktion diese Patientinnen vor eine extrem schwierige Situation. Infertilität als Folge einer Krebserkrankung wird mittlerweile als massive Einschränkung der Lebensqualität beschrieben und auch anerkannt. Daher müssen vor einer zytotoxischen Therapie so rasch wie möglich eine ausführliche Beratung durch Experten sowie – falls möglich – fertilitätserhaltende Maßnahmen durchgeführt werden. Selbstverständlich sollen alle infrage kommenden fertilitätserhaltenden Methoden besprochen werden, diese dürfen keinesfalls die Genesung der betroffenen Patientin beeinträchtigen.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Lawrenz B, Neunhoeffer E, Henes M, et al. Fertilitätsprotektion bei jungen Patientinnen vor zytotoxischer Therapie: Klinische Erfahrungen bei über 130 beratenen Patientinnen und Review der Literatur. *Geburtsh Frauenheilk* 2010; 70: 494–8.
2. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 29–33.
3. Marthom E, Cohen I. Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 58–72.
4. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, et al. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 386–405.
5. von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 427–35.
6. Feichtinger M, Rodriguez-Wallberg KA. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers. *Gyn Oncol Res Pract* 2016; 3: 1–13.
7. Morice P, Haie-Meder C, Pautier P, et al. Ovarian metastasis on transposed ovary in patients treated for squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of two cases and surgical implications. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 605–7.
8. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3885–90.
9. Cobo A, Bellver J, Domingo J, et al. New options in assisted reproduction technology: the Cryotop method of oocyte vitrification. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 68–72.
10. von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertilitätsprotektion bei Frauen. Empfehlungen des Netzwerks FertiPROTEKT. *Geburtsh Frauenheilk* 2010; 70: 85–100.
11. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 2007; 12: 1044–54.
12. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 95: 906–14.e1–4.
13. Yang B, Shi W, Yang J, et al. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hor-

mone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast 2013; 22: 150–7.

14. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer Treat Rev 2014; 40: 675–83.

15. Ditttrich R, Lotz L, Keck G, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. Fertil Steril 2012; 97: 387–90.

16. Mayerhofer K, Ott J, Nouri K, et al. Laparoscopic ovarian tissue harvesting for cryopreservation: an effective and safe procedure for fertility preservation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 152: 68–72.

17. Kim SS, Radford J, Harris M, et al. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. Hum Reprod 2001; 16: 2056–60.

Univ.-Prof. Dr. Klaus Mayerhofer



1996–2000 Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien. 1. Juli 2000: Facharzt. 2000/2001 Tätigkeit an der Semmelweis-Frauenklinik Wien. 18. April 2001: Habilitation zu einem onkologischen Thema. Im Anschluss wissenschaftliche und klinische Tätigkeit im Bereich Onkologie und Urogynäkologie an der Abteilung für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien. Seit 2007 Tätigkeit an der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien. Seit 2007 Leiter des Programms „Fertilitätserhalt bei onkologischen Patientinnen“. Dezember 2011 Aufnahme in den Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie. 1. Oktober 2011: Stellvertretender Leiter der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien.

Neu! VitaGynial

Nährstoffe für mehr Lebensfreude



fördert die Serotonin Synthese



Neurotransmitter in Balance



Leistungsfähigkeit

MIT
B-VITAMINEN &
GRIFFONIA


GYNIAL
www.gynial.com



Polyzystisches Ovarsyndrom – ein aktueller Überblick über therapeutische Ansätze bei Kinderwunsch und metabolischen Komorbiditäten

F. Lunger^{1,2}, B. E. Seeber¹

Kurzfassung: Die Diagnose des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS) wird anhand der Rotterdam-Kriterien von 2003 gestellt und beinhaltet Oligo- oder Anovulation, Hyperandrogenämie und/oder klinische Zeichen einer Androgenisierung sowie polyzystische Ovarien im Ultraschall. Die Diagnose ist allerdings nicht immer klar. Bei unklarem Ovulationsstatus kann eine Progesteron-Bestimmung in der Mittlutealphase herangezogen werden. Klinische Zeichen einer Hyperandrogenämie werden durch Ethnizität maßgeblich beeinflusst und sollten in der Diagnosestellung berücksichtigt werden. Eine Kombinationsbestimmung von AMH und LH kann herangezogen werden, um Frauen mit sonographischer PCO-Morphologie von Frauen mit PCOS zu unterscheiden. Bei bestehendem Kinderwunsch ist ein erster wichtiger therapeutischer Schritt eine Gewichtsreduktion und Lifestyle-Management. Medikamentöse Therapieansätze beinhalten Clomifen, niedrig dosierte Gonadotropine sowie Metformin. Clomifen stellt aufgrund der hohen Schwangerschaftsraten immer noch die Erstlinientherapie dar. Anstatt mehrfacher Zyklen mit Clomifen sollten Gonadotropine eingesetzt werden, insbesondere bei Clomifen-resistenten Frauen, da eine höhere Ovulation- und Schwangerschaftsrate nachgewiesen wurde. Metabolische Komorbiditäten bei PCOS kommen gehäuft vor und sollten dementsprechend großzügig diagnostiziert und behandelt werden, um Spätfolgen zu reduzieren und/oder zu vermeiden. Konsensbeschlüsse internationaler Fachgesellschaften emp-

fehlen ein metabolisches Screening mittels Nüchternblutzucker-Bestimmung sowie oGTT bei allen Frauen mit PCOS oder zumindest bei PCOS-Patientinnen mit zusätzlicher Adipositas, Anovulation oder positiver Familienanamnese. Nüchtern-Insulin und HOMA-Index können eine IR diagnostizieren. Gezielte Therapien für die metabolische Komorbiditäten beinhalten Diät und adäquate körperliche Betätigung sowie die Einstellung von Hypertonie und Stoffwechselstörungen mit cholesterinsenkenden Medikamenten und Insulin-Sensitizern.

Schlüsselwörter: PCOS, Kinderwunsch, metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Komorbiditäten

Abstract: PCOS – A Current Overview of Therapeutic Options for Infertility and Metabolic Co-Morbidities. The diagnosis of the polycystic ovary syndrome continues to be made based on the 2003 Rotterdam criteria which include oligo- or anovulation, hyperandrogenemia and/or clinical signs of androgen excess, and polycystic ovaries on ultrasound. Nonetheless, the diagnosis is not always clear. In cases where one is unsure whether a woman ovulates, a progesterone level in the mid-luteal phase of the cycle can confirm ovulation. Clinical signs of hyperandrogenemia are strongly influenced by ethnicity, which should be considered during the assessment, although no ethnicity-related norms have been published.

Recent studies have shown that AMH in combination with LH can aid in differentiating sonographically observed PCO morphology (a common entity in younger women) from true PCOS. For women desiring pregnancy, the first therapeutic step is weight reduction as part of a lifestyle modification. Ovulation induction in these anovulatory women can be accomplished with clomiphene or low-dose gonadotropins, and may be combined with metformin. Clomiphene continues to be the first-line treatment because of its ease of administration, low costs and success rates. Low-dose gonadotropins may have an even higher success rate of ovulation and pregnancy, especially in clomiphene-resistant women, but are much more expensive. Metabolic co-morbidities are very common in women with PCOS and should be diagnosed and treated in order to prevent or reduce future consequences. International recommendations include screening women with PCOS for diabetes with fasting glucose and oral glucose tolerance test, especially those with adiposity, anovulation and positive family history. Fasting insulin or HOMA Index can be used to assess for IR. Targeted therapies for the metabolic aspects of PCOS include diet and exercise as part of lifestyle modification, treatment of hypertension and hypercholesterolemia with appropriate medications, and the use of insulin sensitizers for insulin resistance. **J Gynäkol Endokrinol 2017; 27 (1): 12–5.**

Key words: PCOS, infertility, metabolic syndrome, cardiovascular comorbidities

● Diagnostik

Die Diagnose eines polyzystischen Ovarsyndroms wird nach den Rotterdam-Kriterien gestellt und kann diagnostiziert wer-

den, wenn mindestens 2 von 3 der folgenden Punkte erfüllt sind: Oligo- oder Anovulation, Hyperandrogenämie und/oder klinische Zeichen einer Androgenisierung sowie polyzystische Ovarien im Ultraschall [1]. Der Ovulationsstatus wird entweder anamnestisch oder durch die Bestimmung von Progesteron in der Mittlutealphase, bzw. am 21.–23. Zyklustag, beurteilt. Eine Hyperandrogenämie sowie eine Androgenisierung können biochemisch durch erhöhtes Testosteron oder einen erhöhten freien Androgen-Index (FAI) oder klinisch anhand der Präsenz von Hirsutismus (Ferriman-Gallwey-Score > 7 Punkte), Akne, Seborrhö oder Haarausfall identifiziert werden. Die klinische Hyperandrogenämie ist oft schwierig zu beurteilen: Die Ethnizität der Patientin kann ihren Haarwuchs

Eingelangt am 3. Mai 2016; angenommen am 12. Oktober 2016; Pre-Publishing Online am 7. Dezember 2016

Aus der ¹Universitätsklinik für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; ²Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Kantonsspital Baden, Schweiz

Korrespondenzadresse: Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Beata Seeber, Universitätsklinik für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: beata.seeber@tirol-kliniken.at

stark beeinflussen, es gibt allerdings keine publizierten Ethnie-spezifischen Normalwerte.

Gemäß aktuellen Kriterien werden polyzystische Ovarien sonographisch durch die Anwesenheit von mindestens 12 (peripher angeordneten) Follikeln mit einem Durchmesser von < 10 mm oder durch ein Gesamtvolumen des Ovars von > 10 cm³ definiert.

Die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH) kann herangezogen werden, um gesunde Frauen mit polyzystischer Ovar-Morphologie (PCOM) von Frauen mit PCOS zu diskriminieren. Ein AMH-Wert > 48 pmol/l (6,7 ng/ml) hat 60 % Sensitivität für das Vorliegen eines PCOS, kombiniert mit einem LH-Wert > 6 IU/l kann mit 82,6 % Wahrscheinlichkeit das Vorliegen eines PCOS angenommen werden [2]. Allgemein weisen Frauen mit PCOS höhere AMH-Werte aufgrund der meist höheren Anzahl von vorhandenen Follikeln auf. Es konnte allerdings nachgewiesen werden, dass bei PCOS auch pro Antralfollikel höhere AMH-Konzentrationen im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen gebildet werden [3].

● PCOS und Kinderwunsch

Bei Frauen mit PCOS und bestehendem Kinderwunsch gibt es grundsätzlich zwei wichtige therapeutische Ziele: die Heranreifung und Ovulation eines dominanten Follikels, die in einer Einlingsschwangerschaft resultieren soll. Ein wichtiger erster Schritt in der Beratung und Betreuung der Patientinnen ist das so genannte „Lifestyle-Management“. Eine Gewichtsreduktion verbessert die Zyklusregelmäßigkeit, die Ovulationshäufigkeit und erhöht damit die Spontanschwangerschaftsraten [4]. Sogar bei einer moderaten Gewichtsreduktion von 5 % ist eine deutliche Verbesserung der Insulinresistenz sowie der Zyklicität zu beobachten [4]. Obwohl alle Diäten, die in einer Gewichtsabnahme resultieren, diesbezüglich positive Effekte zeigen, scheint das effizienteste Diät-Regime die so genannte Glyx-Diät („Low glycemic index“-Diät) zu sein [5].

In einer randomisierten kontrollierten Studie untersuchten Legro et al. gängige präkonzeptionelle therapeutische Interventionen auf ihre Effizienz in Hinsicht auf Ovulationsraten [6]. In die Studie eingeschlossen wurden infertile Frauen mit PCOS im Alter zwischen 18 und 40 Jahren mit einem BMI zwischen 27 und 42 kg/m², die entweder für 16 Wochen mit einem oralen Kontrazeptivum (OCP) therapiert wurden oder sich einer Lifestyle-Modifikation unterzogen (reduzierte Kalorienaufnahme in Kombination mit Sibutramin oder Orlistat). Ein dritter Studienarm erhielt die Kombination der genannten Therapieregime (orales Kontrazeptivum + Lifestyle-Modifikation/Sibutramin/Orlistat). Anschließend wurden alle Teilnehmerinnen mit Clomifen über 4 Zyklen behandelt. Die relative Gewichtsabnahme war am höchsten in der „Lifestyle-Gruppe“ (–6 %), in der OCP-Gruppe konnte eine Gewichtsabnahme von 1 % beobachtet werden. Die Ovulationsrate war in der Kombinationstherapie-Gruppe höher als bei Frauen unter OCP-Monotherapie (67 % vs. 46 %; $p = 0,13$).

Das Ziel in der Sterilitätsbehandlung bei PCOS besteht aus der erfolgreichen Ovulationsinduktion, es ist allerdings nicht klar, welche die beste ist. In einer prospektiven, randomisierten

Studie wurden 626 infertile Frauen mit PCOS einer Therapie über 6 Monaten mit entweder Clomifen, Metformin oder einer Kombination von Metformin und Clomifen zugeteilt. Die Frauen waren zwischen 27 und 28 Jahre alt, hatten einen BMI von 34–36 kg/m² und eine seit mindestens 40 Monaten bestehende Infertilität. Der durchschnittliche HOMA-Index der Patientinnen betrug 5,2–5,6, 18 % der Studienteilnehmerinnen wiesen abnormale Nüchternblutzucker-Werte auf. Die Autoren kamen zum Schluss, dass Clomifen sowohl in Bezug auf die Ovulationsraten (49 % vs. 29 %) als auch die Schwangerschafts- (23,9 % vs. 8,7 %) und Lebendgeburtenraten (23 % vs. 7 %) einer Metformin-Monotherapie überlegen ist. Die Kombinationstherapie war der Metformin-Therapie überlegen, unterschied sich aber im Outcome statistisch nicht von der Clomifen-Monotherapie [7].

Studien haben gezeigt, dass niedrig dosierte Gonadotropine im Vergleich zu Clomifen höhere Schwangerschaftsraten erzielen, möglicherweise aufgrund des nicht vorhandenen negativen Effekts auf das Endometrium [8]. Eine neuere Metaanalyse hat die Effektivität von niedrig dosierten Gonadotropinen in der Behandlung von Clomifen-resistenten Frauen belegt [9]. Eine protrahierte Therapie mit Clomifen scheint daher nicht sinnvoll. Zu berücksichtigen in der Entscheidungsfindung sind nicht zuletzt auch die Anwendungsvorteile oral applizierbarer Medikamente im Vergleich zu injizierbaren Therapeutika sowie die wesentlich höheren Kosten der Gonadotropine, insbesondere wenn ihre Anwendung nicht durch die Krankenkasse gedeckt wird. Weitere Therapieoptionen wie z. B. Aromatase-Inhibitoren scheinen effektiv zu sein, ihre Sicherheit ist allerdings noch nicht vollständig geklärt und sie sind daher für die Indikation der Ovulationsinduktion in Österreich nicht zugelassen. Inositol sollte nicht verwendet werden, da in Studien kein Wirknachweis erbracht werden konnte.

Zusammengefasst stellt Clomifen aufgrund der hohen Schwangerschaftsraten immer noch die Erstlinientherapie dar, die Therapie ist praktisch (orale Verfügbarkeit, weniger Kontrollvisiten notwendig) und kosteneffizient. Anstatt mehrfacher Zyklen mit Clomifen sollten Gonadotropine eingesetzt werden, insbesondere bei Clomifen-resistenten Frauen, da eine höhere Ovulations- und Schwangerschaftsrate nachgewiesen werden konnte [9].

● PCOS und metabolische Aspekte

Der Zusammenhang zwischen metabolischen Erkrankungen und PCOS ist gut beschrieben. Während in jungen Jahren insbesondere die reproduktionsassoziierten Störungen beim PCOS im Vordergrund stehen, verschiebt sich der Fokus der Behandlung mit zunehmendem Alter in Richtung kardiovaskuläre sowie metabolische Komorbiditäten [10]. Insulinresistenz ist nicht Teil der diagnostischen Kriterien für PCOS, sie kommt in unterschiedlich starker Ausprägung aber in 50–70 % aller Frauen mit PCOS vor und scheint unabhängig vom BMI zu sein [11, 12]. Anovulatorische Frauen mit PCOS sind dabei stärker betroffen als PCOS-Frauen mit ovulatorischen Zyklen [13].

Die Prävalenz einer gestörten Glukosetoleranz sowie Typ-2-Diabetes bei PCOS ist im Vergleich zu alters- und gewichts-

„matched“ Frauen ohne PCOS deutlich höher [14]. Eine gestörte Glukosetoleranz („impaired glucose tolerance“ [IGT]) ist allerdings kein allgemeines Merkmal bei Frauen mit Insulinresistenz. Während in amerikanischen Studien eine IGT-Prävalenz von bis zu 30 % beschrieben wird, wiesen in einer Innsbrucker Kohorte nur 4 % aller Frauen mit Insulinresistenz eine gestörte Glukosetoleranz auf [12].

Viele Frauen mit PCOS sind allerdings von einer Insulinresistenz betroffen. Die Bestimmung des Nüchterninsulins erlaubt hierbei eine Risikostratifizierung der Patientinnen: Frauen mit einem Wert von < 7 mU/l haben mit 92,19 % Sensitivität keine Insulinresistenz, während ein Wert von > 13 mU/l mit großer Sicherheit (93,98 % Spezifität) auf das Vorliegen einer IR hinweist. Patientinnen mit einem Wert zwischen 7 und 13 mU/l bedürfen einer weiteren Abklärung mittels oralen Glukosetoleranztests [12].

PCOS bedeutet insgesamt ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Große epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die BMI-kontrollierte OR für die Entwicklung eines DM2 2,8–3,8 beträgt. Die Prävalenz von IGT und DM2 in klinischen Studien beträgt zwischen 10 und 45 %, allerdings ist zu beachten, dass Übergewicht eine große Rolle in der Entwicklung von IGT und DM2 bei Frauen mit PCOS spielt. Normalgewichtige Frauen mit PCOS haben im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von gestörter Nüchternglukose („impaired fasting glucose“ [IFG]), IGT oder DM2, während hingegen Frauen mit PCOS mit einem BMI von > 25 kg/m² ein bis zu 13-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von DM2 haben [15]. Eine frühzeitige Intervention während der sensitiven Phase für eine Gewichtszunahme bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen könnte das spätere metabolische Outcome günstig beeinflussen. Laut allgemeinem Konsens internationaler Fachgesellschaften empfiehlt sich bei allen Frauen mit PCOS ein metabolisches Screening mittels Nüchternblutzucker-Bestimmung sowie oGTT oder zumindest bei denjenigen PCOS-Frauen mit zusätzlicher Adipositas, Anovulation, Acanthosis nigricans oder positiver Familienanamnese (ASRM/ESHRE-Guidelines [10]).

● PCOS und kardiovaskuläres Risiko

PCOS steht im Verdacht, das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen, eine eindeutige Kausalität zwischen PCOS und kardiovaskulären Erkrankungen ist jedoch nicht belegt. Frauen mit PCOS weisen zwar oft mehr Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen auf (IR, DM2, Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, Adipositas), allerdings gibt es kaum longitudinale Studien zu dieser Fragestellung [16]. Des Weiteren ist beschrieben, dass sich PCOS-Stigmata mit zunehmendem Alter verbessern und kardiovaskuläre Risikofaktoren letztendlich ein Plateau erreichen [17]. In einer kürzlich publizierten Arbeit wurden 1929 Frauen mit PCOS ohne metabolisches Syndrom zum Ausgangspunkt über 12 Jahre bezüglich Entwicklung eines metabolischen Syndroms, Herzinfarkt und Schlaganfall beobachtet. Die Studie hat gezeigt, dass Hyperandrogenämie und Zyklusunregelmäßigkeiten nicht mit einer Verschlechterung der metabolischen Situation nach der Menopause assoziiert sind [18].

Gezielte Therapien für die metabolischen Komorbiditäten beinhalten Diät und adäquate körperliche Betätigung sowie die Einstellung von Hypertonie und Stoffwechselstörungen mit cholesterinsenkenden Medikamenten und Insulin-Sensitizern. Die Bedeutung von Metformin bei PCOS wird nach wie vor kontrovers diskutiert, insbesondere da noch nicht geklärt wurde, wann man eine Therapie initiieren und wann man sie beenden sollte. Zum aktuellen Zeitpunkt ist Metformin für folgende Situationen indiziert: zur Zyklusregulation bei Vorhandensein von Kontraindikationen gegen orale Kontrazeptiva, als Vortherapie bei Kinderwunsch (insbesondere um eine Gewichtsreduktion zu unterstützen), zur Ovulationsinduktion bei Clomifen-Resistenz, zur Prävention eines Überstimulationssyndroms (OHSS) im Rahmen der IVF und bei Vorhandensein von Insulinresistenz, gestörter Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes mit ungenügendem Ansprechen auf Kalorienrestriktion und Lifestyle-Modifikationen.

● Relevanz für die Praxis

Neben den etablierten Rotterdam-Kriterien zur Diagnostik eines PCOS kann eine Kombination von AMH und LH herangezogen werden, um Frauen mit PCOS-Morphologie von Frauen mit PCOS zu unterscheiden. Bei Kinderwunsch ist ein erster wichtiger therapeutischer Schritt eine Gewichtsreduktion und Lifestyle-Management, gefolgt von Therapie mit Clomifen, niedrig dosierten Gonadotropinen und eventuell Metformin. Die metabolischen Aspekte des PCOS sollen großzügig diagnostiziert und behandelt werden, um Spätfolgen zu reduzieren und/oder zu vermeiden.

● Interessenkonflikt

Fabian Lunger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
Beata Seeber gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.
2. Homburg R, Ray A, Bhidi P, et al. The relationship of serum anti-Müllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2013; 28: 1077–83.
3. Bhidi P, Dilgil M, Gudi A, et al. Each small antral follicle in ovaries of women with polycystic ovary syndrome produces more antimüllerian hormone than its counterpart in a normal ovary: an observational cross-sectional study. *Fertil Steril* 2015; 103: 537–41.
4. Moran LJ, Ko H, Misso M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 432.
5. Marsh KA, Steinbecks KS, Atkinson FS, et al. Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 83–92.
6. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4048–58.
7. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551–66.
8. Homburg R, Hendriks ML, König TE, et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Hum Reprod* 2012; 27: 468–73.
9. Abu Hashim H. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence? *Reprod Biomed Online* 2016; 32: 44–53.
10. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97: 28–38.e25.
11. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165–74.
12. Lunger F, Wildt L, Seeber B. Accurate screening for insulin resistance in PCOS

women using fasting insulin concentrations. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 541–4.

13. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2014; 101: 258–269.e8.

14. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–6.

15. Ollila MM, Piltonen T, Puukka K, et al. Weight gain and dyslipidemia in early adult-

hood associate with polycystic ovary syndrome: prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 739–47.

16. Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 273–9.

17. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 263–9.

18. Polotsky AJ, Allshouse AA, Crawford SL, et al. Hyperandrogenic oligomenorrhea and metabolic risks across menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2120–7.

Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. Beata Seeber



Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. Beata Seeber ist seit 2007 als Oberärztin an der Medizinischen Universität Innsbruck tätig. Nach Medizinstudium und Facharztausbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe sowie auch Subspezialisierung in gynäkologischer Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Brown University und University of Pennsylvania, USA, folgte 2011 ihre Habilitation in Innsbruck. Zu ihren Wissenschaftsinteressen gehören PCOS, Endometriose und Frühschwangerschaft.

Kongresse, Veranstaltungen

- ▶ **21.–28. Mai 2017; Andalusien, Spanien:** XXIV. Mediterranes Fortbildungsseminar „Sonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie – Sun & Sound“
Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. G. Bernaschek, Prof. Dr. J. Deutinger.
Zertifizierung: Von der Österreichischen und Deutschen Ärztekammer werden 33 Wochenstunden Fortbildung anerkannt (entsprechend 44 DFP-Punkten), Schweiz 33 DFP-Punkte.
Auskunft und Anmeldung: Geo Reise & Erlebnis GmbH/Fr. Monika Kriechbaum, Tel.: +43 (0) 662 890111-211, E-Mail: monika.kriechbaum@geo.at; www.sun-and-sound.com
- ▶ **Deutsche Menopause Gesellschaft e.V., Curriculum Menopause.**
Modul I: 23.–24. Juni 2017, Berlin. Wissenschaftliche Leitung: Dr. med. Katrin Schaudig, Dr. med. Anneliese Schwenkhagen, Prof. Dr. med. Eberhard Windler, Dr. med. May Ziller, PD Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax.
Modul II: 24.–25. März 2017, Hamburg / 22.–23. September 2017, Berlin. Wissenschaftliche Leitung: Dr. med. Katrin Schaudig, Dr. med. Anneliese Schwenkhagen, Prof. Dr. med. Eberhard Windler, Dr. med. May Ziller, PD Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax.
Weitere Informationen: Geschäftsstelle Deutsche Menopause Gesellschaft e.V., c/o Softconsult, Weißdornweg 17, D-35041 Marburg/Lahn, Tel.: +49 (0)64 20 – 9 34 44, E-Mail: softconsult@web.de; www.menopause-gesellschaft.de

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:

C. Dadak, Wien
A. D. Ebert, Berlin
N. Flütsch, Zug
D. Foth, Köln

S. Ginter, Luxemburg
J. C. Huber, Wien
M. Kashiwagi, Uster
J. Keckstein, Villach

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

Menopause, Stress und Verdauungsbeschwerden: Supportive Ansätze aus der Tibetischen Konstitutionslehre

H. Schwabl, C. Vennos

Kurzfassung: In der tibetischen Gesundheitslehre *Sowa Rigpa* wird Gesundheit und Wohlbefinden als Resultat einer Balance der drei Körperprinzipien *rLung*, *Tripa* und *Beken* angesehen. Das Verhältnis dieser drei Energien ist bei jedem Menschen individuell und bestimmt seinen Konstitutionstyp. Ist z. B. das bewegende Prinzip *rLung* (dt. Windenergie) im Überschuss vorhanden, kommt es zu so genannten „Windstörungen“, häufig gekennzeichnet durch Beschwerden wie Nervosität, Reizbarkeit, schlechten Schlaf oder durch somatische Stressfolgen wie etwa Verdauungsprobleme. Das *rLung*-Prinzip wird auch durch zunehmendes Alter und hormonelle Umstellung erhöht, was wiederum zu den bekannten menopausalen Unruhezuständen führen kann.

Die tibetische *Sowa Rigpa* setzt v. a. überlieferte Vielpflanzenrezepturen ein, um aus der Balance geratene Körperprinzipien wieder zurück ins konstitutionsgerechte Gleichgewicht zu bringen. Charakteristisch für solche Rezepturen sind ihre vielschichtigen Wirkebenen, die synergistischen Effekte und im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit. Z. B. wird bei Windstörungen die Rezeptur Padma Nervotonin eingesetzt, die ein erhöhtes *rLung*-Prinzip beruhigt und somit hilft, die innere Ruhe und Gelassenheit wiederzuerlangen. Durch Stress und Kälte kann auch die Verdauungsfunktion beeinträchtigt werden, die gemäß tibetischer Anschauung von der Verdauungswärme *Me drod* abhängig ist. Diese ist außerdem auch für die Funktion anderer abdominaler Organe zuständig, daher kann ein Mangel neben Verdauungsbeschwerden wie vorzeitiges Sättigungsgefühl, Blähungen, Völlegefühl

und Magendrücken auch zur so genannten „Kälte-Nieren“-Symptomatik führen, mit verminderter Sexualfunktion, wiederkehrenden Harnwegsinfektionen und Lumbalschmerzen. Zur Unterstützung der Verdauungswärme wird die Rezeptur Padma Digestin eingesetzt, von der Anwendungsberichte gute Erfolge bei verschiedenen Arten von Verdauungsproblemen zeigen.

Die angeführten Beispiele deuten auf die für Vielpflanzenrezepturen charakteristischen vielschichtigen Mechanismen hin. Tibetische Rezepturen können modulierend und supportiv in bestehende Therapiekonzepte integriert werden und damit einen wichtigen Beitrag in der Praxis leisten.

Schlüsselwörter: Tibetische Medizin, Inflammation, Menopause, funktionelle Dyspepsie

Abstract: Menopause, Stress and Indigestion: Supportive Approaches from the Tibetan Teaching of Constitutions. In the Tibetan teachings on health *Sowa Rigpa*, health and well being, is considered a result of the balance between the three bodily principles *rLung*, *Tripa* and *Beken*. The proportion between these three energies is individual for each person and determines the constitution type. If, e.g., the moving principle *rLung* (eng. wind energy) is present in excess, so-called „wind disturbances“ arise, often characterized by symptoms such as nervousness, irritability, poor sleep or by somatic consequences of stress such as digestive problems. The *rLung* principle is also elevated

by increasing age and hormonal changes, which can lead to the well known menopausal states of restlessness.

The Tibetan *Sowa Rigpa* mostly uses traditional herbal formulas to bring out-of-balance body principles back into the constitutional equilibrium. Characteristics of such formulations are their multi-level mode of action, the synergistic effects and their generally high tolerability. E.g., the formula Padma Nervotonin is used in wind disorders. It calms an increased *rLung* principle and thus helps to regain inner peace and serenity. Stress and cold temperatures may also impair the digestive function, which according to the Tibetan view depends on the digestive warmth called *Me drod*. The digestive warmth is also responsible for the function of other abdominal organs. Therefore, in addition to indigestion with premature feeling of satiety, meteorism, bloating and stomach pressure, a deficiency can also lead to so-called „cold kidneys“ symptoms with diminished sexual functions, recurrent urinary tract infections and lumbar aches. In support of the digestive warmth the formula Padma Digestin is used, of which case studies showed good results in various types of digestive problems.

The examples indicate the complex mechanisms characteristic for multi-herbal preparations. Tibetan formulas can be integrated into existing therapeutic approaches in a modulating and supportive way and thus play an important role in practice. *J Gynäkol Endokrinol* 2017; 27 (1): 16–9.

Key words: Tibetan medicine, inflammation, menopause, functional dyspepsia

● Die Tibetische Konstitutionstherapie

Die tibetische Gesundheitslehre *Sowa Rigpa*, auch „das Wissen vom Heilen“ genannt, ist eines der großen traditionellen Heilsysteme Asiens. Obwohl *Sowa Rigpa* auf vorwissenschaftlichen Konzepten aufbaut, gibt das überlieferte Erfahrungswissen dennoch praktisch anzuwendende Lösungsansätze und supportive Ergänzungen im modernen medizinischen Alltag.

Sowa Rigpa basiert auf der Grundlage, dass die umgebende Natur und somit auch der Mensch aus fünf Elementen aufgebaut sind. Die Übergänge und Wandlung der Elemente im Lauf der Zeit werden durch die drei dynamischen Prinzipien (auch „Energien“ genannt) *rLung*, *Tripa* und *Beken* beschrieben. Diese sind für verschiedene Körperfunktionen, Organe und mentale/psychische Funktionen zuständig [1] (Tab. 1).

In jedem Menschen sind diese drei Prinzipien in einem ihm eigenen Verhältnis zueinander vorhanden und bestimmen seinen Konstitutionstyp, meist stehen ein oder zwei Prinzipien im Vordergrund. In der Tibetischen Gesundheitslehre bedeutet Gesundheit, dass die drei Prinzipien in individueller, typengerechter Balance stehen. Gerät dieses Verhältnis aus dem

Eingelangt am 28. Juni 2016; angenommen am 22. Oktober 2016; Pre-Publishing Online am 7. Dezember 2016

Aus der Padma AG, Wetzikon, Schweiz

Korrespondenzadresse: Dr. tech. Herbert Schwabl, Padma AG, CH-8620 Wetzikon, Haldenstrasse 30; E-Mail: H.Schwabl@padma.ch

Tabelle 1: Die drei dynamischen Körperprinzipien und ihre Charakteristika.

Körperprinzip (deutsche Übersetzung)	<i>rLung</i> („Wind“)	<i>Tripa</i> („Galle“)	<i>Beken</i> („Schleim“)
Elemente	Luft	Feuer	Erde & Wasser
Eigenschaften	Bewegend, kühl, lebenserhaltend	Heiß, abbauend, antreibend	Aufbauend, kalt, stabilisierend, zusammenhaltend, verbindend
Körperfunktion, Organe	Bewegung, Blutfluss, Ausscheidung, Sinnesorgane	Regulation der Körperwärme, Sehen	Strukturelle Grundlage des Körpers, Körperflüssigkeiten, Gelenke
Mentale Aspekte	Gedanken, Fantasie, Intellekt	Entschlusskraft, Durchsetzungsvermögen	Schlaf, Gedächtnis, Besonnenheit
Bei Überschuss, Schwachstellen			
Körperliche Schwachstellen	Nervöse Störungen, Kälteempfinden, trockene Haut	Entzündungen (z. B. Leber und Haut), Leber-Galle-Probleme,	Übergewicht, schlechte Durchblutung, Verstopfung, schleimige Atemwegsprobleme
Mentale/psychische Auswirkung	Nervosität, Reizbarkeit, Stressempfindlichkeit	Ärger, Wut	Antriebslosigkeit, depressive Verstimmung

Gleichgewicht, z. B. durch falsche Ernährung oder ungünstiges Verhalten, können Beschwerden folgen. Je nach Konstitutionstyp stehen dabei andere Symptomatiken im Vordergrund, z. B. ist ein *rLung*-Typ anfälliger für so genannte Windstörungen bzw. Wind-Erkrankungen (siehe unten).

● Pflanzliche Komplexrezepturen – vom alten Wissen zur modernen Anwendung

Das tibetische *Sowa Rigpa* setzt bei solchen Befindlichkeitsbeschwerden in erster Linie auf Diät- und Verhaltensoptimierung, um die drei Prinzipien wieder in Balance zu bringen. In einem zweiten Schritt kommen v. a. Pflanzenformeln zur Anwendung. Dabei handelt es sich um überlieferte Rezepturen aus üblicherweise 3–20 und mehr Komponenten, hauptsächlich pflanzlichen, gelegentlich auch mineralischen Ursprungs.

Aufgrund dieser Vielstofflichkeit haben solche komplexen Rezepturen meist ein pleiotropes Wirkprofil. Die beinhalteten sekundären Pflanzenstoffe, wie etwa Polyphenole, Tannine und ätherische Öle, wirken synergistisch und haben in ihrer Vielfalt Effekte auf ganz unterschiedliche Prozesse [2]. Betrachtet man den menschlichen Organismus als Netzwerk aus sich gegenseitig beeinflussenden Stoffwechselprozessen und -funktionen, so modulieren pflanzliche Komplexmittel oft verschiedene Knotenpunkte und Verbindungen. Sie werden daher auch als so genannte Netzwerkpräparate bezeichnet, die auf verschiedenen Ebenen wirken [3]. Dies betrifft jedoch nicht nur metabolische Ebenen, sondern kann bei einem konkreten Beschwerdebild auch verschiedene Ebenen der Störung umfassen. Dies kommt in pflanzenbasierten Behandlungsansätzen komplexer, multifaktorieller Störungen zum Tragen, die neben den spezifischen, symptombezogenen Wirkungen von Pflanzen auch deren Eigenschaft als Systemmittel nutzen. So besitzen viele Pflanzeninhaltsstoffe gemeinsame Gruppeneffekte, z. B. anti-inflammatorische Aktivitäten, die zusätzlich zur Wirkung als Spezifikum eine Verbesserung des Grundzustandes bewirken und somit den Behandlungsverlauf positiv beeinflussen können.

Aus der Sichtweise der tibetischen Konstitutionslehre *Sowa Rigpa* hat diese mehrschichtige Behandlungsweise einen kausalen Zusammenhang. Die Symptomatik der Störung wird ja gerade durch eine Verschiebung des individuellen Gleichgewichts der drei Prinzipien *rLung*, *Tripa* und *Beken* verursacht. Mit der Anwendung von Komplexrezepturen sollen nun einerseits die aktuell bestehenden Beschwerden schnell gelindert werden, andererseits zielt sie auch auf eine längerfristige Rückführung des Energiegleichgewichts und damit auf eine Gesunderhaltung ab. Im Folgenden soll an zwei Beispielen aufgezeigt werden, wie tibetische Rezepturen bei multifaktoriellen Beschwerdebildern eingesetzt werden können.

● Menopausale Unruhezustände

Gemäß tibetischer Ansicht erhöht sich bei hormonellen Umstellungen, wie z. B. während der Menopause, das Prinzip *rLung*. Solche so genannten „Windstörungen“ führen u. a. zu Nervosität, Reizbarkeit, innerer Unruhe und Schlafstörungen, die wiederum in Müdigkeit, Abgeschlagenheit und somatischen Stressfolgen resultieren können, wie etwa Verdauungsproblemen, Herzrasen oder Hautsymptomatik.

Die Rezeptur Padma Nervotonin ist eine Mischung aus 10 verschiedenen Kräutern und Mineralien (Abb. 1, Tab. 2), die dem erhöhten Windprinzip und damit der erhöhten *rLung*-Energie entgegenwirkt – somit wird es möglich, die innere Ruhe und Gelassenheit wiederzuerlangen. Man könnte diese Wirkung auch als mentales Adaptogen verstehen.

Als Mechanismus kann hier die physiologische Balancierung der Bauch-Hirn-Achse angenommen werden. Die enthaltenen ätherischen Öle und Harze können auf natürliche Weise das Vegetativum ansprechen und so auf eine gut verträgliche Weise die parasympathisch aktivierte Stressachse de-eskalieren.

In einer Fallbeobachtungsserie am Universitätsspital Zürich wurden 11 Frauen mit menopausal bedingten Unruhezuständen supportiv mit der Rezeptur *Srog 'zin 10* (Padma Nervotonin) begleitet [4]. Die Beobachtungsergebnisse weisen darauf hin, dass typische Anzeichen von *rLung*-Störung (insbesonde-



Abbildung 1: Einige der Inhaltsstoffe von Padma Nervotonin. © Padma AG.

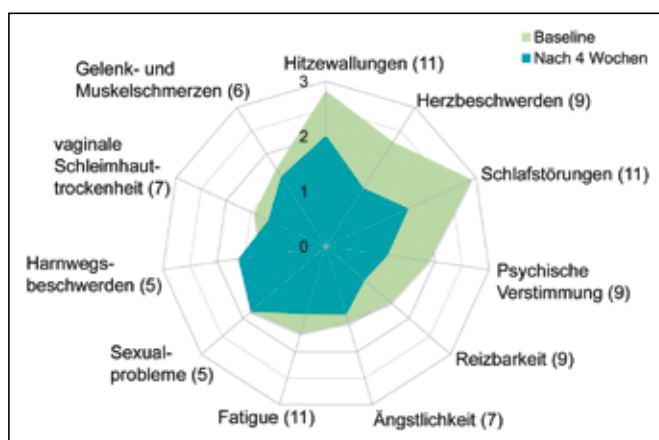


Abbildung 2: Subjektive Bewertung von menopausalen Symptomen vor und nach einer supportiven Supplementierung mit Padma Nervotonin bei 11 Frauen (Ausprägung der Beschwerden: 0 = beschwerdefrei; 1 = schwach; 2 = mittelstark; 3 = stark; in Klammer Anzahl der betroffenen Frauen). © Padma AG.

re schlechter Schlaf und Reizbarkeit) deutlich reduziert wurden (Abb. 2).

● Verdauungsprobleme und Libidoverlust: ein möglicher Zusammenhang?

Hormonelle Umstellung ebenso wie Nervosität bringen auch Unruhe im Verdauungstrakt. Hinzu kommen die unterschiedlichsten Ratschläge hinsichtlich „gesundem“ Essen aus verschiedenen, z. T. auch fragwürdigen Quellen. Derartige Diä-



Abbildung 3: Inhaltsstoffe von Padma Digestin. © Padma AG.

Tabelle 2: Zusammensetzung Padma Nervotonin.

Padma Nervotonin	mg/Kps.
Nepalesische Mombinpflaume (<i>Choerospondiatis axillaris fructus</i>)	60
Guajakholz (<i>Guaiaci lignum</i>)	50
Entsteinte Myrobalanenfrüchte (<i>Myrobalani fructus sine semine</i>)	40
Indische Costuswurzel (<i>Costi amari radix</i>)	40
Muskatnuss (<i>Myristicae semen</i>)	40
Asafoetida (<i>Asa foetida</i>)	50
Gewürznelken (<i>Caryophylli flos</i>)	30
Malabarische Wollbaumblüten (<i>Bombacis ceibae flos</i>)	30
Weihrauch (<i>Olibanum</i>)	20
Kaolin (<i>Kaolinum ponderosum</i>)	30

ten sind nicht immer ernährungsphysiologisch abgestützt und bringen des Öfteren eher weitere Störquellen in die natürlicherweise fein abgestimmten Verdauungsprozesse, als dass sie sie unterstützen.

So kann etwa die heute vielgepriesene vegane Ernährung problematisch sein. Auch ist z. B. rohes Gemüse grundsätzlich eher schwer verdaulich und kann eine schwache Verdauungsfunktion fast ganz zum Erliegen bringen. Kommen zu Rohkost noch Kälte (der Salat und das Gemüse direkt aus dem Kühlschrank, es wird ein kaltes Getränk dazu konsumiert) und die falsche Tageszeit (eine Rohkostplatte am Abend) dazu, so sind Verdauungsstörungen nahezu vorprogrammiert. Aus Sicht der Tibetischen Gesundheitslehre wird durch solche Faktoren die wärmende Verdauungsenergie gedämpft und damit die Verdauungsfunktion geschwächt. Vielfältige und z. T. unspezifische funktionelle Beschwerden sind die Folge [5].

Dies stimmt mit Befunden der modernen Physiologie überein. Beginnend beim Magen führen Kälterezeptoren zu einer verminderten Sekretion. Insbesondere der Pylorus ist sensibel gegenüber solchen äußeren Reizen und stoppt die Weiterleitung in den nachfolgenden Verdauungsabschnitt. Neben Kältereizen wird die Verdauungsenergie auch durch andere Lebensstilfaktoren gestört, wie Stresszustände, die zu hastigem, schlingendem Essverhalten führen. Auch sehr schweres, übermäßiges Essen fordert eine erhöhte Verdauungsleistung. Dies führt zu den typischen Anzeichen wie epigastrischem Unwohlsein, vorzeitigem Sättigungsgefühl, Blähungen, Völlegefühl, Magendrücken und in der Folge zu echten gastrischen Beschwerden.

Diese Verdauungswärme, *Me drod* genannt, ist gemäß tibetischer Anschauung der zentrale Motor der Verdauungsprozesse. Für die Tibeter ist aber ein weiterer Zusammenhang klar: Die Wärme der Körpermitte ist auch wichtig für andere abdominale Organe, so z. B. um die Sexualfunktionen aufrechtzuerhalten [5]. Was in Europa als Gefühlskälte beschrieben wird, hat in der asiatischen Medizin eine Entsprechung in der Be-

Tabelle 3: Zusammensetzung Padma Digestin.

Padma Digestin	mg/Kps.
Granatapfelsamen (<i>Punicae granati semen</i>)	205
Zimtkassia (<i>Cinnamomi cassiae cortex</i>)	12,75
Kardamom (<i>Cardamomi semen</i>)	12,75
Langer Pfeffer (<i>Piperis longi fructus</i>)	25,5
Galgant (<i>Galangae rhizoma</i>)	102

zeichnung „kalte Nieren“. Diese abdominale Kälte ist verbunden mit Sexualstörungen, die sowohl Männer als auch Frauen betreffen können und u. a. Erektionsstörungen, Libidoverlust, Unfruchtbarkeit und wiederkehrende Harnwegsinfektionen umfassen. Mangelnde Verdauungswärme bzw. Kälte im Abdomen strahlt auch aus und kann für die häufige Begleiterscheinung funktionell oft nicht verortbarer Rückenschmerzen verantwortlich sein.

Die Rezeptur Padma Digestin besteht aus 5 aromatischen Pflanzen (Abb. 3, Tab. 3), die durch die enthaltenen ätherischen Öle und Scharfstoffe die Verdauung anregen. Gemäß tibetischer Anschauung wird damit auch die Verdauungswärme aktiviert, was damit auch die Nieren erwärmt. Anwendungsberichte zeigen gute Erfolge bei verschiedenen Formen von

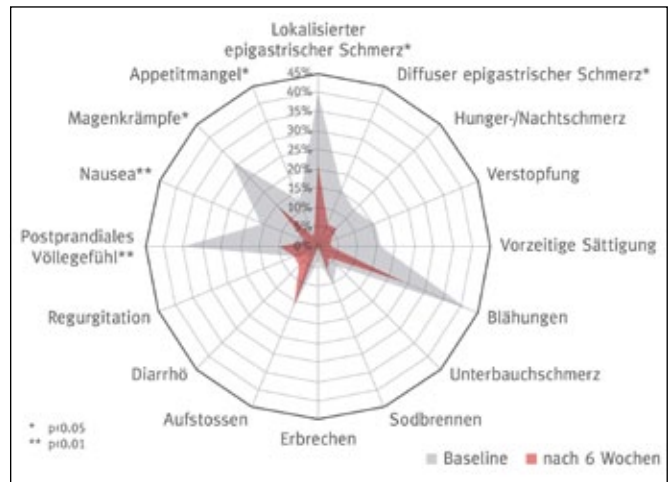


Abbildung 4: Anzahl Probanden mit funktionellen dyspeptischen Beschwerden mit anfänglicher Ausprägung stark oder sehr stark [6]. © Padma AG.

Verdauungsbeschwerden wie z. B. Völlegefühl, Übelkeit und epigastrischem Schmerz (Abb. 4) [6].

● Interessenkonflikt

Die Autoren sind Mitarbeiter der Padma AG.

Literatur:

1. Schwabl H, Vennos C. Arteriosklerose als Folge eines „entzündlichen Lebensstils“. *Promed* 2006; 2: 6–10.
2. Saller R. Tibetische Heilmittel bei chronischen Erkrankungen (editorial). *Forsch Komplementarmed* 2006; 13 (Suppl 1): VII–VIII.
3. Schwabl H, Vennos C. Pflanzliche Vielstoffgemische als Netzwerk-Arzneien. *Ars Medici* 2013; 19: 983–7.
4. Kneip B. Eine Therapieevaluation zur Behandlung von menopausalen Symptomen mit Padma Nerven-Tonikum. *Schweiz Zschr Ganzheitsmed* 2015; 27: 165–7.
5. Vennos C. Se 'bru 5 (Padma Digestin) in Burnout. *J Trad Tib Med* 2013; 5: 18–9.
6. Meier R, Hengstler P, Weber F, et al. The Tibetan herbal formula Padma Digestin in functional dyspepsia: an open-label study. *Forsch Komplementarmed* 2013; 20 (Suppl 2): 2–7.

Dr. tech. Herbert Schwabl



Geboren 1961 in Wien. Studium der technischen Physik an der TU Wien. Geschäftsführer Padma AG in Wetzikon, Schweiz (www.padma.ch), der einzigen Firma in Europa, die Rezepturen auf Basis der Tibetischen Medizin herstellt. Wissenschaftliche Schwerpunkte auf dem Gebiet der Selbstorganisation, Quantenphysik und Komplementärmedizin insbesondere der Tibetischen Medizin. Präsident des Schweizerischen Verbands für Komplementärmedizinische Heilmittel (SVKH; www.svkh.ch). Vorstandsmitglied im Schweizer Dachverband für Komplementärmedizin (DaKoMed; www.dakomed.ch).

● Relevanz für die Praxis

Pflanzliche Vielstoffgemische zeichnen sich charakteristischerweise durch eine pleiotrope Wirkungsweise aus und besitzen zur spezifischen Wirkung hinzukommende Eigenschaften eines Systemmittels sowie eine im Allgemeinen gute Verträglichkeit. Dies gilt insbesondere für speziell abgestimmte Vielpflanzenrezepturen, wie sie in asiatischen Medizintraditionen, so auch in der Tibetischen Medizin, verwendet werden. Diese Eigenschaften sowie die hohe Akzeptanz pflanzlicher Mittel in der Bevölkerung bringen über die Effekte in bestimmten Beschwerdebildern hinaus oft auch eine Verbesserung der Lebensqualität insgesamt. Dies erhöht die Compliance und stellt ein attraktives supportives Konzept dar.

Die Beispiele der Rezepturen Padma Nervotonin bei menopausalen Unruhezuständen und von Padma Digestin bei geschwächter Verdauungsleistung geben Hinweise auf die vielschichtigen Mechanismen. Tibetische Vielpflanzenrezepturen bieten daher interessante Ansätze, können in bestehende Therapiekonzepte integriert werden und damit einen wichtigen Beitrag in der Praxis leisten.

News-Screen

Assistierte Reproduktion

M. Feichtinger

● Reproductive Outcome in European and Middle Eastern/North African Patients

Feichtinger M, et al. *Reprod Biomed Online* 2016; 33: 684–9.

Abstract

The aim of this retrospective cohort study was to assess differences in infertility-related baseline characteristics and IVF outcome between European and Middle Eastern/North African (MENA) patients. Of 2703 patients undergoing their first IVF cycle, 2485 were Caucasian of European descent and 218 originated from the MENA region. MENA patients were significantly younger (30.6 versus 34.0 years, $P < 0.001$), less likely smokers, with higher body mass indexes. Infertility duration was longer in MENA patients ($P < 0.001$), their male partners were younger ($P < 0.001$) and smoked more often than European male patients ($P = 0.005$). Male factor infertility ($P = 0.017$) and polycystic ovary syndrome (PCOS; $P = 0.032$) was more prevalent in MENA patients, showed significantly higher basal FSH concentrations ($P = 0.012$) and significantly fewer oocytes retrieved (RR 0.83, 95% CI 0.74–0.93, $P = 0.001$). Clinical pregnancy rates were comparable (22.4% [European] versus 22.9% [MENA]). Fewer MENA patients had surplus embryos cryopreserved (OR 0.41, 95% CI 0.22–0.76, $P = 0.004$). Despite younger age and higher prevalence of PCOS, MENA patients had significantly lower oocyte yields than their European counterparts ($P = 0.001$). These findings suggest a more rapid decline in ovarian function in women of MENA descent.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Nachdem schon mehrere amerikanische Studien einen Effekt der Ethnie auf reproduktionsmedizinische Behandlungsergebnisse zeigen konnten, befasste sich unsere Studie mit Patienten aus dem mittleren Osten und Nordafrika, der so genannten MENA-Region. Wir konnten wesentliche Unterschiede in allgemeinen Populationsmerkmalen bei MENA-Patientinnen feststellen, wie ein jüngeres Alter, einen höheren BMI und geringere Raucherraten. Bei den männlichen Partnern von MENA-Patientinnen ist ebenfalls ein jüngeres Alter, jedoch eine erhöhte Raucherrate verglichen mit männlichen Europäern aufgefallen. Korrelierend dazu hatten MENA-Patienten höhere „Male factor“-Infertilitätsraten als Europäer, trotz ihres jüngeren Alters.

MENA-Patientinnen hatten insgesamt höhere FSH-Werte und weniger gewonnene Eizellen, was auf eine erniedrigte ovarielle Reserve zurückzuführen sein könnte.

Alle diese Befunde sind natürlich multikausal und lassen sich nicht auf genetische Ursachen reduzieren, sondern beruhen

auf einer Mischung aus Lebensstil, Stress aufgrund von Migration, aber auch erhöhten Konsanguinitätsraten. In der Beratung von infertilen Paaren ist die Abklärung des männlichen Partners immer obligat, jedoch besonders in der Gruppe der MENA-Patienten oft aus kulturellen Gründen heikel. Oft wird die Infertilität als ausschließlich weibliches Problem betrachtet; wie wir zeigen konnten, ist das Problem der „Male factor“-Infertilität jedoch gerade in der MENA-Gruppe besonders ausgeprägt. In der Beratungssituation sollten besonders auf eine Gewichtsreduktion der Patientin und eine Nikotinkarenz sowie Abklärung des männlichen Partners geachtet werden.

● Extremities of Body Mass Index and their Association with Pregnancy Outcomes in Women Undergoing In Vitro Fertilization in the United States

Kawwass JF, et al. *Fertil Steril* 2016; 106: 1742–50.

Abstract

Objective: To investigate the associations among underweight body mass index (BMI), pregnancy, and obstetric outcomes among women using assisted reproductive technology (ART). **Design:** Retrospective cohort study using national data and log binomial regression. **Setting:** Not applicable. **Patient(s):** Women undergoing IVF in the United States from 2008 to 2013. **Intervention(s):** None. **Main Outcome Measure(s):** Pregnancy outcomes (intrauterine pregnancy, live birth rates) per transfer, miscarriage rate per pregnancy, and low birth weight and preterm delivery rates among singleton and twin pregnancies. **Result(s):** For all fresh autologous in vitro fertilization (IVF) cycles in the United States from 2008 to 2013 ($n = 494,097$ cycles, $n = 402,742$ transfers, $n = 180,855$ pregnancies) reported to the national ART Surveillance System, compared with normal weight women, underweight women had a statistically significant decreased chance of intrauterine pregnancy (adjusted risk ratio [aRR] 0.97; 95% confidence interval [CI], 0.96–0.99) and live birth (aRR 0.95; 95% CI, 0.93–0.98) per transfer. Obese women also had a statistically decreased likelihood of both (aRR 0.94; 95% CI, 0.94–0.95; aRR 0.87; 95% CI, 0.86–0.88, respectively). Among cycles resulting in singleton pregnancy, both underweight and obese statuses were associated with increased risk of low birth weight (aRR 1.39; 95% CI, 1.25–1.54, aRR 1.26; 95% CI, 1.20–1.33, respectively) and preterm delivery (aRR 1.12; 95% CI, 1.01–1.23, aRR 1.42; 95% CI, 1.36–1.48, respectively). The association between underweight status and miscarriage was not statistically significant (aRR 1.04; 95% CI, 0.98–1.11). In contrast, obesity was associated with a statistically significantly increased miscarriage risk (aRR 1.23; 95% CI, 1.20–1.26). **Conclusion(s):** Among women undergoing IVF, prepregnan-

cy BMI affects pregnancy and obstetric outcomes. Underweight status may have a limited impact on pregnancy and live-birth rates, but it is associated with increased preterm and low-birth-weight delivery risk. Obesity negatively impacts all ART and obstetric outcomes investigated.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Diese Studie hat den Einfluss von Körpergewichts-Extremen auf Schwangerschaften nach künstlicher Befruchtung untersucht. Auch wenn sich die Studie mit amerikanischen Daten befasst, sind wir in Europa mehr und mehr mit übergewichtigen, aber aufgrund von übertriebenen Schönheitsidealen auch mit untergewichtigen Patientinnen konfrontiert. Die Studie hat ein sehr großes Kollektiv von rund 500.000 Patientinnen untersucht. Sowohl untergewichtige als auch übergewichtige Patientinnen zeigten eine erniedrigte Schwangerschaftsrate. Interessanterweise zeigte sich sowohl in der Gruppe der untergewichtigen als auch übergewichtigen Patientinnen eine erhöhte Rate an erniedrigtem Geburtsgewicht. Bei Patientinnen mit Übergewicht würde eher ein erhöhtes Geburtsgewicht an-

zunehmen sein, jedoch hat diese Studie lediglich Absolutwerte und nicht Perzentilen analysiert. Deshalb könnte das erniedrigte Geburtsgewicht mit der erhöhten Frühgeburtenrate in beiden Gruppen einhergehen. Patientinnen mit Übergewicht zeigten erhöhte Abortraten; dieser Effekt konnte bei untergewichtigen Patientinnen nicht beobachtet werden.

In der Praxis sollten deswegen Patientinnen im Sinne eines optimalen „prepare for pregnancy“ angeregt werden, einen möglichst normalen BMI zu erreichen, um einerseits schneller schwanger zu werden und andererseits ein besseres Schwangerschaftsoutcome zu erreichen.

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



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 42


GYNIAL
www.gynial.com

News-Screen Menopause

Sexualität in der Menopause

P. Frigo

● Association of Sleep Disturbance and Sexual Function in Postmenopausal Women

Kling JM, et al. *Menopause* 2017 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: Sleep disturbance and sexual dysfunction are common in menopause; however, the nature of their association is unclear. The present study aimed to determine whether sleep characteristics were associated with sexual activity and sexual satisfaction. **Methods:** Sexual function in the last year and sleep characteristics (past 4 wk) were assessed by self-report at baseline for 93,668 women age 50 to 79 years enrolled in the Women's Health Initiative (WHI) Observational Study (OS). Insomnia was measured using the validated WHI Insomnia Rating Scale. Sleep-disordered breathing (SDB) risk was assessed using questions adapted from the Berlin Questionnaire. Using multivariate logistic regression, we examined cross-sectional associations between sleep measures and two indicators of sexual function: partnered sexual activity and sexual satisfaction within the last year. **Results:** Fifty-six percent overall reported being somewhat or very satisfied with their current sexual activity, and 52% reported partnered sexual activity within the last year. Insomnia prevalence was 31%. After multivariable adjustment, higher insomnia scores were associated with lower odds of sexual satisfaction (yes/no) (odds ratio [OR] 0.92, 95% CI, 0.87–0.96). Short sleep duration (< 7–8h) was associated with lower odds of partnered sexual activity (yes/no) (≤ 5 h, OR 0.88, 95% CI, 0.80–0.96) and less sexual satisfaction (≤ 5 h, OR 0.88, 95% CI, 0.81–0.95). **Conclusions:** Shorter sleep durations and higher insomnia scores were associated with decreased sexual function, even after adjustment for potential confounders, suggesting the importance of sufficient, high-quality sleep for sexual function. Longitudinal investigation of sleep and its impact on sexual function postmenopause will clarify this relationship.

● Relevanz für die Praxis

In der Menopausensprechstunde wird sehr häufig neben den klassischen klimakterischen Symptomen auch Verlust der Libido angegeben; weitere sexuelle Dysfunktionen müssen zumeist erst erfragt werden. Sexualität in der Menopause ist nach wie vor ein Stiefkind in der Therapie – nicht zuletzt, da geeignete Konzepte bis auf den Gang zum Psychologen fehlen. In dieser Studie wurde der Zusammenhang der in der Menopause häufig bestehenden Ein- und Durchschlafstörungen untersucht: Weniger als 7 Stunden Schlaf wirken sich laut dieser Untersuchung als negativ für die Sexualität aus.

● Sexual Health in Spanish Postmenopausal Women Presenting at Outpatient Clinics

Cornellana MJ, et al. *Climacteric* 2017 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: One of the most common complaints among postmenopausal women is a change in sexual drive. The aim of this study was to assess the current state of sexual health in Spanish postmenopausal women who present at outpatient gynecology clinics. **Method:** In this multicenter, observational, cross-sectional, questionnaire-based study, a survey was conducted that included 3026 Spanish postmenopausal women in a routine clinical setting in outpatient gynecology clinics at public and private institutions throughout Spain. We used the Women's Sexual Function questionnaire, which has been validated in Spain. **Results:** In the multivariate analysis, we found that the best indicators of sexual health in postmenopausal women were a higher education ($p < 0.001$), working or previously worked ($p < 0.001$), a stable partner ($p < 0.001$), living in an urban area ($p < 0.01$), healthy habits and received information about menopause ($p < 0.001$). **Conclusion:** These results indicate that it is important to provide health education and information about menopause and the complaints associated with this period in a woman's life.

● Relevanz für die Praxis

In dieser Multicenterstudie mit über 3000 Frauen wurden die Angaben zur Sexualität mit den demographischen Angaben in einer Multivarianzanalyse korreliert: Es zeigten sich eine höhere Bildung sowie eine stabile Partnerbeziehung als vorteilhaft; interessanterweise ist auch eine städtische Umgebung für die Sexualität förderlich. Aber auch das Wissen um die Menopause unter den Frauen scheint die Sexualität positiv zu beeinflussen.

● Metabolic Syndrome and Sexual Function in Postmenopausal Women

Dombek K, et al. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60: 545–53.

Abstract

Objective: The purpose of this study was to evaluate whether female sexual dysfunction (FSD) is associated with metabolic syndrome (MS) and to identify factors that contribute to FSD in postmenopausal women. **Subjects and Methods:** This was a cross-sectional study in 111 sexually active women aged 45–65 years. We applied the Female Sexual Function Index (FSFI) to evaluate the participant's sexual function and a structured questionnaire to collect demographic, socioeconomic, clinical, an-

thropometric, and laboratory data. **Results:** The prevalences of MS and FSD were 68.5% and 70.3%, respectively. After logistic regression analysis, we identified the following variables associated with FSD: married status (prevalence ratio [PR] 1.69, 95% confidence interval [95% CI] 1.16–2.47, $p < 0.01$), 6–10 years elapsed since menopause (PR 1.60, 95% CI 1.22–2.09, $p < 0.01$), occurrence of climacteric symptoms (PR 1.01, 95% CI 1.00–1.02, $p = 0.03$), and history of sexual abuse (PR 1.40, 95% CI 1.12–1.73, $p < 0.01$). **Conclusion:** We found a high prevalence of MS and FSD, but no association between both. Married status, time elapsed since menopause, climacteric symptoms, and history of sexual abuse emerged as factors associated with FSD on multivariate analysis.

● Relevanz für die Praxis

Die Autoren folgern aus ihrer Studie, dass es zwar eine hohe Prävalenz der sexuellen Dysfunktion bei Frauen mit metabolischem Syndrom gibt, konnten aber keinen direkten Zusammenhang finden: Vielmehr gibt es gerade bei dem Thema Sexualität viele „Confounders“, wie z. B. sexueller Missbrauch in der Anamnese, die die Studienergebnisse deutlich beeinflussen.

● Change in Sexual Functioning over the Menopausal Transition: Results from the Study of Women's Health Across the Nation

Avis NE, et al. *Menopause* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: The aim of the study was to identify whether there is a decline in sexual functioning related to the menopausal transition or to hysterectomy. **Methods:** In a cohort of 1,390 women aged 42 to 52, with intact uterus and at least one ovary, not using hormone therapy, and pre- or early perimenopausal at baseline, we fit piecewise linear growth curves to 5,798 repeated measurements (seven visits spanning 14.5 y) of a sexual functioning score (range, 5–25) as a function of time relative to date of final menstrual period (FMP) or hysterectomy. **Results:** Mean sexual functioning at baseline in women with a dateable FMP was 18.0 (SD, 3.4). There was no change in sexual function until 20 months before the FMP. From 20 months before until 1 year after the FMP, sexual function decreased by 0.35 annually (95% CI, –0.44 to –0.26) and continued to decline more than 1 year after the FMP, but at a slower rate (–0.13 annually, 95% CI, –0.17 to –0.10). The decline was smaller in African Americans and larger in Japanese than whites. Vaginal dryness, lubricant use, depressive symptoms, or anxiety did not explain decline in sexual function. Women who had a hysterectomy before the FMP did not show a decline in sexual function before hysterectomy, but scores declined afterward (0.21 annually, 95% CI, –0.28 to –0.14). **Conclusions:** Decline in sexual function became apparent 20 months before FMP and slowed 1 year after FMP through 5 years afterward. A decline in sexual function was observed immediately after hysterectomy and persisted for the 5 years of observation.

● Relevanz für die Praxis

Der negative Einfluss der Menopause auf die Sexualität scheint in dieser Studie im Mittel 20 Monate vor bis 1 Jahr nach der letzten Monatsblutung zu bestehen. Des Weiteren ist eine Hysterektomie laut dieser Studie ein deutlicher Eingriff in das weibliche Sexualleben: Nach der Hysterektomie scheint sich die Sexualität zumindest für den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nicht zu erholen.

● [Efficacy and Safety of Flibanserin “New Female Viagra®”: Literature review].

Terrier C, et al. *Prog Urol* 2016; 26: 592–9. [Article in French]

Abstract

Introduction: In August 2015, the US Food and Drug Administration (FDA) has approved Addyi® (flibanserin) for treatment of acquired, generalized hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in pre-menopausal women. We carried out a systematic review and meta-analysis to assess the efficacy and safety of the drug in women with HSDD. **Patients and Methods:** A systematic literature review from the PubMed database search was carried out until April 2016 using the following keywords: “HSDD”, “flibanserin”, “sexual desire” and “randomised controlled trial”. **Results:** We found four randomized double-blind control studies and two meta-analyses and literature reviews. For the comparison of flibanserin with placebo, the results were reported in standardized mean difference (SMD). Regarding the main criterion “Satisfactory Sexual Event” (SSE), SMD was ranged from 0.49 to 1 ($P < 0.05$); “Desire Sexual Score” SMD was ranged from 1.63 to 2.20 ($P < 0.05$). For the Female Sexual Function Index (FSFI) desire domain score SMD was ranged from 0.03 to 0.4 ($P < 0.05$). Adverse effects were mostly minor: dizziness and drowsiness. **Conclusion:** Flibanserin showed a moderate benefit in terms of frequency of sex and patient satisfaction. The long-term safety of flibanserin is still poorly defined and scientific data concerning this drug are still few.

● Relevanz für die Praxis

Flibanserin – unter Addyi® auf dem amerikanischen Markt gegen Rezept erhältlich – wurde eigentlich als Antidepressivum entwickelt und hat eine dopaminerge und serotoninerge Wirkung. In dieser „Super“-Metaanalyse wurden 4 randomisierte Doppelblindstudien und 2 Metaanalysen herangezogen, um die Wirkung dieser neuen „Lustpille“ zu überprüfen: Es zeigte sich ein bescheidener positiver Einfluss auf die weibliche Sexualität. Leider scheint die neue rosa Pille aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit u. v. m. – man denke an den Straßenverkehr – nicht unproblematisch. In den USA darf sie nur von Ärzten verschrieben werden, die dazu durch entsprechende Kurse autorisiert sind.

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



● Genistein zur Verbesserung des postmenopausalen Glukosemetabolismus

Liu Y, Li, J, Wang T, et al. *The effect of genistein on glucose control and insulin sensitivity in postmenopausal women: a meta-analysis. Maturitas* 2017; 97: 44–52.

Hintergrund

In der Postmenopause treten oftmals Veränderungen des Glukosemetabolismus auf. Hyperglykämie und Insulinresistenz sind Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und von kardiovaskulären Erkrankungen. Es stellt sich die Frage, ob der Glukosemetabolismus z. B. durch Nahrungsergänzungsmittel wie Soja-Isoflavone positiv beeinflusst werden kann.

Zusammenfassung

Nach einer systematischen Literaturrecherche (1970–2016) wurden 7 randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) an gesunden wie erkrankten (Osteopenie, metabolisches Syndrom) postmenopausalen Frauen ohne Hormonersatztherapie in eine Metaanalyse aufgenommen. Verglichen wurde die Anwendung von reinem Genistein (54 mg/Tag; n = 343) mit Placebo (n = 327). Das Follow-up betrug mindestens 6 Monate und maximal 3 Jahre. Endpunkte waren Nüchtern-Glukose, Nüchtern-Insulin und periphere Insulinresistenz (HOMA-IR). Die Ergebnisse wurden u. a. für BMI, Therapie-dauer und Ernährungsgewohnheiten adjustiert. Im Vergleich zu Placebo reduzierte Genistein signifikant die Nüchtern-Glukose (–6,35 mg/dl; 95 %-CI –10,78 bis –1,93 mg/dl; p = 0,005; I² = 93 %), Nüchtern-Insulin (–1,92 mcIU/ml; 95 %-CI –3,04 bis 0,79 mcIU/ml; p = 0,0008; I² = 55 %) und den HOMA-IR (–0,74; 95 %-CI –1,21 bis –0,28; p = 0,002, I² = 74 %). Je länger die Anwendung andauerte, desto ausgeprägter war der günstige Effekt. Die Subgruppenanalyse ergab, dass Genistein v. a. bei einem BMI < 30 kg/m², fettarmer Ernährung und einer Anwendungsdauer von 12 Monaten einen positiven Einfluss auf den Glukosemetabolismus entwickelte. Postmenopausale Frauen mit metabolischem Syndrom profitierten am wenigsten. Außer gastrointestinalen Beschwerden traten keine unerwünschten Ereignisse auf.

Insbesondere hatte eine 3-jährige Supplementation von Genistein keinen negativen Einfluss auf die sonographische Endometriumdicke bzw. mammographische Dichte. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine reine Genistein-Supplementation einen günstigen Einfluss auf den Glukosemetabolismus bei postmenopausalen Frauen hat.

Kommentar

Die Metaanalyse zeigt auf hohem Evidenzniveau einen günstigen und nebenwirkungsarmen Einfluss von reinem Genistein auf den Glukosemetabolismus von postmenopausalen Frauen und unterstützt damit frühere Metaanalysen, die einen Benefit von reinem Genistein gegenüber Isoflavongemischen zeigen [1, 2]. Limitationen der Metaanalyse sind die geringe Anzahl von eingeschlossenen RCTs sowie fehlende Angaben zur Eigen- und Familienanamnese bei Baseline (z. B. Zucker- und Fettstoffwechselparameter, Menopausenalter). Auch bleibt die Frage unbeantwortet, warum gerade Frauen mit metabolischem Syndrom, für die ein günstiger Effekt am dringlichsten wäre, am wenigsten profitieren. Da bei peripherer Insulinresistenz jedoch meist nur der „off-label use“ von Metformin zur Verfügung steht, erscheint ein Therapieansatz mit einem Nahrungsergänzungspräparat wie Genistein durchaus attraktiv. Weder Genistein noch Metformin sind allerdings ein Ersatz für eine Lifestylemodifikation, sondern allenfalls als Ergänzung zu sehen.

Literatur:

1. Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, et al. Effects of soy isoflavones and genistein on glucose metabolism in perimenopausal and postmenopausal non-Asian women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2010; 17: 1080–6.
2. Fang K, Dong H, Wang D, et al. Soy isoflavones and glucose metabolism in menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60: 1602–14.

● Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Orale versus transdermale Östrogen-therapie

Simon JA, Laliberté F, Duh MS, et al. *Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using trans-dermal versus oral estrogen therapy. Menopause* 2016; 23: 600–10.

Hintergrund

Eine orale Östrogen-therapie ist mit einem erhöhten venösen Thromboembolierisiko (VTE) verbunden. Gilt dies auch für andere kardiovaskuläre Ereignisse?

Zusammenfassung

In einer retrospektiven gematchten Kohortenstudie, basierend auf einer landesweiten Krankenversicherungsdatenbank, wurden je 2551 im Mittel 55 Jahre alte Frauen mit einem vergleichbaren kardiovaskulären Risikoprofil, die eine orale bzw. transdermale reine Östrogen-therapie (ET) begannen, miteinander hinsichtlich neu auftretender kardiovaskulärer Ereignisse (CVD) verglichen. Einschlusskriterien waren u. a. mindestens zwei Hormonverschreibungen. Ausschlusskriterien waren u. a. die Anwendung anderer HRT sowie bekannte CVD, Malignome und Thrombophilie. Der Beobachtungszeitraum umfasste die ET-Periode plus 90 Tage nach ET-Stopp. Endpunk-

te waren CVD-Ereignisse gemäß ICD-9-Kodierung inklusive VTE, KHK, Herzinfarkt, Apoplex und TIA. In der transdermalen ET-Gruppe (Anwendungsdauer 471 ± 484 Tage) erlitten 274 Frauen im Vergleich zu 316 in der oralen ET-Gruppe (Anwendungsdauer 524 ± 481 Tage) ein CVD-Ereignis (adjustierte Incidence Rate Ratio [IRR] für alle CVD-Ereignisse 0,81, 95%-CI 0,67–0,99; IRR für VTE 0,42, 95%-CI 0,19–0,96; IRR für KHK/Apoplex 0,85, 95%-CI 0,69–1,03). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Frauen mit einer transdermalen ET signifikant seltener CVD-Ereignisse erleiden im Vergleich zu Frauen mit einer oralen ET.

Kommentar

Hinsichtlich des VTE-Risikos bestätigt die vorliegende Studie frühere Daten, die für eine orale, nicht aber transdermale ET ein erhöhtes VTE-Risiko zeigten [1]. Im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse ist die Datenlage begrenzter. So wurde für transdermale HRT-Anwenderinnen ein reduziertes Herzinfarktrisiko im Vergleich zu Nichtanwenderinnen beobachtet, wohingegen orale HRT-Anwenderinnen keinen Unterschied [2] oder ein altersabhängig erhöhtes [3] Herzinfarktrisiko im Vergleich zu Nichtanwenderinnen aufwiesen. Damit vergleichbar war eine orale HRT mit einem signifikant höheren Apoplexrisiko verbunden als eine transdermale HRT [4]. Einschränkung muss hinzugefügt werden, dass für die Kohor-

ten keine Angaben zu BMI oder ET-Dosierung vorlagen. Aufgrund des Studiencharakters ist ebenfalls eine ICD-Fehlklassifizierung nicht vollumfänglich auszuschließen. Ein Rückschluss auf Kombinationspräparate ist nicht möglich. Dennoch liefert die Studie ein Indiz mehr für die hinsichtlich Sicherheit überlegene transdermale Hormonanwendung.

Literatur:

1. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 457–63.
2. Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2660–8.
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. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519.

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

Einladung zur Fortbildungsveranstaltung

MANAGEMENT

DER OSTEOPOROSE 2017

Freitag, 10. November 2017

8.30 – 15.00 Uhr

Wiener Rathaus, Nordbuffet

Wissenschaftliche Leitung

Prim.^a Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Elisabeth PREISINGER

Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel

Die Fortbildung ist für das DFP der ÖÄK approbiert. Keine Teilnahmegebühr!

SAVE THE
DATE
10.11.2017

AUSRICHTENDE GESELLSCHAFT

GESAMTORGANISATION

INFORMATION

Tipps & Tricks im Gyn-Ultraschall

Wann ist PCO wirklich PCO?

C. Brezinka

Wer im gynäkologischen Ultraschall einmal den Unterschied zwischen dem Uterus und den Ovarien gelernt hat, fühlt sich meist auch qualifiziert, mit diesem Grad an Fachkenntnis ein PCO-Syndrom zu diagnostizieren und der Patientin gleich mitzuteilen. Die „Rotterdam-Kriterien“ sind mehr als 15 Jahre alt, wurden mit damals schon veralteten Ultraschallgeräten erstellt und sollten längst überholt werden. Inzwischen hat die Androgen Excess and Polycystic Ovary Society den Grenzwert auf 25 Follikel pro Jahr angehoben. Erst dann darf man von „polycystic ovarian morphology“ (PCOM) sprechen.

Vor über 80 Jahren beschrieben zwei Gynäkologen in Chicago die Kombination von Oligomenorrhö, Infertilität, Hirsutismus und vergrößerten Ovarien bei Frauen, die wegen Oligo-Amenorrhö und unerfülltem Kinderwunsch zur Konsultation gekommen waren [1]. Irving Stein und Michael Leventhal führten keilförmige Probeexzisionen an den Ovarien durch, um mittels Histologie auf die Ursache des Krankheitsbildes zu kommen. Die Ergebnisse der Histologie waren unergiebig, man sah nach Färbung unter dem Mikroskop nicht viel mehr, als man schon mit dem freien Auge gesehen hatte. Überraschend war, dass der Großteil der so behandelten Frauen innerhalb weniger Monate nach dem diagnostischen Eingriff zu ovulieren begann und in einer Serie von 71 Frauen mit Kinderwunsch 63 Frauen nach der Keilexzision auch schwanger wurden [2]. So war unbeabsichtigt aus einem diagnostischen Eingriff ein therapeutischer Eingriff geworden.

● Keilexzision und Gynäkographie

In den Zeiten vor Einführung der endoskopischen Methoden war die „Keilexzision“ meist mit einer Laparotomie verbunden. In Nordamerika wurde auch vielfach mit der „Culdoto-

mie“ ein transvaginaler Zugang zu den Ovarien versucht; eine Methode, die, wie die Autoren schrieben, bei unverheirateten Frauen natürlich nicht zur Anwendung kommen durfte [3]. Stein und Leventhal mahnten, den Eingriff nur dann durchzuführen, wenn man sich der Diagnose sicher war, nur dann würde die Keilexzision etwas bringen. Zur Diagnostik schlugen sie die „Gynäkographie“ vor, eine damals weit verbreitete bildgebende Methode, wobei ein Pneumoperitoneum mit Gas als Kontrastmittel hergestellt wurde und man dann am Bildwandler versuchte, die Konturen des Ovars und daran seine Operationswürdigkeit zu erkennen [4].

Ab den 1970er-Jahren verdrängte die Bezeichnung „PCO“, die aus der Originalpublikation stammte, den Terminus „Stein-Leventhal-Syndrom“. Die letzte große histologische Studie, bei der mittels Keilexzision gewonnene Ovaranteile bei PCO-Patientinnen mit denen gesunder Frauen verglichen wurden, erschien vor knapp 40 Jahren. Sie zeigte, dass das „polyzystische“ Erscheinungsbild des PCO lediglich das Nebeneinander vieler Follikel mit weniger als 10 mm im Durchmesser war. Wie konnte es sein, fragte sich der Autor, ein alter Anatom aus London, dass jeder simple Follikel zur „Zyste“ aufgewertet wurde, eine Bezeichnung, die unnötig dramatisierte und betroffene Patientinnen beunruhigte? Wäre „multifollikuläres Ovar“ nicht die bessere Bezeichnung gewesen [5]?

● Ultraschall: FNPO oder FNPS?

Mit der Einführung des Ultraschalls war die Ära der Röntgen-Gynäkographie vorbei, Patientinnen und Ärzte wurden bei der PCO-Diagnostik keinen ionisierenden Strahlen mehr ausgesetzt (Abb. 1). Bereits 1985 wurden erste Ultraschall-Kriterien für „PCO-like morphology“ (PCOM) aufgestellt: Wenn an einem Ovar in einem Querschnitt im Abdominalschall 10 oder mehr Follikel gezählt werden konnten, so stand die Diagnose fest [6]. Mit der Verbreitung des Vaginalschalls wurde auch das Zählen der Follikel leichter. In einer Studie, die präoperativen Vaginalschall mit der Histologie von Keilexzisionen verglich, zeigte sich allerdings, dass im Ultraschall meist mehr Follikel gesehen wurden, als dann bei der Keilexzision gezählt bzw. extrapoliert werden konnten [7].

So entwickelte sich bald eine Debatte, wie man die Follikel im PCO-verdächtigen Ovar zählen sollte. Bei der Methode des „follicle number per ovary“ (FNPO) wird versucht, alle Follikel im Ovar zu erfassen, was naturgemäß ein Problem des Unter- oder Überzählens mit sich bringt. Bei der Methode des „follicle number per section“ (FNPS) wird nur eine „repräsentative“ Ebene des Ovars ausgewählt und deren Follikel gezählt. Die Zahl ist auf jeden Fall deutlich niedriger, als wenn versucht wird, alle Follikel zu zählen. Die Studie, auf der die Rotterdam-Kriterien basieren, sieht die Kriterien dann erfüllt, wenn in beiden Ovarien gemittelt 12 oder mehr Folli-

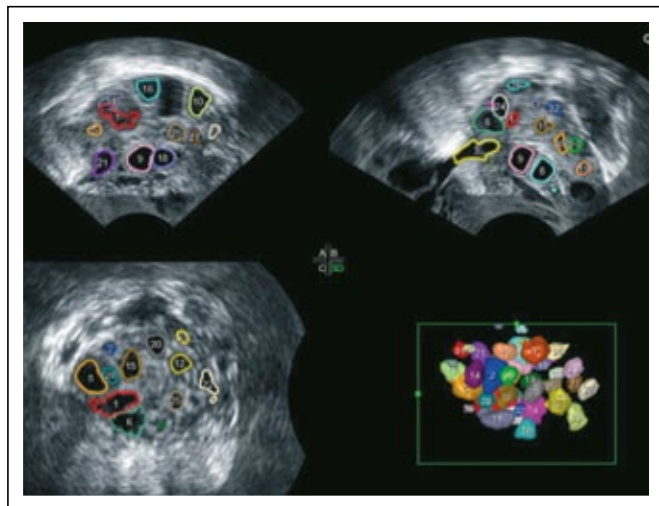


Abbildung 1: Mit der Sono-AVC™-Methode können auch winzige flüssigkeitsgefüllte Räume im Ovar erfasst werden.

Tabelle 1: Rotterdam-Kriterien 2003 (ESHRE/ASRM); PCOS, wenn 2 der 3 Kriterien erfüllt sind (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop group, 2004) [9].

- Chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhö)
- Klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus
- Polyzystische Ovarien – 12 Follikel in beiden Ovarien

kel mit Durchmessern von 2–9 mm nachweisbar sind (Tab. 1) [8, 9].

Diese Definition wurde von der ESHRE/ASRM-PCO-Arbeitsgruppe übernommen, lediglich das Kriterium eines Ovarvolumens von mehr als 10 ml wurde hinzugefügt, damit waren die Rotterdam-Kriterien fertig. Nicht berücksichtigt wurden die Verteilung der Follikel im Ovar, die Vaskularisation im Farbdoppler, Echogenität und Volumen des Stroma. Wesentlich für die Rotterdam-Kriterien ist, dass die Follikel im ganzen Ovar durchgezählt werden und nicht nur in einer „schönen“ oder „repräsentativen“ Ebene (Abb. 2–5).



Abbildung 2: Nach den Rotterdam-Kriterien eindeutig PCOM, nach den Kriterien der Androgen Excess and Polycystic Ovary Society eher nicht.

Abbildung 3: Ein gut vaskularisiertes Corpus luteum mit „ring of fire“ im Farbdoppler. Daneben dasselbe Ovar im Sono-AVC™, es könnte auch nach den neuen Kriterien der Androgen Excess and Polycystic Ovary Society als PCOM kategorisiert werden.

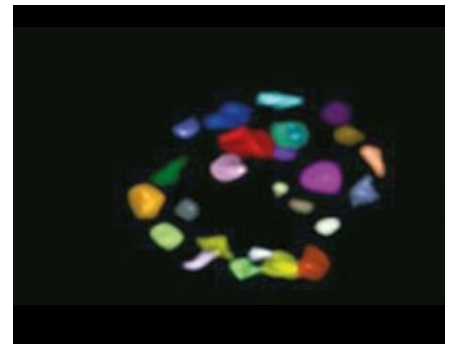
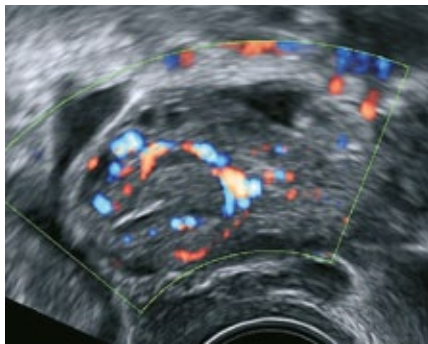
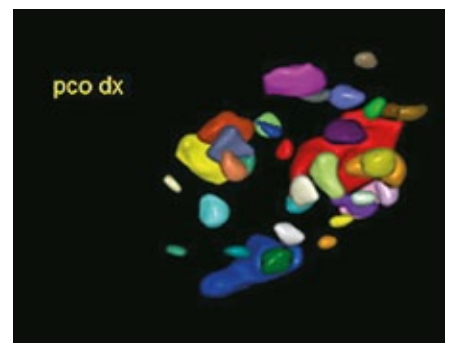


Abbildung 4: Nach den Kriterien der Androgen Excess and Polycystic Ovary Society gelten 25 im Ultraschall darstellbare Follikel im Ovar als Kriterium für PCOM.



Abbildung 5: Das „Durchmustern“ des gesamten Ovars und das Zählen der Follikel wird mit automatisierten Volumen-Messmethoden wie dem Sono-AVC™ erleichtert.



● Legen die 12 Follikel von Rotterdam die diagnostische Latte zu niedrig?

Seit die Rotterdam-Kriterien veröffentlicht wurden, regt sich heftiger Widerspruch. Bei einem Drittel bis der Hälfte aller gesunden, normal ovulierenden jungen Frauen findet man heute mit guten Ultraschallgeräten 12 und mehr Follikel in jedem Ovar. Gerade bei Jugendlichen scheint ein nach den sonographischen Rotterdam-Kriterien festgestellter PCO-Befund ohne prognostischen Aussagewert zu sein: In chilenischen Mädchenheimen wiesen 40 % der Mädchen 2 Jahre nach der Menarche PCOM-Ovarien im Abdominalschall auf, 35 % waren es 3 Jahre nach der Menarche und 30 % 4 Jahre nach der Menarche [10].

Es liegt in der Natur der Ultraschalltechnik, dass man umso mehr Details sieht, je höher die Frequenz der Ultraschallsonde ist. Seit keine Keilexzisionen mehr gemacht werden, fehlt die Histologie als Korrektiv für überschießendes diagnostisches Selbstvertrauen im Ultraschall. Und außerdem: Ist wirklich jeder flüssigkeitsgefüllte Raum im Ovar ein Follikel? Auch ein „Follikel“ mit weniger als 2 mm Durchmesser [11]?

Sind asymptomatische, normalgewichtige, normal ovulierende Frauen mit PCOM im Ultraschall eine eigene „subklinische“ Gruppe? Müssen wir diese Frauen „im Auge“ behalten, sie vielleicht „vorwarnen“, wenn sie planen, ihren Kinderwunsch erst um das 40. Lebensjahr umzusetzen? Hier gibt es noch viel zu tun, bevor wir die vielen Ausprägungen dieses komplexen Krankheitsbildes verstehen und die Grenze zwischen „normal/physiologisch“ und pathologisch ziehen können, ohne dass eine unserer Patientinnen auf die falsche Seite dieser Trennlinie gerät [12].

● 25 Follikel im Ovar als PCOM-Grenzwert

Die größte Gefahr beim PCO ist der diagnostische Schnellschuss und die überhastete Mitteilung einer Verdachtsdiagnose. Die Kombination von zahlreichen kleinen Follikeln und Oligomenorrhö ist kein Automatismus für die PCO-Diagnose. Die Differenzialdiagnosen der hypothalamischen Anovulation, der Hyperprolaktinämie und der Nebennieren-Fehlfunktionen müssen nach wie vor bedacht werden.

Eine junge Frau, der nach einem Vaginalultraschall, der pro Seite 30 Sekunden dauerte, die Diagnose PCO mitgegeben

wird, wird den Begriff auf dem Heimweg „googeln“ und aus dem Entsetzen über die sie erwartende Adipositas und den Hirsutismus nicht mehr herauskommen. Daher ist mit solchen Befundmitteilungen größte Zurückhaltung angebracht. Ankündigung von Infertilität kann auch als Mitteilung missdeutet werden, dass Verhütungsmaßnahmen bei ihr ohnehin sinnlos seien. Eine neue Fachgesellschaft, die Androgen Excess and Polycystic Ovary Society (www.ae-society.org), empfiehlt als Ultraschallkriterium 25 sichtbare kleine Follikel im gesamten Ovar als PCOM-Grenzwert [13]. Damit kann zumindest der exzessiven Überdiagnostik, die derzeit vielerorts herrscht, Einhalt geboten werden.

Basierend auf einem Vortrag, gehalten beim 1. Österreichischen Kongress für den gynäkologischen Ultraschall, 8. Oktober 2016, Wien.

Literatur:

- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–91.
- Stein IF. The Stein-Leventhal syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1958; 2: 207–17.
- Dastur AD, E, Tank PD, Irving Stein, Michael Leventhal and a slice of endocrine history. *J Obstet Gynaecol Ind* 2010; 60: 121–2.
- Cohen MR. Laparoscopy, culdoscopy and gynecography: technique and atlas. Saunders, Philadelphia, 1970.
- Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 59–77.
- Adams J, Franks S, Polson DW, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985; 2: 1375–9.
- Takahashi K, Ozaki T, Okada M, et al. Relationship between ultrasonography and histopathological changes in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1994; 9: 2255–8.
- Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, et al. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18: 598–603.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.
- Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarcheal adolescents. *Fertil Steril* 2011; 95: 702–6.
- Broekmans FJ, de ZD, Howles CM, et al. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 2010; 94: 1044–51.
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* 2016; 37: 467–520.
- Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 334–52.

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

Wenn die Fertilität unb(f)r(a)uch(t)bar scheint – von der weiblichen Subfertilität zur Diagnose

A. Tramontana

Fertilität oder Fruchtbarkeit ist definitionsgemäß die Fähigkeit, Nachkommen hervorzubringen. Normalerweise ist das für die Frau von der Natur so vorgesehen und für eine bestimmte Zeitspanne so eingeplant. In 80–90 % tritt daher auch eine geplante Schwangerschaft innerhalb eines Jahres und in weiteren 5–15 % innerhalb eines zweiten Jahres auf ganz natürliche Weise ein [1–4]. Das Gegenteil, die Unfähigkeit, Nachkommen hervorzubringen, ist die Unfruchtbarkeit. Das ist prinzipiell nicht normal und eigentlich unnatürlich. Nach der Definition unterscheidet man hier in der deutschsprachigen Terminologie zwischen der Sterilität und der Infertilität. **Sterilität** ist das Ausbleiben einer Schwangerschaft nach regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr über 12 Monate (Frauen < 35 Jahre) beziehungsweise über 6 Monate (Frauen > 35 Jahre), also das Unvermögen, schwanger zu werden. Unter primärer Sterilität versteht man, dass bisher nie eine Schwangerschaft eingetreten ist. Von sekundärer Sterilität spricht man, wenn zwar eine Schwangerschaft über 12 Monate ausbleibt, aber zuvor bereits eine Schwangerschaft eingetreten ist. **Infertilität** ist das Unvermögen, eine Schwangerschaft auszutragen, also schwanger zu bleiben. Mittlerweile werden aber, wie im Englischen, die verschiedenen Begriffserklärungen nicht mehr so streng differenziert und die Bezeichnungen meist als Synonym verwendet. Echte Unfruchtbarkeit ist sehr selten und in vielen Fällen gibt es die Chance auf eine spontane Konzeption, daher ist der Terminus der **Subfertilität** als Ausdruck des unerfüllten Kinderwunsches heute größtenteils etabliert.

Fertilitätsprobleme sind dagegen gar nicht selten und betreffen mit einer Inzidenz von 12–18 % sehr viele Frauen und Paare [5]. Laut WHO liegt die fertilitätseinschränkende Ursache mit

37 % häufiger bei der Frau (versus 8 % beim Mann), bleibt in 5–15 % nicht selten ungeklärt und geht oft auf ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Kofaktoren zurück [6–9]. Im Detail sind die häufigsten Fertilitätsstörungen bei der Frau entweder der ovariellen Dysfunktion (21–25 %), dem Tubenfaktor (11–14 %) oder der Endometriose (6–15 %) zuzuschreiben. In viel weniger Fällen sind seltener vorkommende Gründe wie pelvine Adhäsionen (12 %), Hyperprolaktinämie (7 %) oder zervikale Veränderungen (3 %) das zugrunde liegende Problem [10, 11]. Auch immunologische Faktoren, Koagulopathien und genetische Defekte spielen ursächlich eine wichtige Rolle. Ein großer Teil fällt außerdem in die Kategorie der unerklärten Funktionsstörung (28 %), bei der die unterschiedlichsten Erklärungsmodelle hauptsächlich von latenten Hormonsystemstörungen oder Fehlern bei der Interaktion zwischen Eizelle und Spermium, dem Transport oder der Implantation der befruchteten Eizelle ausgehen [12–15].

Letztlich ist die wesentliche Frage allerdings vor allem das Alter der Frau, das mit den Jahren einen ansteigenden Prozentsatz an Frauen mit altersbedingter Subfertilität mit sich bringt, insbesondere das Zeitfenster einer potenziellen Intervention maßgeblich beeinflusst und die dafür notwendige Diagnose unentbehrlich macht. Die generelle Empfehlung zur Fertilitätsabklärung besteht nach 12 Monaten und ausbleibender Schwangerschaft oder nach 6 Monaten bei Frauen > 35 Jahren [15]. Abhängig von der Anamnese und vorbestehenden Risikofaktoren ist aber die Evaluation eventuell auch früher indiziert, um therapeutische Optionen zu ermöglichen [16]. Jedenfalls entscheidend ist der wichtigste erste Schritt – die richtige Abklärung für eine richtige Diagnose und die richtige Therapie für jede Patientin.

● Abklärung des unerfüllten Kinderwunschs – warum man keine Zeit verlieren sollte

Dr. Markus Lipovac, Univ.-Prof. Dr. Martin Imhof, Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Landeskrankenhaus Korneuburg

In der westlichen Welt ist es mittlerweile ein normaler Zustand geworden, immer später an die Familienplanung zu denken. Zahlreiche bekannte Persönlichkeiten und Vorbilder wie Nicole Kidman, Monica Bellucci oder Madonna haben jenseits des 40. Lebensjahres gesunde Kinder auf die Welt gebracht.

Die Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden, nimmt jedoch mit zunehmendem Lebensalter dramatisch ab. Eine spontane Schwangerschaft tritt ab einem Alter von 40 Jahren nur mehr bei ca. 2 % pro Zyklus auf, über dem 45. Lebensjahr liegt die Schwangerschaftsrate bei etwa 0,2 %. Zum Ver-

gleich liegt die Fertilität pro Zyklus bei Frauen unter dem 28. Lebensjahr um die 30 %. Parallel dazu steigt mit zunehmendem Lebensalter der Frau die Wahrscheinlichkeit eines Frühaborts deutlich an (Abb. 1).

Die Ursachen dafür sind alters- und altersunabhängig

Altersabhängige Ursachen hängen vor allem mit der Qualität und Anzahl von Eizellen und Spermien zusammen. So nimmt zum Beispiel mit zunehmendem Alter:

- die Qualität der Eizellen ab: Eine altersbedingte Ursache für unerfüllten Kinderwunsch bei Frauen ist die sinken-

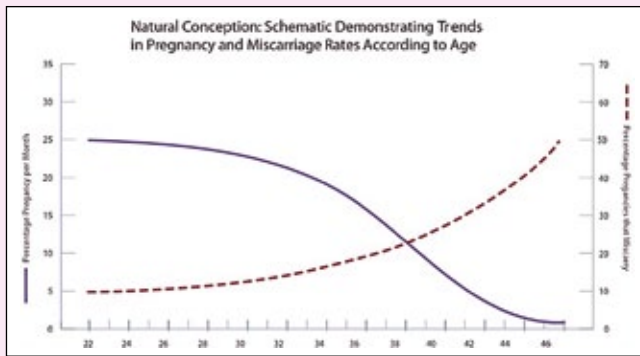


Abbildung 1: Abhängigkeit des Alters auf Schwangerschafts- und Abortrate. Mit freundlicher Genehmigung aus: [Reproductive Ageing: Guidelines for First Line Physicians for Investigation of Fertility Problems. Canadian Fertility and Andrology Society, 2004].

de Qualität ihrer Eizellen bzw. die Zunahme einer Inkohärenz der DNA der Eizellen. Dies führt zu vermehrtem Befruchtungsversagen, fehlerhafter Kommunikation zwischen Embryo und Endometrium und somit zu mangelhafter Adhäsion und Invasion der frühen Schwangerschaft.

- die ovarielle follikuläre Ruhepoolreserve ab: Bei jedem Zyklus der Frau wächst eine Anzahl von Eizellen heran, von denen die jeweils beste für den Eisprung ausgewählt wird. Diese Gruppe von Eizellen, aus der ausgewählt werden kann, wird jedoch mit zunehmendem Alter immer kleiner. Aus diesem Grund sinkt natürlich auch die Qualität der Eizelle des führenden Tertiärfollikels.
- die Qualität der Spermien ab: Beim Mann nimmt mit zunehmendem Lebensalter die progressive Motilität, die Vitalität und die Gesamtanzahl der Spermienzellen im Ejakulat ab, atypische Formen treten hingegen gehäuft auf. Die sinkende Qualität und Quantität hat letztendlich zur Folge, dass die Befruchtungsfähigkeit des Gesamtkollektivs der Spermien im Ejakulat abnimmt. So konnte bei einer Studie mit 800 Teilnehmern festgestellt werden, dass Männer zwischen 30 und 40 Jahren das meiste Sperma produzieren. Sie bringen es durchschnittlich auf 4,2 ml Ejakulat und 131 Millionen Spermien – deutlich mehr als 20-Jährige. Nach dem 50. Lebensjahr sank das Ejakulatsvolumen auf 2,6 ml mit nur mehr 35 Millionen Spermien ab.

Zum anderen gibt es relativ altersunabhängige Ursachen eines unerfüllten weiblichen Kinderwunsches. Beispiele dafür sind Tubenverschluss, intramurale oder submuköse Myome oder eine hormonelle Dysregulation, die einen Eisprung und in der Folge die embryonale Implantation erschweren oder sogar verhindern.

Fest steht, dass sich die Fortpflanzungsmedizin in den letzten Jahrzehnten beeindruckende Möglichkeiten erarbeitet hat. Weit wichtiger als die Technik ist allerdings in erster Linie der Faktor Alter und weiters eine konsequente Abklärung und durchgehende Behandlung. Eine medizinisch, finanziell, aber auch seelisch aufwendige Kinderwunschbe-

Tabelle 1: Zeitlicher Ablauf der Kinderwunschabklärung.

	Was	Wer	Wann
1	Beratungsgespräch	Paar	Keine zeitlichen Voraussetzungen
2	Beginn der Karenzzeit	Mann	48 h vor Spermogramm
3	Blutuntersuchung & Spermogramm	Paar	Blutuntersuchung der Frau muss am Tag 1–5 des Zyklus erfolgen
4	Basisdiagnostik inklusive Hysteroskopie und HyCoSy	Frau	Tag 6–15 des Zyklus
5	Individuelle Therapieplanung auf Basis aller Werte	Paar	Ca. 10 Tage nach Einlangen aller Befunde

handlung kann in vielen Fällen verhindert werden bzw. können die Paare früh erkannt werden, die tatsächlich durch eine zusätzliche technische Unterstützung profitieren.

Was daher zu tun ist

Aus diesem Grund muss jeder Kinderwunschbehandlung eine umfassende Basisdiagnostik der möglichen Ursachen der ungewollten Kinderlosigkeit vorangehen. Um ohne Zeitverlust, aber unter möglichst stressfreien Bedingungen an die notwendigen Informationen zu kommen, sollte versucht werden, alle wesentlichen Untersuchungen im Zeitraum zwischen zwei Zyklusblutungen durchzuführen. Dazu sind in der Regel zwei Termine für die Frau notwendig: (1) die Blutabnahme an Tag 2–5 der Monatsblutung und (2) die Basisdiagnostik (zu einem flexiblen Zeitpunkt innerhalb einer Woche vor dem Eisprung). Der Termin für den Mann (Blutabnahme, Spermogramm und Harnuntersuchung nach mind. 48 Stunden Karenzzeit) kann zu einem flexiblen Zeitpunkt stattfinden (Tab. 1).

Folgende Analysen und Untersuchungen sollte die Kinderwunschabklärung beinhalten:

- Hormonstatus inklusive Eizellreservemarker
- Blutuntersuchung (Immunologie, Autoimmunstatus, Infektscreening, Blutgerinnungsstörungen etc.)
- Gynäkologische Basisuntersuchung inklusive Abstriche (Bakteriologie und gegebenenfalls PAP)
- Vaginalsonographie inklusive Antralfollikelscreening, Beurteilung des Endometriums
- Ambulante Gebärmutter Spiegelung
- Ambulante Hysterosalpingographie
- Spermogramm: CASA-unterstützt, aber mit manueller Auswertung
- DNA-Fragmentationsanalyse der Spermien
- MAR-Test

Kinderwunschmedizin in der Gynäkologie ist mittlerweile eine Kombination aus endokrinologischer, immunologischer, infektiologischer und operativer Qualifikation geworden. Erfahrungen in der laparoskopischen Fertilitätschirurgie sind unumgänglich, da der Fokus der Kinderwunsch-

chirurgie von einer Routinelaparoskopie deutlich abweicht. Besonders wichtig ist die frühzeitige Identifikation eines betroffenen Paares. Eine frühe und vollständige Abklärung und in der Folge konsequente Betreuung verhindert eine unnötig aufwendige IVF bzw. führt bedürftige Patienten ohne Umwege dieser Methode zu.

Korrespondenzadresse:

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

Literatur:

1. Guttmacher AF. Factors affecting normal expectancy of conception. J Am med Assoc 1956; 161: 855–60.
2. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, et al. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril 1996; 65: 503–9.
3. Wang X, Chen C, Wang L, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril 2003; 79: 577–84.
4. Slama R, Hansen OK, Ducot B, et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. Hum Reprod 2012; 27: 1489–98.
5. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. Fertil Steril 2013; 99: 1324–31 e1.
6. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1992; 820: 1–111.
7. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. Int J Gynaecol Obstet 1992; 39: 267–75.
8. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. Fertil Steril 1982; 37: 175–82.
9. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, et al. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. Hum Reprod 1994; 9: 2306–10.
10. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291: 1693–7.
11. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. Hum Reprod 2009; 24: 3096–107.
12. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, et al. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. Fertil Steril 1997; 67: 437–42.
13. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, et al. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. Fertil Steril 1997; 68: 413–20.
14. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, et al. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2005; (2): CD003357.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. Fertil Steril 2014; 101: 633–4.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of the Society of Reproductive Biology and Technology. Revised minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies: a committee opinion. Fertil Steril 2014; 102: 682–6.

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, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis zu 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), 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 Fernsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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

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

Menopause heute und morgen

Ultrasound Prediction of Endometrial Malignancy in Postmenopausal Bleeding

A. Tramontana

● Imaging Techniques in the Management of Abnormal Vaginal Bleeding in Non-Pregnant Women before and after Menopause

Valentin L. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 637–54.

Abstract

Transvaginal ultrasound plays a pivotal role in the management of non-pregnant women with abnormal vaginal bleeding. No other imaging technique has a role in the triage of these women. In women with postmenopausal bleeding, ultrasound is used to categorise women as at low or high risk of endometrial cancer, and the result of the ultrasound examination is the basis for further management. In women with abnormal vaginal bleeding before the menopause, the role of ultrasound is less clear. This is because some common causes of abnormal vaginal bleeding before the menopause cannot be diagnosed with ultrasound, such as infection, dysfunctional bleeding, or problems with intra-uterine contraceptive devices or contraceptive pills. Nonetheless, transvaginal ultrasound may also sometimes be helpful in women with abnormal vaginal bleeding before the menopause. In this chapter, I present ultrasound findings in women with endometrial cancer, endometrial polyps, endometrial hyperplasia, adenomyosis, uterine myomas, including submucous myomas and leiomyosarcoma, and describe ultrasound-based triage of women with postmenopausal bleeding.

Postmenopausal bleeding (PMB) accounts for about 5% of office gynecology visits and is the cardinal symptom of endometrial cancer [1]. Usually 75–90% of women with endometrial cancer present with abnormal uterine bleeding, but only 5–10% of all PMB episodes are caused by gynecological malignancy [2–5].

Interview with Univ. Prof. Dr. Lil Valentin, MD, PhD, FRCOG, Professor at the Obstetric, Gynecological and Prenatal Ultrasound Research Unit, Lund University, Sweden, Head of the Ultrasound Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Skåne University Hospital Malmö, Sweden, Member of European Committee for Medical Ultrasound Safety, Member of Clinical Standards Committee of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG).

With ultrasound examination,

Is there a way to estimate the risk of endometrial pathology for PMB?

What are the cut-offs of endometrial measurements to verify malignant happenings?

And what difference makes hormone replacement therapy (HRT)?

There is very strong scientific evidence that endometrial thickness as measured with vaginal ultrasound 4 (4.4) mm or less on a longitudinal section through the uterus is a very strong sign of *no* endometrial pathology. There is also strong scientific evidence that it is not necessary to sample the endometrium in women with PMB and endometrial thickness 4 (4.4) mm or less. On the other hand, endometrial thickness as measured with vaginal ultrasound 5 (4.5) mm or more in women with PMB entails a high risk (25%) of endometrial cancer. Therefore, it is necessary to obtain a representative endometrial sample in these women. There is scientific evidence and international agreement that the 5 mm endometrial thickness cut-off to indicate endometrial pathology applies to all women with PMB, also to those using hormone replacement therapy.

In regard of ultrasound performance for the prediction of endometrial cancer,

What other sonographic features are of interest additionally to endometrium thickness?

Does power Doppler beneficial improve the estimated risk for malignancy?

And why is hydrosoneography superior to ultrasound in respect of risk calculation of cancer?

In a woman with PMB and endometrial thickness 5 (4.5) mm or more, *heterogeneous endometrium* dramatically increases the likelihood of malignancy and so does richly vascularized endometrium on color Doppler. An irregular focal lesion in a fluid-filled uterine cavity (spontaneous fluid or hydrosoneography, i.e. instillation of sterile saline into the uterine cavity) is another strong sign of endometrial malignancy in a woman with PMB and endometrial thickness 5 (4.5) mm or more: it increases the odds of malignancy 25 times. All women with PMB and endometrial thickness 5 mm (4.5 mm) or more as measured with transvaginal ultrasound should undergo hydrosoneography or hysteroscopy to detect focally growing lesions in the uterine cavity. All focally growing lesions should be hysteroscopically removed under direct visual control, because 87% of focally growing lesions cannot be removed at all or can be only partially removed if one uses a blind endometrial sampling method, such as dilatation and curettage, Pipelle™, or something similar.

At low-risk for endometrial cancer,

What sonographic endometrial characteristics indicate a rather benign cause of PMB?

And what clinical regime should be followed after only one harmless PMB episode?

Endometrial thickness as measured with vaginal ultrasound 4 (4.4) mm or less on a longitudinal section through the uter-

us is a very strong sign of *no* endometrial pathology, and there is scientific evidence that the endometrium need not be sampled in these cases. However, the woman should be counselled to come back for re-assessment if she has another episode of bleeding. At re-bleeding management needs to be individualized: if the endometrium is still very thin (1–2 mm), there is probably no need to sample the endometrium; if the endometrium is around 4 mm or has increased in thickness, it is probably wise to sample. On the other hand, there is some evidence that if the endometrium is still 4 mm or thinner at the second episode of bleeding, there is minimal risk of endometrial cancer, and that therefore one can refrain from endometrial sampling also in these cases.

At high-risk for endometrial cancer,

What are possible findings highly suspect for endometrial malignancy with ultrasound?

How to proceed after the detection of a malignant lesion regarding reliable diagnosis?

And is there a role of routine dilation and curettage in standard management of PMB?

A thick endometrium with heterogeneous echogenicity and richly vascularized on color or power Doppler is a very strong sign of malignancy in women with PMB. It is absolutely necessary to obtain a representative endometrial sample in these cases. An irregular focal lesion in a fluid-filled uterine cavity at hydrosanography (or when there is spontaneous fluid in the uterine cavity) is another strong sign of endometrial malignancy. Dilation and curettage has no role as standard management of PMB. The standard management of PMB should include transvaginal ultrasound examination with measurement of endometrial thickness. If the endometrium is 4.4 mm or thinner the woman can be dismissed without any endometri-

al sample being taken, but she should be counselled to come back if she bleeds again (see above). If the endometrium is 5 (4.5) mm or thicker, then hydrosanography or office hysteroscopy should be performed to detect focal lesions. If there are focal lesions these should be hysteroscopically resected under direct visual control. Only if there are no focal lesions will a blind endometrial sampling technique yield a representative endometrial sample. However, if there is a strong suspicion of malignancy on unenhanced ultrasound (thick, heterogeneous and richly vascularized endometrium on ultrasound), it is appropriate to use an outpatient endometrial sampling device, for example Pipelle™, to obtain an endometrial sample without delay. If in such a case, where the likelihood of malignancy is very high, the endometrial sample comes back non-representative or benign, one should proceed with hysteroscopy to exclude that a malignant lesion was missed at the blind sampling.

Literature:

1. Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 736–41.
2. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, et al. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 145–50.
3. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009; 9: 460.
4. Bani-Irshaid I, Al-Sumadi A. Histological findings in women with postmenopausal bleeding: Jordanian figures. *East Mediterr Health J* 2011; 17: 582–6.
5. van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS, et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach. *Maturitas* 2011; 68: 155–64.

Correspondence to:

Dr. Alessandra Tramontana

Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung

Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital

A-1120 Wien, Langobardenstraße 122

E-Mail: allessandra.tramontana@wienkav.at

Fallbericht

Langzeitintervalltherapie mit Ulipristalacetat vermeidet Hysterektomie*

T. Römer

Die Langzeitintervalltherapie stellt beim Uterus myomatosus insbesondere für perimenopausale Patientinnen eine Alternative zu allen invasiven Maßnahmen dar. Im vorliegenden Fall wurde neben dem schnellen Blutungsstopp auch die mittelfristige Reduktion des Volumens der Myome erreicht und eine Hysterektomie vermieden.

Von **130.000 Hysterektomien pro Jahr** in Deutschland wird die Mehrzahl wegen eines Uterus myomatosus durchgeführt, zu ca. 50 % in der Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahren. Die Mehrzahl der Frauen wünscht jedoch ein möglichst organerhaltendes Vorgehen und nach Möglichkeit sogar die Vermeidung einer Operation; insgesamt **90 % sehen die Hysterektomie nicht als die Methode der Wahl**.

Deshalb sollten Myom-Patientinnen umfassend über alternative Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden. Neben organerhaltenden operativen Methoden, laparoskopisch oder hysteroskopisch, sind in Einzelfällen auch radiologisch-interventionelle Methoden wie die Uterusembolisation oder der MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall anwendbar.

Eine medikamentöse Therapie steht meist an erster Stelle, war bisher aber problematisch, da das einzige für diese Indikation zugelassene Medikament (ein GnRH-Analogen) nur für eine kurzzeitige Therapie geeignet war. Eine längere Anwendung war nur mit einer Add-back-Therapie möglich, was mit vielen Nebenwirkungen und hohen Kosten verbunden war. Medikamentöse Therapien mit kombinierten oralen Kontrazeptiva, die in dieser Altersgruppe nicht selten kontraindiziert sind, und Gestagenmonotherapie führen nur zu einer temporären Kontrolle der durch Uterusmyome verursachten Blutungsstörungen. Die Anwendung eines LNG-IUS ist wiederum bei submukösen oder intramuralen cavumnahen Myomen aufgrund der erhöhten Expulsions- und Blutungsrate problematisch.

Eine längerfristige zugelassene medikamentöse Option stellt somit nur die Langzeitintervalltherapie mit Ulipristalacetat dar. Das gilt insbesondere für die Patientinnen nach dem 40. Lebensjahr, da ein überschaubarer Zeitraum bis zum Eintritt

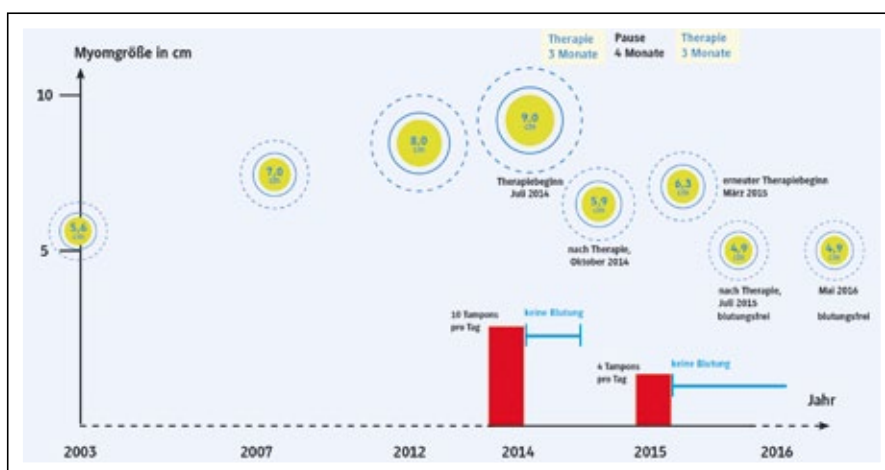


Abbildung 1: Behandlungsverlauf, schematische Darstellung.

der natürlichen Menopause besteht. Nachfolgend wird eine Kasuistik zur Langzeitintervalltherapie mit Ulipristalacetat vorgestellt.

● Kasuistik (Abb. 1)

Bei der 49-jährigen Patientin besteht seit Jahren ein mehrknolliger Uterus myomatosus. Es bestehen bei regelmäßigem Zyklus starke Menorrhagien. Die Blutung dauert bis zu zehn Tage und der Tamponverbrauch beträgt zeitweise bis zu zehn Tampons pro Tag. Außerdem klagt die Patientin über Druckschmerz auf Blase und Darm.

Die Patientin stellt sich erstmalig im Juni 2014 zur Beratung bei uns vor. In der vorliegenden Epikrise des überweisen Gynäkologen sind bereits seit 2003 drei Myome mit einem Durchmesser von 5,6 cm, 1,8 cm und 1,8 cm beschrieben. Diese Myome waren bis 2007 konstant. Dann stellte sich ein Hinterwandmyom von 7 cm dar sowie ein Vorderwandmyom von 1,8 cm. 2012 wurde dann ein Wachstum des transmuralen Myoms auf 8 cm Durchmesser festgestellt. Eine Differenzierung noch weiterer kleiner intramuraler Myome ist sonographisch nicht mehr möglich.

2014 findet sich ein Myomdurchmesser von 9 cm. Daraufhin wird die Patientin mit der Fragestellung einer möglichen laparoskopischen Therapie vorgestellt. Bei der Untersuchung zeigt sich ein mehrknolliger Uterus myomatosus mit einem dominierenden großen transmuralen Hinterwandmyom von 8,7 cm Durchmesser. Die Ovarien sind unauffällig. Der Uterus ist nach rechts ausladend und mobil. Das palpatorisch geschätzte Uterusgewicht beträgt 700–800 g. Die Patientin wird umfassend über operative, medikamentöse und radiologische

*Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus *Der Privatarzt Gynäkologie* (Herausgeber: Prof. Dr. med. Thomas Römer)

Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt. Sie wünscht zunächst ein organerhaltendes, nichtoperatives Vorgehen. Es wird ein Therapieversuch mit Ulipristalacetat (Esmya®) für drei Monate besprochen. Falls eine Operation nötig wird, sollte diese möglichst als laparoskopisch-suprazervikale Hysterektomie erfolgen.

Die Patientin stellt sich im Oktober 2014 zehn Tage nach Beendigung der dreimonatigen Ulipristalacetat-Therapie erneut vor. Als Nebenwirkungen der Therapie werden bei insgesamt guter Verträglichkeit gelegentliche Stimmungsschwankungen und kurzzeitige Hitzewallungen angegeben. Der Druckschmerz im Unterbauch ist deutlich rückläufig. Die Blutungen wurden sofort gestoppt. Die sonographisch gemessene Myomgröße ist mit nur noch 5,9 cm deutlich rückläufig, das Endometrium ist sonographisch unauffällig. Mit der Patientin wird eine längere Therapie-Pause besprochen sowie eine Wiedervorstellung in 3 bis 4 Monaten oder bei erneuten Beschwerden.

Die Patientin stellt sich schließlich im Februar 2015 erneut vor. Die Blutungen sind jetzt wieder aufgetreten, jedoch deutlich kürzer und weniger stark (bis max. vier Tampons/Tag). Insgesamt ist die Patientin zufrieden. Es zeigt sich bei dem größten Myom jetzt eine geringe Größenzunahme auf 6,3 cm. Mit der Patientin wird ein zweites Behandlungsintervall vereinbart (März bis Mitte Juni 2015). Drei Wochen nach Beendigung der Therapie stellt sich die Patientin im Juli 2015 wieder zur Kontrolle vor. Sie ist noch blutungsfrei, die Blutungen waren bei der zweiten Anwendung bereits nach zwei Tagen gestoppt. Insgesamt ist die Patientin sehr zufrieden. Es traten keine Nebenwirkungen unter der Therapie auf. Der Sonographiebefund zeigt eine deutliche Verkleinerung des Myomdurchmessers auf 4,9 cm, daneben finden sich einige kleinere Myome.

Mit der Patientin wird besprochen, dass zunächst keine weitere Therapie nötig ist. Bei neuerlicher Vorstellung im Mai 2016 sind die Myome sonographisch unverändert (4,9 cm Durchmesser), auch ist keine erneute Blutung aufgetreten. Die Patientin ist weiterhin zufrieden. In sechs Monaten sollen die Myome nochmals sonographisch kontrolliert werden. Die Patientin ist völlig beschwerde- und blutungsfrei und vermutlich nunmehr postmenopausal.

● Diskussion

Die vorliegende Kasuistik zeigt die Möglichkeit, durch eine Langzeitintervalltherapie mit Ulipristalacetat eine Hysterektomie zu vermeiden. Insbesondere bei Patientinnen nach dem 45. Lebensjahr ist für einen überschaubaren Zeitraum bis zur Menopause eine Langzeitintervalltherapie mit Ulipristalacetat gut geeignet. Im vorliegenden Fall kommt es zu einem raschen Blutungsstopp und auch die Reduktion des Myomvolumens und der damit verbundenen Schmerzen führt insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Initial gelegentlich auftretende Nebenwirkungen sind bei der wiederholten Gabe noch geringer, was Studien belegen konnten. Auch der Blutungsstopp tritt bei wiederholter Gabe noch schneller ein.

Die Behandlungsintervalle bei der Langzeittherapie können sehr variabel gestaltet werden. Da der Zeitpunkt der Menopause mit keiner Methode sicher vorhersehbar ist, sollten Patientinnen allerdings primär darüber aufgeklärt werden, dass oft auch wiederholte Behandlungsintervalle nötig sind. Dies hängt vor allem vom endokrinologischen Alter der Patientin ab.

Unsere Erfahrung zeigt, dass sich insbesondere nach zweimaliger Behandlung (jeweils drei Monate) die Intervalle bis zu einer notwendigen dritten Behandlung oft deutlich weiter verlängern (zwischen 6–12 Monate). Je nach Alter der Patientin kann dann sogar oft auf weitere Gaben verzichtet werden. Aufgrund der hohen Effektivität von zwei Behandlungsintervallen ist es überlegenswert, diese bereits initial durchzuführen. Das bedeutet eine dreimonatige Therapie, anschließend zwei Monate Pause und dann nochmals eine dreimonatige Therapie.

Aufgrund der Datenlage scheint die Behandlungseffektivität dabei noch größer und ein noch länger anhaltender Effekt bis zu einem eventuell nötigen 3. oder 4. Intervall gewährleistet. Es ist allerdings unbedingt zu beachten, dass die Behandlungspause nach drei Monaten Anwendung einzuhalten ist, insbesondere unter dem Aspekt der durch Ulipristal bedingten möglichen benignen Endometriumveränderung (PAEC-Endometrium). Im vorliegenden Fall trat dies jedoch nicht auf. Sonographische Kontrollen des Endometriums am Ende des jeweiligen Behandlungsintervalls sind empfehlenswert, sie werden zur Kontrolle der Myomgröße in der Regel aber ohnehin durchgeführt. Nur im Fall von sonographischen Endometriumveränderungen ist eine nochmalige sonographische Kontrolle 2 bis 3 Monate nach Therapieende erforderlich.

● Zusammenfassung

Die Langzeitintervalltherapie stellt insbesondere für perimenopausale Patientinnen eine Alternative zu invasiven Maßnahmen dar und sollte Patientinnen dieser Altersgruppe zwingend als Alternative angeboten werden. Neben dem schnellen Blutungsstopp führt auch die mittelfristige Reduktion des Volumens der Myome zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität.

Überlegenswert aufgrund der hohen Effektivität von zwei Behandlungsintervallen ist es, diese bereits initial durchzuführen, d. h. eine dreimonatige Therapie, anschließend zwei Monate Pause und dann nochmals eine dreimonatige Therapie. Die Esmya®-Langzeitintervalltherapie wird die Anzahl der invasiven Eingriffe, insbesondere der Hysterektomien, in dieser Altersgruppe zukünftig weiter reduzieren.

Korrespondenzadresse:

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

Kongressbericht

Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft e. V. – Menopause und darüber hinaus ...

A. Göttenauer

Wie jedes Jahr konnte sich die Deutsche Menopause Gesellschaft e. V. (DMG) auf ihrer Jahrestagung am 11. und 12. November 2016 wieder über großes Interesse von rund 400 Teilnehmern freuen. DMG-Präsident Prof. Dr. Dr. Alfred O. Mueck, Tübingen, sowie die zwei Kongresspräsidenten Dr. May Ziller, Marburg, und Prof. Dr. Kai J. Bühling, Hamburg, hatten die Tagung unter das Motto „Menopause und darüber hinaus“ gestellt. Nach der „Renaissance“ sei es nun Zeit, die aktuellen Studien zu durchforsten, welche weiteren Effekte die Hormone oder deren Fehlen haben, so die Veranstalter.

● Vielfältiges Programm

Vor Kurzem publizierten die Autoren der WHI-Studie, dass „alles nicht so gemeint“ war und dass man nach mittlerweile 14 Jahren festgestellt habe, dass die Hormon(ersatz)therapie durchaus auch Vorteile hat. Wie ist also der aktuelle Stand? Wie sollte man in der gynäkologischen Praxis beraten und behandeln? Dazu präsentierte die DMG-Jahrestagung Antworten. Gleichfalls wurde berücksichtigt, dass man nicht nur die hormonelle Situation der Patientinnen betrachte, sondern auch andere im perimenopausalen Alter auftretende Symptome und Krankheiten. Entsprechend ging es im vielfältigen Programm um Aktuelles und Wissenswertes zu den Aspekten Hormontherapie, gastrointestinale, Beckenboden- und Brust-Gesundheit sowie Diagnostik in der Perimenopause. Zudem wurde auch über den gynäkologischen Teller- rand geschaut, wie etwa in einem Festvortrag zum Thema „Was ist eigentlich Risiko?“ – mit Denkansätzen, die bei der Arzt-Patientinnen-Kommunikation zu verschiedenen Krankheiten und Therapieoptionen helfen können.

● Für die Praxis

Ergänzend zum Hauptprogramm wurden im Rahmen der Jahrestagung auch wieder Workshops mit ausgesuchten Fallbeispielen angeboten – aufgrund der guten Resonanz der letzten Jahre diesmal sogar vier Veranstaltungen, zu den Themen „HRT unplugged“, „Sexualmedizin in der frauenärztlichen Praxis“,



Prof. Dr. Dr. Alfred O. Mueck, Prof. Dr. Petra Stute

„Was sollten FrauenärztInnen aus der Inneren Medizin wissen“ und „Blutungsstörungen in der Prä-, Peri- und Postmenopause“. Alle Workshops waren wieder ausgebucht – ein Beleg für die Wichtigkeit praxisrelevanter Informationen.

● Neues aus der Wissenschaft

Ein ebenfalls inzwischen fester Bestandteil der jährlichen DMG-Tagung ist die Vortragsession „Neues aus der Wissenschaft“, in deren Rahmen sich die Teil-

nehmer um Auszeichnungen für hervorragende Beiträge bewerben. Den ersten, mit 1250 € dotierten Platz belegte Prof. Dr. Petra Stute, Bern/Schweiz. Der zweite Platz und 750 € gingen an Gina Alicia Mackert, Ludwigshafen, der dritte Platz und 500 € an PD Dr. Birgit-C. Zyriax, Hamburg. Die Preisgelder sowie die Reisestipendien wurden durch eine zweckgebundene Spende der Fa. Dr. Kade/Besins Pharma GmbH ermöglicht.

Zudem wurde in diesem Jahr auch wieder der mit 5000 € dotierte Christian-Lauritzen-Preis verliehen, der an Marina Willibald, Düsseldorf, ging.

● Fazit

Insgesamt konnte die DMG auch 2016 mithilfe namhafter nationaler und internationaler Referenten sowie dem interessanten Programm den Tagungsteilnehmern zahlreiche Beratungswerkzeuge an die Hand geben. Damit wird die DMG nicht nur ihrem Stand als – mit mittlerweile knapp 1700 Mitgliedern – weiterhin mitgliederstärkste Menopausengesellschaft der Welt gerecht, sondern stetig steigende Anmeldungen zeigen auch, dass das Thema Menopause nach wie vor ein wichtiger Aspekt in der gynäkologischen Praxis ist und bleibt.

Quelle: Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft e. V.; Frankfurt am Main, 11. und 12. November 2016

DMG-Präsident: Prof. Dr. Dr. Alfred O. Mueck, Universitätsklinikum Tübingen, Department für Frauengesundheit, und Capital Medical University, OB/GYN Hospital, Beijing/China

Kongresspräsidenten: Dr. May Ziller, Medizin Marburg Mitte, Philipps-Universität Marburg; Prof. Dr. Kai J. Bühling, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Hamburg

Die nächste DMG-Jahrestagung findet am 17. und 18. November 2017 ebenfalls in Frankfurt am Main, Radisson Blu Hotel, statt.

Curriculum Menopause

Hamburg	Modul 2	24.–25.3.2017
Berlin	Modul 1	23.–24.6.2017
	Modul 2	22.–23.9.2017

Korrespondenzadresse:

Anne Göttenauer

Dipl.-Biologin

E-Mail: anne.goettenauer@unitybox.de

Weltkongresse 2017

Gyn

Endo

Repro

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Anmeldung und Programm unter:

www.weltkongresse.ch

28. September 2017, ab 14 Uhr,
Stadttheater in Olten

Fortbildung mit 4 SGGG Credits

Einladung

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



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 Prädiktion 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 Kosten-

gründen. 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.

Weitere Informationen:

Gedeon Richter Austria GmbH

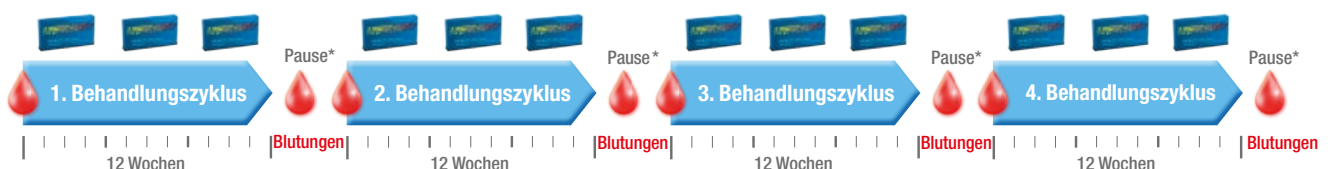
Mag. Susanne Martin

A-1030 Wien, Hainburger Straße 20

E-Mail:

susanne.martin@gedeonrichter.at

Erstattung von 4 Behandlungszyklen mit dem ESMYA®-Therapieschema



* Die nächste Behandlung sollte frühestens während der zweiten Menstruation nach Ende des vorigen Behandlungszyklus begonnen werden; nach 2 Behandlungszyklen können die Pausen je nach Therapieerfolg auch verlängert werden.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 6

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).

10 Jahre Gynial Wir sagen Danke!

Alle sagten: das geht nicht! Dann kamen einige Freunde zusammen, die wussten das nicht, und haben's gemacht! Am Beginn stand der Traum von einer nach unseren Idealen ausgerichteten Firma, den einige von uns träumten. Gegründet wurde Gynial 2007. Betreut und besucht haben wir Sie ab 2010. Einfach Gynial.

Zehn Jahre nach der Gründung und um viele kostbare Erfahrungen reicher, stehen wir Ihnen seit April 2016 mit zwei Außendienst-Teams zur Verfügung. Wir sind stolz darauf, Ihnen so noch mehr Serviceleistungen und vertiefende Informationen zu Produkten auch jenseits der Indikationsfelder Kontrazeption anbieten zu können.

Der gyniale Servicegedanke

Seit dem ersten Tag liegt es uns am Herzen, **schnell, flexibel und unkompliziert** für Sie da zu sein:

- Gynialer Vor-Ort-Service
- Innovationen & Bewährtes
- Verhütung & Produkte mit Verantwortung
- 100 % Fokus auf Gynäkologie & Frauengesundheit

Bei Gynial steht Verantwortung vor kurzfristigen wirtschaftlichen Interessen. Objektiv und unkommentiert stellen wir Ihnen wissenschaftliche Informationen zur Verfügung.

Verhütung mit Verantwortung

Wir freuen uns besonders, dass unser Leitsatz „Verhütung mit Verantwortung“ Früchte trägt und Selina mite Gynial mittlerweile zu einem der meistverordneten kombinierten oralen Kontrazeptiva in Österreich geworden ist.

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

Vielen Dank für 10 Jahre Vertrauen und eine gyniale Zusammenarbeit!

Ihr Gynial-Team

Seasonique® – weniger Menstruationsbeschwerden durch Verhütung im Langzyklus [1–3]

Seasonique® ist die einzige in Österreich erhältliche orale Kontrazeption, die speziell für die Verhütung im Langzyklus zugelassen ist. Die Langzyklus-Pille wird kontinuierlich über 91 Tage (84+7) eingenommen, wodurch die Entzugsblutungen auf 4 Episoden pro Jahr reduziert werden. Durch die geringere Anzahl an Blutungen erleben Frauen weniger prämenstruelle Beschwerden und Menstruationssymptome [1–3]. Studien haben gezeigt, dass insbesondere Frauen mit starken Kopfschmerzen von einer Verhütung im Langzyklus profitieren [4].

Seasonique® hat ein angenehmes Blutungsprofil, die Entzugsblutungen sind schwach und kurz mit einer durchschnittlichen Dauer von 3 Tagen [5, 6]. Starke Blutungen können durch eine Verhütung mit oralen Kontrazeptiva im Langzyklus im Vergleich zur Verhütung im Monatszyklus signifikant reduziert werden [7].



Seasonique® enthält die bekannte Wirkstoffkombination 0,15 mg Levonorgestrel/0,03 mg Ethinylestradiol, welche über 84 Tage zur Anwendung kommt. Einzigartig ist, dass darauf eine 7-tägige Phase mit niedrig dosiertem Ethinylestradiol (0,01 mg) folgt, wodurch die Estradiol- und FSH-Spiegel stabilisiert werden [8]. Symptome wie Dysmenorrhö, Kopfschmerzen und Empfindlichkeiten der Brust werden hingegen mit schwankenden Hormonspiegeln in Verbindung gebracht [3]. Zudem verstärkt die zusätzliche Gabe von Ethinylestradiol die Follikelhemmung, wodurch das Risiko einer Durchbruchovulation verringert wird [6].

Mit Seasonique® haben Frauen die Möglichkeit, das Auftreten ihrer Entzugsblutung auf 4× jährlich, also nur alle 3 Monate, zu reduzieren. Die durchgehende Einnahme über 91 Tage unterstützt die Therapietreue der Anwenderinnen, da insbesondere nach einem hormonfreien Intervall gerne auf die nächste Pillen-

einnahme vergessen wird [9]. Zudem zeigen Studien eine deutlich höhere Behandlungszufriedenheit bei Verhütung mit oralen Kontrazeptiva im Langzyklus im Vergleich zum Monatszyklus [7].

Literatur:

1. Mendoza N, Lobo P, Lertxundi R, et al. Extended regimens of combined hormonal contraception to reduce symptoms related to withdrawal bleeding and the hormone-free interval: A systematic review of randomised and observational studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014; 19: 321–39.
2. Edelman A, Gallo MF, Nichols MD, et al. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod* 2006; 21: 573–8.
3. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 261–6.
4. Sulak P, Willis S, Kuehl T, et al. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache* 2007; 47: 27–37.
5. Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, et al. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptives. *Contraception* 2009; 79: 350–5.
6. Fachinformation Seasonique 150 Mikrogramm/30 Mikrogramm + 10 Mikrogramm Filmtabletten. Stand 05/2016.
7. Lee LK, Flores NM, Micheletti M-C, et al. Comparing treatment satisfaction, adherence, and menstrual symptoms between women using extended-cycle and monthly-cycle birth control pills. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 206: e38 (Poster Presentation, EBCOG 2016).
8. Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ, et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception* 2008; 77: 162–70.
9. Aubeny E, Buhler M, Colau JC, et al. The Coralliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004; 9: 267–77.

Fachkurzinformation siehe Seite 42

Weitere Informationen:

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

Madonella® mite – Kontrazeption aus dem Hause Kwizda Pharma



Für Kwizda Pharma – das vor über 160 Jahren gegründete, innovative und verantwortungsbewusste Familienunternehmen – stellt das Thema Frauengesundheit einen zentralen Schwerpunkt dar. Darauf ausgerichtet ist die breite Produktpalette, mit der – speziell zugeschnitten auf die Bedürfnisse der Gynäkologen und Patientinnen – die Gebiete orale Kontrazeption, Kinderwunsch, vaginale Mykosen, Symptome in den Wechseljahren, Osteoporose sowie Menstruationsschmerzen abgedeckt werden.

Den jüngsten Zuwachs im Kontrazeptionsportfolio von Kwizda stellt **Madonella® mite** dar.

Sicherheit ist – neben der Berücksichtigung persönlicher Einstellungen und Wünsche der Anwenderin – die oberste Prämisse. Daher ist das **geringe Thromboserisiko** der wichtigste Aspekt einer neuen Pille. Das Einphasenpräparat Madonella® mite **kombiniert 0,1 mg Levonorgestrel (LNG) mit 0,02 mg Ethinylestradiol (EE)** und bietet ebenso wie schon Madonella® (0,15 mg LNG/0,03 mg EE) im Gestagenvergleich den **Verhütungsschutz mit niedriger Thromboseinzidenz** [1].

Ein modernes Kontrazeptivum soll auch die persönliche Lebensqualität der Frau fördern. Das sexuelle Verlangen ist ein grundlegender Faktor in der Partnerschaft, umso wichtiger ist es, dass die „Pille“ die Lust nicht bremst. Im Verhältnis zu anderen Stärkekombinationen bewirkt Madonella® mite eine geringere Abnahme des Androgenspiegels und zeigt somit einen **positiven Einfluss auf das sexuelle Verlangen** [2].

Madonella® mite zeichnet sich auch durch die **Neutralität zum Flüssigkeits-**

haushalt [3] (intra- und extrazelluläres Wasser, Gesamtkörperwasser) aus und beeinflusst kaum den Lipidstoffwechsel [3]. Eine einwöchige Pause ist zwischen den Einnahmeperioden vorgesehen.

Mit 1 × 21 und 3 × 21 Tabletten für 1 bzw. 3 Monate stehen die am meisten verwendeten Packungsgrößen, zum günstigen Preis von € 7,60 bzw. 19,85 im AVP, bereits in den Apotheken zur Verfügung.

Literatur:

1. AGES Information „Combined oral Contraceptives“ 31.01.2014.
2. Strufaldi R, Pompei LM, Steiner ML, et al. Effects of two combined hormonal contraceptives with the same composition and different doses on female sexual function and plasma androgen levels. *Contraception* 2010; 82: 147–54.
3. Lello S, Cavani A. Ethinylestradiol 20 mcg plus levonorgestrel 100 mcg: clinical pharmacology. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 102184.

Fachkurzinformation siehe Seite 43

Weitere Informationen:

Kwizda Pharma GmbH
Dr. Margot Tschapka
A-1160 Wien, Effingergasse 21
Tel.: 05 9977-30387
E-Mail: m.tschapka@kwizda.at

GYN0090_1703

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

Seasonique 150 Mikrogramm/30 Mikrogramm + 10 Mikrogramm Filmtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 Mikrogramm Levonorgestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol. Jede weiße Filmtablette enthält 10 Mikrogramm Ethinylestradiol. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Pinkfarbene Tabletten: 63,02 mg Lactose pro Tablette und 0,169 mg Allurarot-Aluminium-Komplex (E129) pro Tablette und 0,009 mg Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E133) pro Tablette. Weiße Tabletten: 69,20 mg Lactose pro Tablette. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. Bei der Entscheidung, Seasonique zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Seasonique mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine dieser Erkrankungen zum ersten Mal während der KHK-Anwendung auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. -Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE): Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE]). Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel. Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). -Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE): Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris). Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte. Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulant). Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte. Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie: Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung; Schwere Hypertonie; Schwere Dyslipoproteinämie. – Pankreatitis in Assoziation mit schwerer Hypertriglyceridämie in der Gegenwart oder Vergangenheit. – Bestehende oder frühere schwere Lebererkrankung, solange die Leberwerte sich nicht normalisiert haben. – Bestehender oder früherer Lebertumor (gut- oder bösartig). – Bekanntes oder vermutetes sexualhormonabhängiges Malignom (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Brustdrüsen). – Unklare Vaginalblutung. – Zusammen mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems, hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen; ATC Code: G03AA07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pinkfarbene Filmtabletten: **Tablettenkern:** Wasserfreie Lactose, Hypromellose, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Allurarot AC Aluminiumsalz (E129), Polysorbat 80, Brillantblau FCF Aluminiumsalz (E133). Weiße Filmtabletten: **Tablettenkern:** Wasserfreie Lactose, Polacrillin Kalium, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** Titandioxid (E171), Polydextrose FCC, Hypromellose, Triacetin, Macrogol 8000. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Jede Packung enthält 91 Filmtabletten (84 pinkfarbene Tabletten und 7 weiße Tabletten) in drei Blistern: 2 x 28 pinkfarbene Filmtabletten + 1 x (28 pinkfarbene Filmtabletten + 7 weiße Filmtabletten). Die drei PVC/TE/PVDC/Aluminium Blister befinden sich in einem Kartonumschlag, der in einem Folienbeutel verpackt ist; der Folienbeutel ist in einem Umkarton verpackt. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 3, A-1140 Wien, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: Mai 2016.

Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

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 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), bestehender 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 (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulant), Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese, bestehende oder frühere Pankreatitis in Assoziation mit schwerer Hypertriglyceridämie, bestehende oder frühere schwere Lebererkrankung, solange die Leberwerte sich nicht normalisiert haben, bestehender oder früherer Lebertumor (gut- oder bösartig), bekanntes oder vermutetes sexualhormonabhängiges Malignom (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Brustdrüsen), unklare Vaginalblutung, 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

Selina Gynial 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, Maltodextrin, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Eisenoxid gelb (E172), Chinolingelb, Aluminiumsalz (E104). **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), bestehender 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 (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulant), 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 vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne), bekannte oder vermutete durch Sexualhormone beeinflusste Malignome (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: 03/2016

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite und zum Text auf Seite 41

Madonella-Dragees. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Dragee enthält 0,15 mg Levonorgestrel und 0,03 mg Ethinylestradiol. Jedes Dragee enthält 33 mg Lactose-Monohydrat und 22,46 mg Saccharose. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Kombinierte hormonale Kontrazeptiva, (KKH) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. • Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) • Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE]); • Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein C-Mangel oder Protein S-Mangel • Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4) • Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) • Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE) • Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris) • Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte • Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans) • Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte • Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie: • Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung • Schwere Hypertonie • Schwere Dyslipoproteinämie • bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben • Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie • bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig) • bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Mamma) • Nicht abgeklärte vaginale Blutungen • Schwangerschaft • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombination. **ATC-Code:** G03AA07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Laktose-Monohydrat, Maisstärke, Talkum, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliziumdioxid, Saccharose, Calciumcarbonat, Copovidon, Macrogol, Povidon, Carmellose-Natrium, Titandioxid (E171). **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juli 2016.

Madonella mite 0,1 mg/0,02 mg Ftb. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 0,1 mg Levonorgestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol; Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 89,38 mg wasserfreie Lactose. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der aufgeführten Erkrankungen nicht angewendet werden. Sollte eine dieser Erkrankungen während der Einnahme des KOK zum ersten Mal auftreten, so muss das Produkt sofort abgesetzt werden. • Bestehende oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (unter Therapie mit Antikoagulantien) oder vorausgegangene VTE (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE]) • Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel • Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4) • Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) • Bestehende oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE) - Arterielle Thromboembolie – bestehende arterielle Thromboembolie, vorausgegangene arterielle Thromboembolie (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris) • Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, vorausgegangener Schlaganfall oder vorausgegangene prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke, TIA) • Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans) • Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte – Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie: • Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen, • Schwere Hypertonie, • Schwere Dyslipoproteinämie, • Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht • Schwere bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben • Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig) • Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust) • Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen • vorausgegangene Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen; Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. **ATC-Code:** G03AA07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose, wasserfrei, Povidon K-30 (E1201), Magnesiumstearat (E572), Opadry II Pink: Poly(vinylalkohol), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 3350, Allurarot AC (E129), Sojalecithin (E322), Eisenoxid rot (E172), Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Oktober 2016.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Fluomizin 10 mg Vaginaltabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Vaginaltablette enthält 10 mg Dequaliniumchlorid. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Fluomizin 10 mg Vaginaltabletten sind zur Behandlung von bakterieller Vaginose indiziert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Ulzeration des Vaginalepithels und des Scheidenteils der Gebärmutter. Junge Mädchen, die noch nicht ihre erste Menstruation hatten und somit noch nicht geschlechtsreif sind, dürfen Fluomizin nicht verwenden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gynäkologische Antinfektiva und Antiseptika, Chinolin-Derivate. **ATC-Code:** G01AC05. **Inhaber der Zulassung:** Gedeon Richter Plc., Gyomrői út 19–21, 1103 Budapest, Ungarn. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. 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).

Referenzen: 1. Fluomizin® Summary of Product Characteristics (SmPC); Stand 06/2015. 2. Demina TN et al. The role of anti-microbial therapy in complex treatment of women with miscarriage. „Women Reproductive Health“ (WHR) 2005; #4. 3. Fauner A et al. Chemotherapie der Candida-Infektion in der Schwangerschaft. Ärztliche Praxis 1974; 26: 3060. 4. Grishchenko OV et al. Clinical and prognostic aspects of bacterial vaginosis treatment in pregnant women. „Women Health“ (VH) 2006; #3. 5. Schmidt J et al. Efficacy and safety of Fluomizin in the treatment of acute colpitis (fluor vaginalis, vaginal burning, pruritus vaginalis). FLU399. 2000. unpublished study report. 6. Della Casa V et al. Antimicrobial Activity of Dequalinium Chloride against Leading Germs of Vaginal Infections. Arzneim. Forsch./Drug Res. 2002, 52 (9): 699–705. 7. Santos Santiago GL et al. Susceptibility testing of Atopobium vaginae for dequalinium chloride. BMC Research Notes 2012, 5: 151.

Madonella

Pillen von Kwizda

*Felix im Kopf,
Madonella
in der
Tasche!*



Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In dem erst jungen Jahr 2017 ist schon einiges geschehen – und damit meine ich nicht (nur) die internationalen politischen Veränderungen.

Im Januar fand der alljährliche Women's Health Kongress statt, diesmal in Lausanne. Einige der dort präsentierten Themen werden auch in dieser Ausgabe des *Journals für Gynäkologische Endokrinologie* aufgegriffen. In der **Schweizerischen Menopausengesellschaft (SMG)** gab es personelle Veränderungen im Vorstand und auch bei der Geschäftsstelle. Frau Maya Weder gab aus persönlichen Gründen die Administration der Geschäftsstelle zum 31.12.2016 auf. Daraufhin wurde vom Vorstand aktiv, aber erfolglos in der Schweiz nach einer Nachfolge gesucht, sodass die Suche erfolgreich in das umliegende Ausland erweitert wurde. Ab 01.01.2017 konnten wir die Führung der SMG-Geschäftsstelle an die Fa. Softconsult, Anne Becker, aus Marburg/Lahn (D) übertragen. Ich kenne Frau Becker schon seit Jahren als Geschäftsstellenleiterin der Deutschen Menopause Gesellschaft und FertiPROTEKT und bin froh, mit ihr eine verlässliche und umsichtige Person an meiner Seite als SMG-Präsidentin zu wissen.

Aber nun zum Inhaltlichen: Diesmal ist es uns gelungen, Autoren für gleich drei zentrale Themen aus den Bereichen der Gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin für Sie zu gewinnen. **K. Mayerhofer** geht anhand von verschiedenen Fallbeispielen praktisch auf das Thema Fertilitätsprotektion ein. **F. Lunger & B. E. Seeber** beleuchten das Thema PCOS sowohl aus der reproduktionsmedizinischen als auch kardiovaskulär-metabolischen Sicht. Und last but not least wenden wir uns einem Thema zu, das viele unserer Patientinnen aus Apotheken(werbung) kennen, aber in der Praxis eine untergeordnete Rolle spielt: tibetische Therapieansätze in den Wechseljahren, präsentiert von **H. Schwabl & C. Vennos**. Aber vielleicht schliesse ich an dieser Stelle auch nur von mir auf andere ... Ich habe auf jeden Fall viel Neues lernen dürfen!

Ich wünsche Ihnen viel Spass beim Lesen und, mit etwas Verspätung, alles Gute, Gesundheit und Erfolg für 2017!

Ihre Petra Stute



Prof. Dr. med. Petra Stute



Prof. Dr. med. Petra Stute

Éditorial

Cher confrère, chère consœur,

Bien des choses se sont déjà produites en ce début de 2017, et je ne songe pas (uniquement) aux changements politiques internationaux.

Le Women's Health Congress annuel a été tenu en janvier, cette fois-ci à Lausanne. Certains de ses thèmes sont repris dans ce numéro du *Journal d'Endocrinologie Gynécologique*. La **Société Suisse de Ménopause (SSM)** a connu des changements de personnel au niveau du comité directeur et du bureau. Madame Maya Weder a abandonné l'administration du bureau le 31.12.2016 pour des raisons personnelles. Le comité directeur a donc recherché activement une succession. Ces efforts ayant échoué en Suisse, la recherche a été étendue aux pays avoisinants. Le 01.01.2017, nous avons pu confier la direction du bureau de la SSM à la société Softconsult, Anne Becker (Marbourg/Lahn, Allemagne). Connaissant Madame Becker depuis des années en tant que directrice du bureau de la Société allemande de ménopause et de Ferti-PROTEKT, je suis heureuse de me savoir secondée par une personne fiable et judicieuse dans mes fonctions de présidente de la SSM.

Passons à présent aux aspects thématiques: nous avons eu le plaisir d'obtenir cette fois-ci le concours d'auteurs compétents pour trois (!) thèmes centraux de l'endocrinologie gynécologique et de la médecine de la reproduction. **K. Mayerhofer** approfondit le thème de la protection de la fertilité et présente différents exemples de cas. **F. Lunger** et **B. E. Seeber** examinent le thème du SOPK du point de vue de la médecine de la reproduction et du point de vue cardio-vasculaire et métabolique. Enfin, nous nous penchons sur un thème qui interpelle beaucoup de nos patientes en pharmacie (et à travers la publicité correspondante), mais qui joue un rôle secondaire dans la prise en charge médicale: les approches de la médecine tibétaine pour la ménopause, présentées par **H. Schwabl** et **C. Vennos**. Mais peut-être ai-je trop généralisé mes propres expériences en la matière... en tout cas, j'ai trouvé cela très instructif!

Je vous souhaite une excellente lecture et vous présente, avec un peu de retard, mes meilleurs vœux de bonheur, de santé et de succès pour 2017!

Bien à vous,

Petra Stute

Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Präsidentin: Prof. Dr. med. Petra Stute
Administration SMG, Weißdornweg 17, D-35041 Marburg/Lahn
Tel.: +49 (0) 6420 93444, E-Mail: administration@meno-pause.ch



Neu konstituierter Vorstand der Schweizerischen Menopausengesellschaft:

Am 11.1.2017 wurde während der Mitgliederversammlung in Lausanne der neue Vorstand der SMG gewählt:

Präsidentin: Prof. Dr. med. Petra Stute, Bern
Vizepräsidentin: Dr. med. Anna Raggi, Olten
Sekretärin: PD Dr. med. Dorothea Wunder, Lausanne
Kassier: Dr. med. Niklaus Flutsch, Zug
Webseite: Dr. med. Maki Kashiwagi, Uster
Beisitzer: PhD Dr. med. Thierry D. Pache, Clarens/Montreux
Beisitzer: Prof. Dr. med. Mario Litschgi, Schaffhausen
Beisitzer: Dr. med. Kerstin Blickenstorfer, Zürich

Frau Dr. med. Sabine Steimann und Frau Dr. med. Katharina Schiessl sind aufgrund der langen Amtsperiode nicht mehr im Vorstand tätig. Wir bedanken uns für ihren Einsatz und hoffen, dass sie der SMG auch weiterhin verbunden bleiben.

Die Geschäftsstelle der SMG steht Ihnen unter folgenden Kontaktdaten gerne zur Verfügung:

Schweizerische Menopausengesellschaft (SMG)
Administration Anne Becker
D-35041 Marburg/Lahn, Weißdornweg 17
Tel.: +49 (0) 6420 93444
E-Mail: administration@meno-pause.ch

www.meno-pause.ch

Aktuelles

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

F. Fischl

Benigne Uterusmyome treten in der hormonaktiven Phase mit zunehmendem Alter immer häufiger auf und führen oft zu Hypermenorrhöen verbunden mit Schmerzen, Unregelmäßigkeit im Blutungsverhalten und damit auch zum verstärkten Auftreten von Anämien, aber auch von Fertilitätsstörungen. Somit sind symptomatische Myome vielfach mit einer deutlichen Herabsetzung der Lebensqualität der betroffenen Frauen verbunden. Alle diese Probleme führen bis heute noch in hohem Maße zu Hysterektomien als bevorzugte Behandlung, also zum Verlust des Organs. Da sich aber in den letzten Jahren die Erkenntnisse über mögliche Nachteile von Hysterektomien, aber auch die Einstellung der Frauen gegenüber den operativen Therapien zunehmend geändert haben, kommt einer möglichen medikamentösen konservativen Therapie eine immer größere Bedeutung zu. Die in dieser Arbeit vorgestellten PEARL**-I-IV-Studien (publiziert zwischen 2012 und 2015) zeigen eine neue erfolgreiche medikamentöse Behandlungsmöglichkeit von Myomen, kombiniert mit oder ohne operative Techniken. In allen PEARL-Studien

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

● Einleitung

Uterusmyome (bzw. der Uterus myomatosus) sind eine genderspezifische Erkrankung, die Frauen bereits vom vierten Lebensjahrzehnt an betreffen kann, selten auch schon früher. Die Inzidenz von Myomen ist neben dem Alter ebenso abhängig von der Ethnizität und wird daher in den verschiedenen geographischen Regionen unterschiedlich angegeben [1]. Europaweit betrifft dies rund 24 Mio. Frauen, in Nordamerika rund 20 Mio. Frauen, jeweils in der Altersgruppe von 35–55 Jahren; dies entspricht etwa 40 % aller Frauen in diesem Lebensabschnitt. Werden noch die Frauen mit asymptomatischen Myomen dazugezählt, so ist von einem deutlich höheren Prozentsatz auszugehen, der in der Literatur zwischen 50 und 70 % angegeben wird [2].

Das Auftreten von Myomen kann die Lebensqualität der betroffenen Frauen erheblich beeinträchtigen, sei es durch sehr starke, lange, schmerzhafte, zum Teil auch unregelmäßige Blutungen, oftmals mit Anämie, Müdigkeit und Abgeschlagenheit verbunden [3–5]. Weitere Beschwerden sind mehr oder weniger starke Druckgefühle auf die Blase und das Rektum, aber auch diffuse Schmerzen im gesamten Unterbauch bis hin zu unspezifischen Rückenschmerzen in der unteren Wirbelsäule und im Beckenbereich. Ebenso können Myome, abhängig von ihrer Lage, in der reproduktiven Phase die Fertilität verschie-

den stark negativ beeinflussen [6, 7]. Daher liegt eine zielführende Erweiterung der Therapieoptionen sowohl im Sinne der Betroffenen als auch der behandelnden Ärzte.

● Ätiologie und Pathophysiologie des Uterus myomatosus

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

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

*Aktualisierter Nachdruck aus J Gynäkol Endokrinol 2016 (Österreich); 26 (1): 30–6.

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

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

● Mögliche Therapieoptionen

Operative Behandlungsstrategien

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

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

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

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

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

Radiologische Behandlungsmöglichkeiten

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

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

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

● Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg (Esmya®)

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

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

● PEARL I und II

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

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

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

ten ergaben bei der statistischen Auswertung keine therapeutische Unterlegenheit der UPA-Behandlung im Vergleich zur Leuprorelinacetat-Gruppe.

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

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

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

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

● Pearl III und PEARL III Extension

Die PEARL-III- und PEARL-III-Extension-Studie (publiziert in *Fertility and Sterility* 2014) war eine europäische multizentrische, „open-label“, randomisierte, placebokontrollier-

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

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

Es zeigte sich bereits nach dem 1. Behandlungszyklus eine hohe Amenorrhö-Rate von 79 %, die nach wiederholten Gaben auf 88–90 % anstieg. Die durchschnittliche Zeit bis zum Blutungsstopp betrug 9,4 Tage im ersten UPA-Behandlungszyklus und 4,2 Tage im 4. Behandlungszyklus. Auch in den Therapiepausen zwischen den Behandlungszyklen nahm die Menstruationsstärke kontinuierlich ab (Abb. 1). Die klinische Größenreduktion des jeweils größten Myoms erreichte

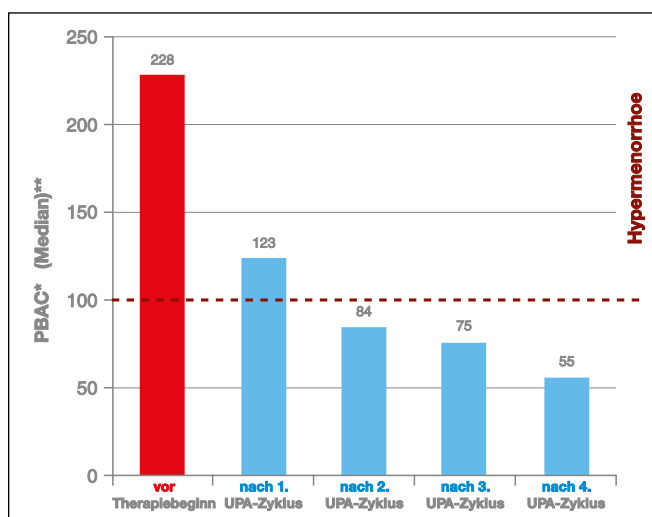


Abbildung 1: Menstruationsstärke zwischen den UPA-Zyklen (PEARL III). *PBAC = „pictorial blood assessment chart“; PBAC-Score von 10 entspricht einem komplett mit Blut getränkten Tampon. **PBAC-Werte (Median): Daten wurden an den Tagen 1–8 der 1. Menstruation nach Behandlung gesammelt. Blutungskontrolle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

im 4. Behandlungszyklus 50 % bei 70 % der Patientinnen. In der Nachbeobachtungszeit bis 3 Monate nach dem Ende des 4. Behandlungszyklus ergab sich kein Rebound-Effekt in diesem Zeitabschnitt.

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

● PEARL-IV-Studie, Teil 1 und 2

Bei der PEARL-IV-Studie Teil 1 und 2 (publiziert in *Fertility and Sterility* 2015) handelte es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Langzeit-Phase-III-Studie, durchgeführt an Parallelgruppen von insgesamt 451 Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen und starken Blutungen. Ziel war, die Wirksamkeit (Effektivität) und Sicherheit von 5 und 10 mg UPA bei einer intermittierenden Langzeitbehandlung von symptomatischen Uterusmyomen zu untersuchen.

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

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

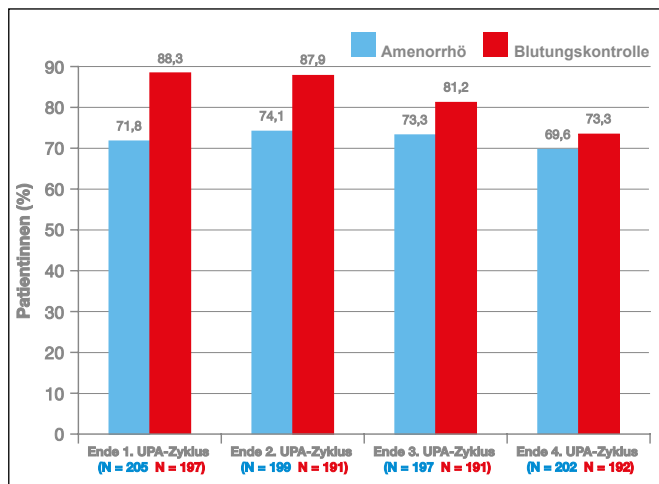


Abbildung 2: Anzahl der Patientinnen (%) mit Amenorrhö bzw. Blutungskontrolle unter UPA 5 mg (PEARL IV). Erstellt nach Daten aus [54, 55].

In dieser zweiteiligen Studie erhielten die Patientinnen insgesamt 4× eine 3-monatige Behandlung mit 5 und 10 mg UPA. Mit Beginn der zweiten Menstruation nach dem Ende der vorhergehenden UPA-Behandlung konnte mit der nächsten UPA-Behandlung begonnen werden. Die primären und sekundären Endpunkte waren die Wirksamkeit und Sicherheit von bis zu 4 Behandlungszyklen, das Auftreten von Amenorrhö und Blutungskontrolle jeweils nach einem und nach mehreren Behandlungszyklen. Weitere Endpunkte der PEARL-IV-Studie waren die Größe und das Volumen der Myome bzw. das Volumen des Uterus sowie die Beurteilung der Schmerzen und Lebensqualität. Die Sicherheits-Endpunkte – wie Anzahl und Anteil der Patientinnen, die vorzeitig aus Sicherheitsgründen ausschieden, sowie Anzahl und Anteil der Patientinnen, die Nebenwirkungen hatten, einschließlich signifikante Veränderungen im klinischen gynäkologischen Bereich, wie im Bereich der Brust, im Bereich der Ovarien (mittels Ultraschall festgestellt) – waren genauso Untersuchungsparameter wie kardiologische Auffälligkeiten im EKG, Laborparameter und Veränderungen in der Histologie des Endometriums (mittels Endometriumbiopsie untersucht). Auch bei dieser Studie erfolgte nach Beendigung der Behandlung eine 3-monatige Nachbeobachtungszeit, die die anhaltende Wirkung erneut bestätigte. In PEARL IV hatten 49 % der Frauen, die 5 mg UPA erhielten (95 von 195 bewerteten Frauen), und 61 % der Frau-

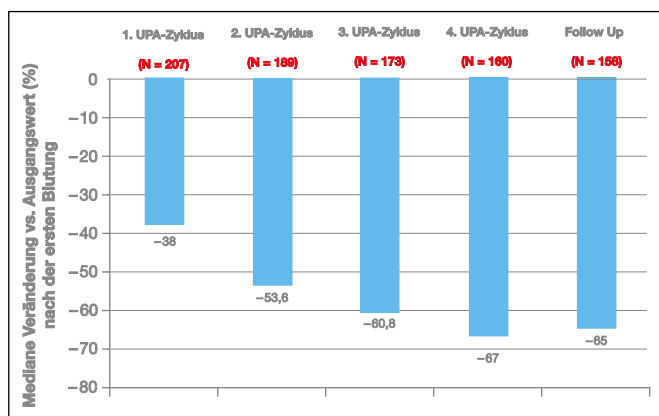


Abbildung 3: Volumenreduktion (%) der jeweils 3 größten Myome kombiniert unter UPA 5 mg (PEARL IV). Erstellt nach Daten aus [54, 55].

en, die 10 mg UPA erhielten, **nach jedem** der 4 Behandlungszyklen über einen Zeitraum von 35 Tagen nicht mehr als eine eintägige Zwischenblutung. So hatten am Ende des 4. Behandlungszyklus mit 5 mg UPA rund 70 % der Patientinnen, aus der 10-mg-UPA-Gruppe 73 % der Patientinnen eine Amenorrhö erreicht (Abb. 2). Das Volumen der Myome hatte sich nach dem Ende des 4. Behandlungszyklus in der 5- bzw. 10-mg-UPA-Gruppe um 67 % (Abb. 3) bzw. um rund 70 % reduziert. Rund 80 % der Patientinnen zeigten in beiden Gruppen (5 und 10 mg UPA) eine praktisch gleiche klinisch signifikante Reduktion des Myomvolumens (≥ 25 %) nach dem 4. Behandlungszyklus [54, 55] (Abb. 4).

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

Resümee

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

Dies führt bis heute noch immer in hohem Maße zu Hysterektomien, also zum Verlust des Organs, obwohl das Wissen über die extragenitalen Funktionen des Uterus deutlich zugenommen hat. Durch dieses Wissen, aber auch durch die in den letzten Jahren stattfindende Änderung der Einstellung der Frauen gegenüber den operativen Therapien, kommt der medikamentösen konservativen Therapie eine immer größere Bedeutung

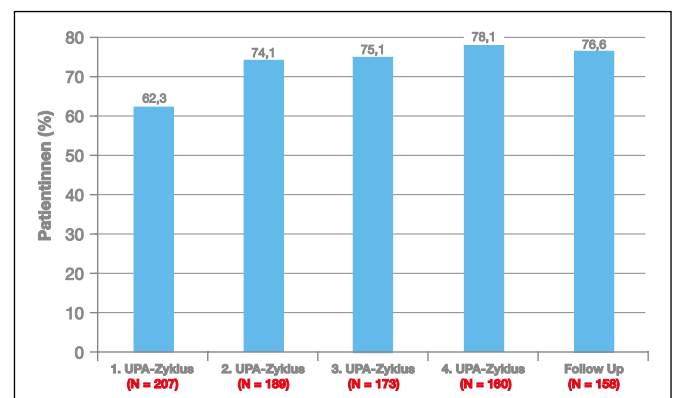


Abbildung 4: Patientinnen (%) mit einer klinisch signifikanten Reduktion der Myomvolumina von mind. 25 % unter UPA 5 mg gemessen nach der ersten Blutung (PEARL IV). Erstellt nach Daten aus [54, 55].

zu. Die in dieser Arbeit vorgestellten Studien PEARL I–IV zeigten nun eine neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeit von Myomen mit oder ohne Kombination mit modernen operativen Techniken. In allen PEARL-Studien konnten folgende Vorteile einer UPA-Therapie nachgewiesen werden:

Blutungskontrolle

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

Reduktion des Volumens der Myome

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

Lebensqualität

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

Arzneimittelsicherheit und Kontraindikationen

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

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

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

Aufgrund dieser sehr guten Ergebnisse aller PEARL-Studien I–IV ergibt sich letztendlich eine Vielzahl von Indikationen und Anwendungen bei den Patientinnen. Somit eröffnet sich neben der präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Uterusmyome, die auch einen besonderen Stellenwert bei anämischen Patientinnen hat (siehe auch Empfehlung der präoperativen UPA-Therapie bei Vorliegen von Anämie in den deutschen Leitlinien für Hysterektomie [56], nun auch die seit 28.5.2015 europaweit und in der Schweiz seit Januar 2017 zugelassene Langzeit-Intervalltherapie ohne Operation danach. Des Weiteren wäre die Behandlung von Hypermenorrhöen, auch ohne Myome, eine wünschenswerte Indikation für UPA, hier fehlen aber noch entsprechende valide Daten [56, 57]. Aber auch im Bereich der Fertilität und des Kinderwunsches ergeben sich in Verbindung mit den modernen reproduktionsmedizinischen Techniken völlig neue Behandlungsmöglichkeiten, wobei auch hier noch valide Daten fehlen. Es gibt aber bereits zahlreiche persönliche Erfahrungen, Fallberichte und Publikationen von spontanen Schwangerschaften nach UPA-Therapien [58–60]. Nach derzeitigem Wissensstand empfiehlt man den Versuch, spontane Schwangerschaften zu erzielen, erst nach einmaligem Abbluten nach der UPA-Therapie; reproduktionsmedizinische Maßnahmen wie IVF-Versuche sollten erst nach zweimaligem Abbluten nach einer UPA-Therapie durchgeführt werden.

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

Literatur:

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

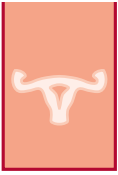
- beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 76–83.
16. Serdar E, Balun MD. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013; 369: 1344–55.
17. Chen O, Rabach L, Noble P, et al. IL-11 receptor alpha in the pathogenesis IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Immunol* 2005; 174: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

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl

A-1180 Wien, Weimarer Straße 5/16

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



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
- » Funktionseigentlich 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

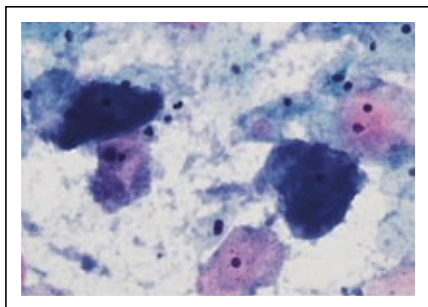
Vaginale Dysbiose – ein Dauerbrenner in der gynäkologischen Praxis



Autorin: Dr. med. Lea Köchli, Zürich
FMH Gynäkologie und Geburtshilfe,
Zürich

Körpereigene Laktobazillen zum langfristigen Erhalt und zur Wiederherstellung der physiologischen Vaginalflora

Vaginale Infektionen, welche sich auf dem Boden einer Störung des vaginalen mikroökologischen Systems (Dysbiose) entwickeln, sind in unserem Praxisalltag allgegenwärtig. Die Kenntnis der physiologischen und pathologischen Mechanismen zu Regulation und Erhalt einer gesunden Flora sind Grundvoraussetzung für eine adäquate Therapiestrategie. Diese erfolgt durch die spezifische Inaktivierung der Erreger z. B. mit Antiinfektiva gefolgt von der Stabilisierung des gesunden vaginalen mikroökologischen Systems, hauptsächlich durch die pH-Wertabsenkung [1]. Die Behandlungsbedürftigkeit unserer Patientinnen ergibt sich einerseits aus den störenden Symptomen einer Kolpitis, wie Brennen, Juckreiz, Rötung, Fluor vaginalis bis hin zur Dyspareunie, jedoch auch durch das Risiko für aufsteigende Infekte wie Zervizitis, Adnexitis, post-



Dysbiotische Flora bei Infekt

operative Infektionen sowie Infekte im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit oder der kongenitalen Infektionen der Neugeborenen bei Geburt [2].

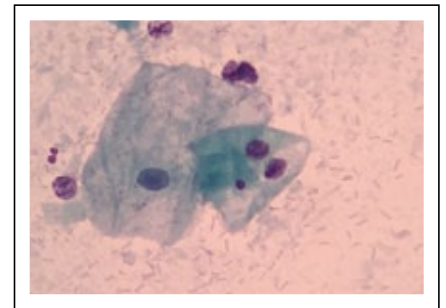
Die Vaginalflora und ihre Bedeutung

Die vaginale Mikroflora der Frau enthält eine Flüssigkeit, die sich zusammensetzt aus abgeschilferten Plattenepithelzellen, Bakterien und einem Transsudat aus den Poren der Vaginalwand. Da die Vaginalwand keine Drüsen hat, kann man nicht von einem Sekret sprechen. Jedoch wird diese Flüssigkeit auch gespeist von höheren Genitalabschnitten, besonders den Zervixdrüsen, deren Sekret in seiner Menge und Konsistenz zyklusabhängig ist.

Die typische Vaginalflora etabliert sich mit Beginn der Menarche. Sie ist in der geschlechtsreifen Phase von verschiedenen Laktobazillenarten dominiert, daneben besteht sie aus fakultativ pathogenen, aeroben und vor allem auch anaeroben Keimen aus der Perianalregion sowie der Haut- und Darmflora. Laktobazillen sind probiotische Mikroorganismen, die den Gastrointestinal- sowie den Urogenitaltrakt besiedeln [4, 5]. Es handelt sich bei den vaginalen Laktobazillus-Arten meist um *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* und *L. jensenii* [6], es sind jedoch über 15 Arten aus der Scheide der Frau identifiziert worden [7–9].

Mikroökologisches Gleichgewicht – wie wird es reguliert?

Der entscheidende Mechanismus, das mikroökologische Gleichgewicht zu erhalten, ist das durch Östrogen geschaffene Milieu und hier spielen die Laktobazillen die Schlüsselrolle. Unter Östrogeneinfluss wird in den Plattenepithelien der Vaginalwand Glykogen gebildet und von den Laktobazillen zu Milchsäure verstoffwechselt. Der pH-Wert sinkt dadurch in den sauren Bereich (ca. pH 3,8–4,5) [10]. Der vaginale pH-Wert ist in den verschiedenen Zyklusphasen und einzelnen Lebensphasen entsprechend



Gesunde Laktobazillen-Flora

starken Veränderungen unterworfen und linear zur Quantität und Qualität der Laktobazillen [3]. Es ist entscheidend zu wissen, dass nicht alle Laktobazillen-Stämme in der Lage sind, den sauren pH-Wert der Scheide zu stabilisieren [11–13].

Therapeutischer Einsatz von Laktobazillen

Es ist daher wichtig darüber nachzudenken, mit welchem Produkt wir unsere Patientinnen behandeln. Der Laktobazillen-Mangel ist eines der häufigsten Probleme in der gynäkologischen Praxis und die Grenze zur Manifestation von störenden Symptomen ist fließend. So können endogene Einflüsse wie die Menstruation, Östrogenmangel, Glykogenverlust oder die Zunahme von fakultativ pathogenen Bakterienpopulationen den pH-Wert anheben. Aber auch exogene Faktoren wie Geschlechtsverkehr, körperlicher oder seelischer Stress, Systemerkrankungen, vermehrte zervikale oder vaginale Sekretion, übertriebene Intimpflege sowie Antibiotika können die Laktobazillen-Flora stören.

Um die physiologische Vaginalflora im Rahmen eines ganzheitlichen Sanierungskonzepts erhalten zu können, bietet sich die intravaginale Laktobazillenapplikation an und ist es einleuchtend, dass kurzfristige Substitutionen nicht grundsätzlich helfen können. Der ellen „Probiotic Tampon“ löst das Problem auf elegante Weise. Er enthält eine spezielle Kombination aus körpereigenen Laktobazillen. *L. fermentum*, *L. gasseri* und *L. casei* sind in einer Trägersubstanz enthalten, welche sich bei Erreichen der Körpertemperatur verflüssigt und die Bakterien freisetzt. Diese wer-

den ca. 2 Stunden nach Einführen des Tampons aktiv. Die in ellen „Probiotic Tampon“ enthaltenen Laktobazillen zeigten eine besondere Fähigkeit zur Ansiedlung in der Scheide und konnten auch nach 19 Tagen noch vaginal nachgewiesen werden [11].

Eine doppelblind-placebokontrollierte Studie [14] konnte zeigen, dass die probiotischen Tampons die Heilungsraten von vaginalen Infekten steigern konnten, wenn man sie während der im Anschluss an eine Antibiotikatherapie folgenden Menstruation anwendet. Das zeigt, dass der probiotische Tampon ohne Zusatzaufwand einer Therapie die Regenerierung der Flora über eine ganze Zykluslänge fördern kann.

Bilder: Mit freundlicher Genehmigung
Dr. med. Jörg Obwegeser, Zürich

Literatur:

1. Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, et al. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate: A 6-month double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BC Womens Health* 2008; 8: 3.
2. Carey JC, Klebanoff MA. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1341–7.
3. Neumann G. Regulationsfaktoren des vaginalen mikrobiologischen Systems. *Zentrbl Gynäkol* 1988; 7: 406–41.
4. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, et al. Characterisation of the oral, vaginal and rectal lactobacillus flora in healthy pregnant and postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160: 93–9.
5. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, et al. Differences in the vaginal lactobacilli of postmenopausal women and influence of rectal lactobacilli. *Climacteric* 2013; 16: 356–61.
6. Falsen E, Pascual B, Sjöden B, et al. Phenotypic and phylogenetic characterisation of a novel *Lactobacillus* species from human sources: Description of *L. iners* sp. nov. *J Sys Bacteriol* 1999; 49: 217–21.
7. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, et al. The role and therapeutic potential of *Lactobacillus* species in female urogenital tract infection. *Microecol Ther* 1997; 26: 59–96.
8. Eschenbach DA, Davick BA, Williams BL, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 251–6.

9. Spitzbart H. Die Beeinflussung der Scheidenflora durch Keime der Darmflora. *Ernährungsforschung* 1965; 448–52.

10. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, et al. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod* 2001; 16: 1809–13.

11. Gardiner GE, Heinmann C, Bruce AW, et al. Persistence of *Lactobacillus fermentum* RC-14 and *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 but not *L. rhamnosus* GG in the human vagina as demonstrated by randomly amplified polymorphic DNA. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 92–6.

12. Voravuthikunchai SP, Bilasoi S, Supamala O. Antagonistic activity against pathogenic bacteria by human vaginal lactobacilli. *Anaerobe* 2006; 12: 221–6.

13. Saunders S, Bocking A, Challis J, et al. Effect of *Lactobacillus* challenge on *Gardnerella* vaginal biofilm. *Colloid Surf B Biointerfaces* 2007; 55: 138–42.

14. Eriksson K, Carlsson B, Forsum U, et al. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 42–6.

Weitere Informationen:

Dolsan AG

CH-8910 Affoltern a. A.

E-Mail: info@dolsan.ch

www.dolsan.ch

ellen

„Meine
Intim-
gesundheit
ist mir sehr
wichtig.“

Probiotische Intimpflegeprodukte

- stabilisieren den pH-Wert
- beugen Intim-Infekten wirksam vor und unterstützen die Vaginalflora
- bieten starken Rundumschutz für die Frauengesundheit – 3-fach sicher
- sind eine verlässliche Kontrolle für die Intimgesundheit



Gratis-Muster!

Bestellen Sie Ihren Muster-Vorrat* zur Abgabe an Ihre Patientinnen oder vereinbaren Sie eine persönliche Beratung: info@dolsan.ch

* ellen® Probiotische Intimcreme (solange Vorrat)

www.ellentampon.ch