

Journal für
**Gynäkologische
Endokrinologie**

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen in der
Peri- und Postmenopause**

J. Bojunga

RUBRIKEN

First to know

Die Mädchensprechstunde

Menopause heute und morgen

Fallbericht

Aktuelles



**Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausen-Gesellschaft**

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

www.kup.at/gynaekologie

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

Member of the



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

Klimakterium? Natürlich cimifemin®!



Kassenzulässig*

Bei klimakterischen Beschwerden

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

zeller  medical

Editorial	4
P. Stute	
Subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Peri- und Postmenopause	6
J. Bojunga	
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG	12
First to know	14
P. Stute	
Die Mädchensprechstunde	
Kinder- und Jugendgynäkologie – A. Tramontana, C. Sam	16
Die Mädchensprechstunde	
Kontrazeption Teil IV – Intrauterine Kontrazeption: Die Hormonspirale – A. Tramontana	18
Menopause heute und morgen	
Die Wechseljahre ganz natürlich: Das ABC der Heilkräuter, Nährstoffe und Hormone – Teil I	21
A. Tramontana	
Fallbericht: Präoperativer Einsatz von Esmya® zur Volumenreduktion und Anämiekorrektur vor Hysterektomien	22
T. Römer	
Aktuelles: Die neue Ära der Hormonersatztherapie	24
H. Leitner	
Terminkalender	15
Impressum	23
Titelbild: Aus: A. Tramontana, C. Sam, Die Mädchensprechstunde, Kinder- und Jugendgynäkologie: MRT Vaginalstenose., S. 16, Abb. 1.	

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

Herausgeber:

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

Redaktion:

A. Tramontana, Wien

Editorial Board

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

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

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

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

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die subklinische Hypothyreose. Behandeln oder nicht behandeln? Und wenn ja, ab welchem TSH-Wert i.S.? Und sind die TSH-Referenzwerte und Indikationen zur Behandlung vom Alter unabhängig? Diese Fragestellungen sind häufig Ursache von hitzigen Diskussionen nicht nur zwischen Gynäkologen und Internisten, sondern auch innerhalb der Fachgruppe der Internistischen Endokrinologie. Ein hochaktuelles Thema also, dem **J. Bojunga** in seinem Artikel auf den Grund geht – neben anderen Fragen zu Schilddrüsenerkrankungen.

Auf der Suche nach „offiziellen“ altersadaptierten TSH-Schwellenwerten für die Indikationsstellung einer Thyroxintherapie hat der Blick auf die Homepages der Schweizerischen, Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Endokrinologie übrigens nicht weitergeholfen. Das wird sich voraussichtlich 2016 ändern.

Gemäss AWMF ist eine S2k-Leitlinie in Vorbereitung mit dem Titel „Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis“. Die geplante Fertigstellung ist der 31.7.2016.

Ich wünsche Ihnen eine informative Lektüre! Geniessen Sie die schöne Herbstzeit!

Ihre
Petra Stute

Éditorial

Chère consœur,
Cher confrère,

L'hypothyroïdie subclinique ... doit-on la traiter ou non? Et si oui: à partir de quel taux sérique de TSH? Ensuite: les valeurs de référence de TSH et les indications d'un traitement dépendent-ils de l'âge? Ces questions font souvent l'objet de débats passionnés, non seulement entre gynécologues et internistes, mais aussi entre spécialistes dans le domaine de l'endocrinologie en médecine interne. C'est donc là un sujet de grande actualité, sur lequel **J. Bojunga** se penche dans son article à côté d'autres questions concernant les affections thyroïdiennes.

À la recherche de taux seuils «officiels» de TSH en fonction de l'âge, permettant de définir l'indication d'un traitement par la thyroxine, la consultation des sites Internet des sociétés d'endocrinologie en Suisse, en Allemagne et en Autriche n'a pas fourni d'informations utiles. Cela devrait changer en 2016.

L'AWMF (groupe de travail des sociétés scientifiques et médicales allemandes) a fait savoir qu'une directive S2k relative aux taux accrus de TSH en médecine générale est actuellement en cours d'élaboration. Sa finalisation est prévue pour le 31.07.2016.

Je vous souhaite une agréable lecture instructive et d'excellentes journées d'automne.

Bien à vous,
Petra Stute



Subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Peri- und Postmenopause

J. Bojunga

Kurzfassung: Schilddrüsenassoziierte Symptome ähneln häufig den Symptomen des normalen Alterns sowie der Peri- und Postmenopause und können sich mit diesen überlappen. Der Artikel stellt den aktuellen Wissenstand zu subklinischen Schilddrüsenfunktionsstörungen dar, unter besonderer Berücksichtigung spezieller Aspekte der Peri- und Postmenopause. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Stellung der korrekten Diagnose einer Schilddrüsenfunktionsstörung und Einleitung einer adäquaten Therapie. Dabei werden insbesondere auch die Risiken sowohl einer Über- als auch einer Unterdiagnose kritisch beleuchtet.

Schlüsselwörter: subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen, Postmenopause, Perimenopause, Thyroxin, Therapie

Résumé: Troubles fonctionnels subcliniques de la thyroïde dans la périménopause et la postménopause. Les symptômes associés à la thyroïde ressemblent souvent aux symptômes normaux du vieillissement, de la périménopause et de la postménopause, et peuvent s'ajouter à eux. Cet article présente l'état actuel des connaissances concernant les troubles fonctionnels subcliniques de la thyroïde et examine plus par-

ticulièrement les aspects spécifiques à la périménopause et à la postménopause. Lors d'un trouble fonctionnel de la thyroïde, l'établissement du diagnostic correct et l'instauration d'un traitement adéquat sont d'importance centrale. Notamment les risques d'un sousdiagnostic et d'un surdiagnostic sont discutés dans un esprit critique. **J Gynäkol Endokrinol 2015 (Schweiz); 18 (4): 6–11.**

Mots clés: troubles fonctionnels subcliniques de la thyroïde, postménopause, périménopause, thyroxine, traitement

■ Einleitung

Erkrankungen der Schilddrüse haben in westlichen Industrieländern eine hohe Prävalenz, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer [1, 2].

Die korrekte Diagnose einer Schilddrüsenfunktionsstörung und die Einleitung einer adäquaten Therapie sind bei peri- und postmenopausalen Frauen von besonderer Bedeutung, da schilddrüsenassoziierte Symptome häufig den Symptomen des normalen Alterns sowie der Peri- und Postmenopause ähneln und sich mit diesen überlappen [3]. Postmenopausale Frauen haben zudem ein erhöhtes kardiovaskuläres und Osteoporoserisiko, das durch Schilddrüsenfunktionsstörungen verstärkt werden kann. Bei 25 % der Frauen > 65 Jahre finden sich positive TPO-Antikörper, 10 % der Frauen > 60 Jahre und 25 % der Frauen > 75 Jahre haben laborchemisch eine subklinische Hypothyreose und 4 % der Frauen > 60 Jahre haben ein supprimiertes TSH [4–7].

■ TSH: Was ist normal?

Die Messung der TSH-Serumkonzentration ist die wichtigste Laboruntersuchung in der Diagnostik von Funktionsstörungen der Schilddrüse. Mit einer Sensitivität und Spezifität von 99 % schließt ein normaler TSH-Wert eine relevante Funktionsstörung nahezu aus [8]. Mit der Messung der freien peripheren Hormone fT4 und fT3 können 2 weitere Formen der Funktionsstörungen unterschieden werden: manifeste und subklinische (latente) Über- und Unterfunktionen.

Die Ermittlung der Referenzbereiche für TSH, fT3 und fT4 erfolgt – wie üblich – über die Bestimmung des 95-Perzenti-

len-Intervalles bei gesunden Menschen ohne nachweisbare Antikörper gegen Schilddrüsen-Peroxidase (TPO) oder Thyreoglobulin (Tg) [9]. Frauen weisen dabei insgesamt gering höhere TSH-Werte auf als Männer [10]. Da die TSH-Verteilung bei Erstellung eines Referenzbereiches für Menschen zudem keine typische Gaußverteilung zeigt, gab es Anfang der 2000er-Jahre Bestrebungen, insbesondere den oberen TSH-Grenzwert von 4 auf 2,5 mU/l zu senken [11, 12] – von auffälligen Laborwerten wären damit Frauen rein statistisch häufiger betroffen. Inzwischen besteht jedoch weitgehender Konsens, dass eine Absenkung des oberen TSH-Grenzwertes nicht sinnvoll ist und der bisherige Referenzbereich angemessen war [9]. Zu beachten ist jedoch, dass es nicht nur intra-, sondern vor allem starke interindividuelle TSH-Schwankungen im Sinne eines individuellen, genetisch determinierten „set-point“ gibt [13, 14].

Für die Praxis bedeutet dies: Werte sowohl am unteren als auch am oberen Grenzbereich können ohne jedes Krankheitskorrelat sein und müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Da zahlreiche weitere Faktoren den TSH-Wert verändern können, ist eine korrekte Interpretation des TSH-Wertes daher ohnehin nur unter Kenntnis klinischer Parameter wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Komorbiditäten und Medikation möglich [15].

■ TSH und Altern

Wie andere Hormone auch zeigt der TSH-Wert typische altersabhängige Veränderungen. Mit dem Alter kommt es zu einem physiologischen Anstieg des TSH-Wertes [1, 16]. Dabei erfolgt nicht nur eine Verschiebung zu höheren Werten, sondern auch der Referenzbereich wird insgesamt größer [16]. Inzwischen liegen auch Referenzbereiche für sehr alte Menschen vor. Auch hier zeigt sich: Das TSH steigt mit dem Alter physiologisch langsam, aber kontinuierlich an [14, 17].

Für die Praxis bedeutet dies:

1. Klinisch unspezifische Symptome sollten nicht vorschnell auf nur geringgradig erhöhte TSH-Werte zurückgeführt

Eingelangt am 31. März 2015; angenommen am 5. Mai 2015

Aus dem Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Ernährungsmedizin, Medizinische Klinik I, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Jörg Bojunga, Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Ernährungsmedizin, Medizinische Klinik I, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, D-60590 Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7; E-Mail: joerg.bojunga@kgu.de

werden, da sie u. a. ebenso als Symptom der Peri- und Postmenopause auftreten können. Vor allem eine Übertherapie mit Schilddrüsenhormonen muss vermieden werden.

- Besteht eine langjährige Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen, sollte die Indikation nicht zuletzt mit Eintreten der Peri- und Postmenopause erneut überprüft werden, insbesondere zur sog. Knoten- und Strumaprophylaxe. Besteht eine Indikation zur Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen (z. B. Z. n. Thyreoidektomie), sollte darüber nachgedacht werden, mit zunehmendem Alter den angestrebten TSH-Zielwert langsam anzuheben, wenn keine anderen Gründe wie ein Schilddrüsenkarzinom dagegen sprechen.

■ Subklinische Hypothyreose

Unter einer subklinischen Hypothyreose versteht man eine Erhöhung der TSH-Konzentration mit normwertigen peripheren Hormonwerten (fT3, fT4), bei der manifesten Hypothyreose sind die peripheren Hormonkonzentrationen erniedrigt. Bei etwa 75 % der Patienten mit subklinischer Hypothyreose liegt nur eine milde Form mit einer TSH-Erhöhung bis max. 10 mU/l vor [1]. Die Definition einer klinisch relevanten subklinischen Hypothyreose ist im Gegensatz zur laborchemischen deutlich schwieriger und häufig kontrovers.

Von besonderer Bedeutung ist daher die Abgrenzung permanenter subklinischer Hypothyreosen von passageren Formen. Eine Übersicht über passagere Formen gibt Tabelle 1.

Die Symptome einer subklinischen Hypothyreose sind jedoch weder sensitiv noch spezifisch und zeigen große Überlappungen mit Beschwerden von Patienten mit normalen Schilddrüsenwerten. Klinisch unspezifische Symptome wie Gewichtszunahme, trockene Haut, Obstipation, Stimmungsschwankungen, verminderte Leistungsfähigkeit, Haarausfall etc. sollten daher nicht vorschnell auf nur geringgradig erhöhte TSH-Werte zurückgeführt werden, da sie u. a. ebenso als Symptome der Peri- und Postmenopause auftreten können.

Bei Menschen > 65 Jahre konnte in mehreren Studien kein Zusammenhang zwischen einer subklinischen Hypothyreose und kognitiven Defiziten, Angststörungen oder Depressionen nachgewiesen werden [18–20]. Bei 70–79-Jährigen mit subklinischer Hypothyreose waren sogar die Gehgeschwindigkeit sowie die körperliche Verfassung besser im Vergleich zu Gleichaltrigen ohne subklinische Hypothyreose [21]. Zahlreiche Studien haben in der Vergangenheit eine Assoziation von subklinischer Hypothyreose und Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren nachgewiesen. Bei subklinischer Hypothyreose finden sich gehäuft diastolische Relaxationsstörungen, systolische Dysfunktionen, verminderte Gefäßrelaxation sowie vermehrte Gefäßsteifigkeit [22–24]. Auch ist eine Erhöhung des LDL-Cholesterins nachweisbar [25].

Die klinische Bedeutung dieser Surrogatparameter wurde in der Vergangenheit jedoch insbesondere für ältere Menschen mutmaßlich überschätzt [26]. So war das 10-Jahres-Risiko für eine koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder kardiovaskuläres Versterben bei Patienten > 65 Jahre mit persistie-

Tabelle 1: Ursachen passagerer subklinischer Hypothyreosen. Nach [15].

Ursachen einer physiologischen oder transienten TSH-Erhöhung

- Zirkadiane Schwankung mit höchsten TSH-Werten am Morgen
- Erholungsphase einer schweren Erkrankung mit sog. „non-thyroidal illness“
- Nach Absetzen einer Thyroxintherapie bei euthyreoten Patienten
- Transiente subklinische Hypothyreose nach subakuter, „silent“ oder Postpartum-Thyreoiditis

Ursachen einer TSH-Erhöhung ohne Vorliegen einer subklinischen Hypothyreose

- Laboranalytische Probleme (Assay-Variabilität, TSH-Isoformen, heterophile Antikörper)
- Ältere Patienten mit geringgradig erhöhten TSH-Werten
- Adipositas
- Isolierte hypophysäre Schilddrüsenhormonresistenz
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Unbehandelte Nebenniereninsuffizienz
- TSH-produzierende Hypophysentumoren
- TSH-Werte außerhalb des Referenzbereiches, der max. 97,5 % der Gesunden umfasst, ohne Krankheitswert

render subklinischer Hypothyreose nicht erhöht [27]. Auch in der Gruppe der 70–82-Jährigen mit persistierender subklinischer Hypothyreose zeigte sich in einer Studie kein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz [28]. Bei durchschnittlich 85-Jährigen mit persistierender subklinischer Hypothyreose war über einen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren die Gesamtmortalität im Vergleich zu Euthyreoten nicht erhöht, auch nicht in der Gruppe der TPO-Antikörper-positiven Patienten [16]. Vielmehr waren höhere fT4-Werte innerhalb des Referenzbereiches mit einer erhöhten Mortalität assoziiert; ein Ergebnis, das in einer weiteren Studie reproduziert wurde [29]. Gering erhöhte TSH-Werte scheinen daher eher mit einem längeren als mit einem verkürzten Leben einherzugehen [17, 30].

Zur Stellung der Diagnose „subklinische Hypothyreose“ sind neben einer subtilen Anamnese und körperlichen Untersuchung eine laborchemische Messung von Schilddrüsenparametern sowie eine Sonographie obligat. Eine Szintigraphie ist ohne Nachweis von Knoten in der Sonographie nicht sinnvoll. In 60–80 % der subklinischen Hypothyreosen liegt die Ursache in einer chronischen Autoimmunthyreoiditis (sog. Hashimoto-Thyreoiditis). Frauen sind hiervon deutlich häufiger betroffen als Männer mit zunehmender Inzidenz im Alter. Neben Laborparametern mit Nachweis von Autoantikörpern (TPO, TG) und vermeintlichen klinischen Symptomen liefert der Ultraschall mit dem typischen Befund einer schwächer echogenen, häufig kleinen Schilddrüse weitere Hinweise.

Ein wichtiger Aspekt bei der Indikationsstellung zur Behandlung subklinischer Hypothyreosen ist die Wahrscheinlichkeit einer Progredienz zur manifesten Hypothyreose. Auch diese wurde in der Vergangenheit mutmaßlich nicht zuletzt bei älteren Menschen überschätzt. Eine große, über 4 Jahre angelegte prospektive Studie bei fast 4000 Patienten, die > 65 Jahre waren, zeigte nur eine sehr geringe Gefahr des Fortschreitens einer subklinischen hin zu einer manifesten Hypothyreose [31]. Bei einem TSH zu Beginn der Studie zwischen 4,5 und 10 mU/l kam es im Verlauf nur in etwa 1 % der Fälle zur Entwicklung einer manifesten Hypothyreose, in bis zu 46 % zeigten sich Remissionen. Vor allem bei hohen TPO-Antikörpern war die Remissionswahrscheinlichkeit geringer; ein Befund, der auch in anderen Studien nachweisbar war [32, 33]. Erst bei einem

Ausgangs-TSH > 10 mU/l war die Gefahr der Progredienz mit 10 % in dieser Studie deutlich höher [31]. Zu beachten ist jedoch auch, dass die Rate einer spontanen Normalisierung des TSH bei zuvor bestehender subklinischer Hypothyreose insbesondere bei Frauen höher ist [34].

Auch die exzessive alimentäre Aufnahme von Jod kann statistisch die Wahrscheinlichkeit einer Progredienz einer subklinischen zur manifesten Hypothyreose erhöhen, insbesondere bei Vorliegen von Schilddrüsenautoantikörpern [35]. Die Einnahme von Jodid-Tabletten ist daher bei diesen Patienten nicht sinnvoll. Eine normale alimentäre Jodzufuhr ist jedoch unproblematisch [36] und ärztliche Empfehlungen an den Patienten – wie sie gelegentlich zu hören sind –, er dürfe kein Jodsalz verwenden, keinen Seefisch essen und auch sonst nur jodarme Nahrungsmittel zu sich nehmen, sind unwissenschaftlich und führen in die Irre.

In Anbetracht der aktuellen Datenlage ist die Indikation zur Therapie einer subklinischen Hypothyreose mit Thyroxin bei peri- und postmenopausalen Frauen primär in der Besserung vermeintlich Hypothyreose-assoziiierter Symptome zu sehen. Eine Verbesserung klinischer Symptome wie Stimmung und Kognition oder vegetativer Symptome ist durch eine Therapie mit L-Thyroxin jedoch nicht zu erwarten, wenn der TSH-Ausgangswert < 10 mU/l betragen hatte [37, 38]. Zu beachten ist zudem immer, dass die Einleitung einer Thyroxintherapie zur Übertherapie und zu Gefahren für den Patienten führen kann.

In einer aktuellen Studie wurden Befunde von 52.300 Patienten, die L-Thyroxin einnehmen und deren Therapie zwischen 2001 und 2009 begann, ausgewertet. Die Nachbeobachtung betrug bis 5 Jahre nach Beginn der L-Thyroxin-Therapie [39]. Die häufigsten Indikationen für die L-Thyroxin-Verschreibung waren Müdigkeit (19,3 %), Gewichtszunahme oder Adipositas (14 %) und Depressionen (5,8 %). Die Wahrscheinlichkeit, dass bereits bei einem TSH-Wert < 10 mU/l eine L-Thyroxin-Therapie begonnen wurde, lag zum Ende des Beobachtungszeitraums beachtlicherweise um 30 % höher als zu Studienbeginn. Knapp 11.000 (31,4 %) der Patienten mit bekanntem fT4-Wert im Normbereich wurden bereits bei einem TSH-Wert < 10 mU/l mit L-Thyroxin behandelt. Faktoren, dass bereits bei einem TSH-Wert zwischen 4 und 10 mU/l mit der Hormonsubstitution begonnen wurde, waren weibliches Geschlecht, Alter > 70 Jahre und das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren. Fast 35 % der Patienten, denen L-Thyroxin verschrieben worden war und die einen TSH-Wert zwischen 4 und 10 mU/l hatten, hatten nur eine einzige TSH-Messung mit einem Wert außerhalb des Referenzbereichs – und das, obwohl sich statistisch bei fast jedem Zweiten der TSH-Wert auch ohne Therapie innerhalb von 2 Jahren normalisiert hätte. Nach 5 Jahren Thyroxintherapie hatten > 10 % der Behandelten niedrige TSH-Werte (< 0,5 mU/l) und bei fast 6 % waren sie supprimiert (< 0,1 mU/l). Für den Patienten bedeutet dies: ein – iatrogen – erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen und Vorhofflimmern und mit zunehmendem Alter insbesondere eine erhöhte Mortalität.

Die Indikationsstellung zur Thyroxintherapie aufgrund einer subklinischen Hypothyreose bei peri- und postmenopausalen Frauen sollte nach gründlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses erfolgen. Neben einer subtilen Anamnese klinischer Beschwerden sollten in die Entscheidung u. a. das Alter, Komorbiditäten, Begleitmedikation, Schilddrüsenstatus, Nachweis und Höhe von Schilddrüsenautoantikörpern sowie der sonographische Befund eingehen. Zudem sollte gesichert sein, dass es sich um eine permanente und nicht nur passagere Hypothyreose handelt; der Laborbefund sollte also innerhalb von 3 Monaten wiederholt und ggf. bestätigt werden, bevor über eine Therapie nachgedacht wird.

Bei Patienten > 70 Jahre und subklinischer Hypothyreose mit TSH-Werten < 10 mU/l sollte eine klinische und laborchemische Kontrolle nach 6 Monaten erfolgen. Eine Thyroxintherapie ist i. d. R. nicht indiziert und sollte daher grundsätzlich vermieden werden. Bei TSH-Werten ≥ 10 mU/l (und normalem fT3 und fT4) kann eine Thyroxintherapie erwogen werden, insbesondere bei Vorliegen eindeutiger klinischer Symptome sowie eines hohen kardiovaskulären Risikos.

Bei Patienten < 70 Jahre und subklinischer Hypothyreose mit TSH-Werten < 10 mU/l sollte eine klinische und laborchemische Kontrolle nach 6 Monaten erfolgen, wenn keine typischen Symptome einer Hypothyreose vorliegen. Eine Thyroxintherapie ist i. d. R. nicht indiziert. Bei TSH-Werten < 10 mU/l und typischen Symptomen kann ein Therapieversuch mit Thyroxin über 3 Monate durchgeführt und das klinische Ansprechen im Anschluss reevaluiert werden. Ist keine eindeutige Verbesserung der Symptomatik nachweisbar, sollte die Therapie gestoppt und ggf. eine erneute Kontrolle nach 2–3 Monaten durchgeführt werden. Bei TSH-Werten ≥ 10 mU/l sollte primär eine Thyroxintherapie durchgeführt werden.

Bei allen Abwägungen können der Nachweis hochpositiver Schilddrüsenautoantikörper und/oder der sonographische Nachweis einer kleinen, schwächer echogenen und damit typischen chronisch atrophischen Schilddrüse die Entscheidung für eine Therapie begünstigen, da diese Befunde das Risiko einer Progredienz zur manifesten Hypothyreose erhöhen.

Wird die Indikation zur Therapie einer subklinischen Hypothyreose mit L-Thyroxin gestellt, sollte Folgendes beachtet werden [40]:

- Orales L-Thyroxin ist die Behandlung der Wahl. Es gibt für diese Indikation keine konklusive Evidenz für den Einsatz von Liothyronin (T3) oder Kombinationspräparaten aus L-Thyroxin und Liothyronin.
- Bei Patienten mit Herzerkrankungen oder bei älteren Menschen sollte mit einer geringen Dosis von L-Thyroxin begonnen werden, z. B. 25 oder 50 µg täglich.
- L-Thyroxin sollte auf leeren Magen eingenommen werden, entweder morgens eine Stunde vor dem Essen oder vor dem Schlafengehen 2 Stunden oder mehr nach dem letzten Essen.
- Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die eine Interaktion verursachen können (insbesondere Kalzium und Eisensalze, Protonenpumpenhemmer etc.), sollte vermieden werden oder die Einnahme ≥ 4 h nach L-Thyroxin-Einnahme erfolgen.
- Das Serum-TSH sollte 2 Monate nach Beginn der L-Thyroxin-Therapie bzw. Dosisanpassungen kontrolliert werden. Bei älteren Patienten (> 70 bis 75 Jahre) sollte das Ziel-TSH in einem Bereich von etwa 1–5 mU/l gewählt werden.

- Bei Patienten mit leichter subklinischer Hypothyreose (Serum-TSH < 10 mU/l), bei denen aufgrund klinischer Symptome eine Therapie mit L-Thyroxin begonnen wurde, sollte das Ansprechen auf die Behandlung nach 3 oder 4 Monaten mit einem Serum-TSH im Referenzbereich überprüft werden. Falls keine eindeutige Verbesserung nachweisbar ist, sollte die L-Thyroxin-Therapie im Allgemeinen gestoppt werden.
- Bei Neubeginn einer östrogenhaltigen Hormonersatztherapie kann der Bedarf an L-Thyroxin steigen, die L-Thyroxin-Dosis muss daher ggf. angepasst werden [41].

■ Subklinische Hyperthyreose

Unter einer subklinischen Hyperthyreose versteht man eine Erniedrigung der TSH-Konzentration mit normwertigen peripheren Hormonwerten (fT3, fT4), bei der manifesten Hyperthyreose sind die peripheren Hormonkonzentrationen erhöht. Klinisch sinnvoll und hilfreich ist es zudem, bei der subklinischen Hyperthyreose eine vollständige TSH-Suppression < 0,1 mU/l von einer TSH-Erniedrigung zwischen 0,45 und 0,1 mU/l zu unterscheiden.

Nicht bei allen Patienten mit niedrigen TSH-Werten liegt jedoch eine Schilddrüsenerkrankung vor: Insbesondere bei älteren Menschen findet man niedrige TSH-Werte auch ohne Störung der Schilddrüsenfunktion, mutmaßlich als Folge einer Änderung des individuellen TSH-„set-point“ im Alter [42]. Zudem können z. B. Allgemeinerkrankungen und Medikamente eine TSH-Erniedrigung verursachen. Wie bei der subklinischen Hypothyreose ist es sinnvoll, passagere von permanenten Formen der subklinischen Hyperthyreose zu unterscheiden.

Die Symptome einer subklinischen Hyperthyreose sind ebenfalls weder sensitiv noch spezifisch und zeigen Überlappungen mit Beschwerden von Patienten mit normalen Schilddrüsenwerten. Klinisch werden meist unspezifische Symptome wie Palpitationen, Wärmeintoleranz und Angstepisoden berichtet; Symptome, die u. a. ebenso als Symptome der Peri- und Postmenopause auftreten können [43, 44]. Bei älteren Menschen konnte in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen einer subklinischen Hyperthyreose und Deprivation [45] sowie kognitiven Defiziten [46–48] nachgewiesen werden. Auch Depressionen konnten bei älteren Menschen mit niedrigen TSH-Werten häufiger nachgewiesen werden, selbst wenn das TSH noch normwertig war [49].

Im Gegensatz zur subklinischen Hypothyreose, deren Relevanz häufiger eher überschätzt wird, werden die Gefahren der subklinischen Hyperthyreose insbesondere bei älteren Menschen häufig unterschätzt. Bereits vor 20 Jahren wurde gezeigt, dass die Inzidenz von Vorhofflimmern auch schon bei subklinischer Hyperthyreose signifikant erhöht ist [50]. Neben Rhythmusstörungen ist auch das Risiko eines kardiovaskulär bedingten Versterbens bei TSH-Werten unterhalb der unteren Norm ebenfalls deutlich erhöht [51]. Im Gegensatz zur subklinischen Hypothyreose ist bei der subklinischen Hyperthyreose zudem das Risiko eines Herzversagens signifikant erhöht [28].

Metaanalysen haben nachgewiesen, dass Patienten mit subklinischer Hyperthyreose einen Anstieg der relativen Sterblichkeit um 41 % im Vergleich zu euthyreoten Kontrollpersonen aufweisen [52]. Eine mathematische Modellierung zeigt, dass die Übersterblichkeit nach der Diagnose einer subklinischen Hyperthyreose vom Alter abhängt mit einem Anstieg bei Menschen > 60 Jahre [52].

Neben den kardiovaskulären Komplikationen ist vor allem der Knochen von negativen Auswirkungen einer subklinischen Hyperthyreose betroffen. Schilddrüsenhormone führen über einen direkten Effekt auf Osteoklasten zu einem Abbau von Knochensubstanz [53]. Bei subklinischen Hyperthyreosen sind vor allem bei postmenopausalen Frauen eine Verminderung der Knochendichte sowie ein erhöhter Knochenabbau nachweisbar [54, 55]. Wie eine große, prospektive Kohortenstudie mit > 14.000 Teilnehmern aktuell gezeigt hat, sind bereits gering erniedrigte TSH-Werte mit einem erhöhten Risiko für eine osteoporotische Fraktur bei Frauen > 65 Jahre assoziiert [56].

Zur Stellung der Diagnose „subklinische Hyperthyreose“ sind neben einer subtilen Anamnese und körperlichen Untersuchung eine laborchemische Messung von Schilddrüsenparametern sowie eine Sonographie obligat. Häufig ist – im Gegensatz zur Hypothyreose – eine Szintigraphie sinnvoll. Insgesamt ist die differenzialdiagnostische Einordnung einer subklinischen Hyperthyreose bei Älteren häufig herausfordernder im Vergleich zur Hypothyreose. Die Laborparameter sollten neben TSH und fT3/fT4 auch Autoantikörper, insbesondere TRAK, beinhalten, um eine immunogene Hyperthyreose zu erkennen. Die Sonographie gibt weitere entscheidende Hinweise zur Genese, z. B. bzgl. eines M. Basedow, der sog. Knotenstruma etc. Eine Szintigraphie ist sinnvoll bei Nachweis von Knoten, um hyperfunktionelle Areale („heiße Knoten“) nachzuweisen, sowie ggf. auch ohne Knoten, um eine diffuse Autonomie zu detektieren. Hilfreich ist dabei die Szintigraphie insbesondere auch deswegen, weil man bei älteren Menschen häufiger niedrige TSH-Werte auch ohne Störung der Schilddrüsenfunktion findet – mittels Sonographie ist dies nicht sicher zu differenzieren. Zu beachten ist auch, dass ein relevanter Anteil von Menschen mit Schilddrüsenautonomen TSH-Werte aufweist, die sich noch im Normbereich befinden [57].

Zu den nur passageren Hyperthyreosen zählen insbesondere Thyreoiditiden, wie man sie nicht ganz selten z. B. nach Kontrastmittelgaben für CT-Untersuchungen oder auch medikamentös induziert (z. B. Amiodaron-induzierte Hyperthyreose Typ 2) sieht. Subakute Thyreoiditiden (de Quervain) sind selten und zeigen oft eine typische Klinik (wechselnde lokale Schmerzen, oft fehlgedeutet) sowie typische Laborveränderungen (hohes CRP ohne Leukozytose; Erhöhung der Akutphaseproteine). Die Therapie dieser passageren Hyperthyreosen richtet sich nach der Genese und besteht häufig nur in einer symptomatischen Therapie mit einem β -Blocker, bei der Thyreoiditis de Quervain auch in einer antiinflammatorischen Therapie, häufig Steroide.

Die beiden häufigsten Gründe einer persistierenden subklinischen Hyperthyreose sind der M. Basedow sowie die Schild-

drüsenautonomie. Während der M. Basedow im jüngeren Alter häufiger vorkommt, beruht eine Hyperthyreose bei Patienten > 55 Jahre häufiger auf einer Schilddrüsenautonomie: In nahezu 60 % sind hyperfunktionelle („heiße“) Knoten Ursache der Hyperthyreose und nur in ca. 10 % liegt ein M. Basedow vor [58]. Das Risiko einer Progression zur manifesten Hyperthyreose ist abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung: Während bei milden Formen des M. Basedow Spontanremissionen vorkommen können, ist dies bei der Schilddrüsenautonomie nicht der Fall. Hier bleibt der Befund bestenfalls stabil, zeigt jedoch mit durchschnittlich 5 % pro Jahr ein Risiko der Progression [59]. Einen wichtigen Risikofaktor für eine Progredienz zur manifesten Hyperthyreose bildet das Ausgangs-TSH: Bei TSH-Werten zwischen 0,45 und 0,1 mU/l war das Risiko einer Progredienz in einer Studie nach 60 Monaten mit ca. 10 % deutlich niedriger als in der Gruppe mit Ausgangs-TSH < 0,1 mU/l, deren Risiko einer Progredienz mit 40 % deutlich höher lag [60].

Die Indikation und Art der Therapie einer persistierenden subklinischen Hyperthyreose ist abhängig vom Alter des Patienten, Risikofaktoren (Osteoporose, Herzerkrankungen) und Genese der Hyperthyreose. Obwohl subklinische Hyperthyreosen häufig sind, existieren nur wenige evidenzbasierte Daten bzgl. des Benefits einer Therapie [61].

Bei Vorliegen einer Schilddrüsenautonomie – autonomes Adenom, multifokale und diffuse Autonomie – und TSH-Werten, die persistierend < 0,1 mU/l betragen, sollte bei postmenopausalen Frauen aufgrund des Risikos für Rhythmusstörungen, Osteoporose mit Frakturen sowie erhöhter Gesamtmortalität eine Schilddrüsenanierung erfolgen. Liegen bereits Risikofaktoren vor, soll die Schilddrüsenanierung in jedem Fall erfolgen. Diese sollte bei Schilddrüsen ohne lokale Symptome, ohne höhergradigen Malignomverdacht sowie bei einem Schilddrüsenvolumen < 100 ml vorzugsweise mittels Radiojodtherapie durchgeführt werden – ein Verfahren, das in Deutschland im Unterschied zu anderen Ländern für diese Indikation im Vergleich zur Operation noch zu selten eingesetzt wird. Bei allen anderen Formen sowie bei Wunsch des Patienten ist eine chirurgische Resektion der Schilddrüse sinnvoll. Bei Vorliegen einer Schilddrüsenautonomie und TSH-Werten, die persistierend zwischen 0,45 und 0,1 mU/l liegen, sollte bei Frauen > 65 Jahre aufgrund der oben genannten Risiken ebenfalls eine Schilddrüsenanierung wie beschrieben erfolgen, insbesondere wenn Risikofaktoren vorliegen.

Bei allen Patienten mit nachgewiesener Autonomie ist eine Jodkarenz notwendig, insbesondere besteht eine Gefahr der Dekompensation bei Applikation größerer Jodmengen i. R. von CT- und Herzkatheteruntersuchungen. Ein entsprechender Jodaussweis bei nicht sanierter Schilddrüse mit Autonomie sollte dem Patienten ausgehändigt werden.

Die Therapie des M. Basedow besteht in einer thyreostatischen Therapie über 12–18 Monate [62]. Medikament der Wahl ist Thiamazol, die Remissionswahrscheinlichkeit nach dieser Zeit beträgt maximal 50 %. Gewisse prognostische Hinweise auf den Verlauf können das Schilddrüsenvolumen, das Auftreten einer Hypothyreose unter Therapie (sollte vermieden werden) sowie der Verlauf der TRAK geben. Zu

beachten ist, dass die Remissionswahrscheinlichkeit bei > 65-Jährigen insgesamt jedoch geringer ist. Propylthiouracil wird heute aufgrund der höheren Rate unerwünschter Wirkungen (insbesondere Hepatotoxizität) nur noch im ersten Trimenon einer Schwangerschaft sowie bei Thiamazolunverträglichkeit eingesetzt. Üblich sind sog. Titrationsschemata, d. h. die Thyreostatikadosis wird insbesondere an die freien peripheren Hormonwerte engmaschig angepasst. Das früher häufiger verwendete „Block-and-replace“-Schema, also die Kombination von Thyreostatika und L-Thyroxin, ist obsolet, da es mehr Nebenwirkungen und längere Therapiedauern bedingt, ohne Vorteile bzgl. Remissionswahrscheinlichkeit oder immunologischer Parameter zu bieten [62]. Nur bei leichten Formen des M. Basedow mit einem TSH zwischen 0,1 und 0,45 mU/l kann bei jüngeren Menschen aufgrund einer gewissen Spontanremissionsrate auch ein abwartendes Vorgehen erwogen werden.

Im Falle eines medikamentösen Therapieversagens oder eines Rezidivs des M. Basedow ist eine Schilddrüsenanierung indiziert. Diese sollte bei Fehlen einer schweren Augenbeteiligung, einem Schilddrüsenvolumen < 60 ml sowie Fehlen von Knoten mit höhergradigem Malignomverdacht mittels Radiojodtherapie erfolgen. Ansonsten ist eine sog. „Near-total“-Thyreoidektomie indiziert.

■ Relevanz für die Praxis

- Subklinische Hypothyreosen, meist auf dem Boden einer chronischen Autoimmunthyreoiditis, sind in der Peri- und Postmenopause häufig.
- Die klinischen Beschwerden überlappen sich in großen Teilen mit denjenigen von Frauen ohne Schilddrüsenerkrankung.
- Mögliche negative Langzeitfolgen subklinischer Hypothyreosen im Alter sowie das Risiko eines Progresses wurden in der Vergangenheit oft überschätzt.
- Eine Therapie subklinischer Hypothyreosen ist bei Patienten > 70 Jahre erst ab einem TSH > 10 mU/l gerechtfertigt, bei jüngeren Patienten kann ein zeitlich begrenzter Therapieversuch bei einem TSH zwischen 4,5 und 10 mU/l erwogen werden, wenn relevante klinische Beschwerden vorliegen. Der Therapieerfolg sollte kritisch überprüft werden.
- Eine Übertherapie subklinischer Hypothyreosen muss insbesondere im Alter vermieden werden.
- Persistierende subklinische Hyperthyreosen, meist auf dem Boden einer Autonomie oder eines M. Basedow, sind in der Peri- und Postmenopause häufig.
- Persistierende subklinische Hyperthyreosen sind im Alter mit einer relevanten Exzessmortalität sowie insbesondere neuro-psychiatrischen Beschwerden assoziiert.
- Das Risiko eines Progresses ist abhängig von der Grunderkrankung sowie des Ausgangs-TSH.
- Subklinische permanente Hyperthyreosen sollten bei postmenopausalen Frauen frühzeitig einer definitiven Therapie, z. B. Radiojodtherapie oder Operation, zugeführt werden. Beim M. Basedow ist initial meist auch ein medikamentöser Therapieversuch mit Thyreostatika gerechtfertigt.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526–34.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43: 55–68.
- Van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6403–9.
- Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. Menopause Int 2007; 13: 8–13.
- Bjoro T, Holmen J, Krüger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). Eur J Endocrinol 2000; 143: 639–47.
- Suchartwathachai C, Theppaisai U, Jirapinyo M. Screening for hypothyroidism at a menopause clinic. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77: 39–40.
- Faughnan M, Lepage R, Fugère P, et al. Screening for thyroid disease at the menopause clinic. Clin Invest Med 1995; 18: 11–8.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000; 160: 1573–5.
- Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5489–96.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489–99.
- Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? Eur J Endocrinol 2006; 154: 633–7.
- Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5483–8.
- Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, et al. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1068–72.
- Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 496–502.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet 2012; 379: 1142–54.
- Waring AC, Arnold AM, Newman AB, et al. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3944–50.
- Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, et al. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1251–4.
- De Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. Eur J Endocrinol 2011; 165: 545–54.
- Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? Ann Intern Med 2006; 145: 573–81.
- Dayan CM, Panicker V. Hypothyroidism and depression. Eur Thyroid J 2013; 2: 168–79.
- Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. Arch Intern Med 2009; 169: 2011–7.
- Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. Am J Cardiol 2003; 91: 1327–30.
- Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. Thyroid 2007; 17: 625–30.
- Owen PJD, Sabit R, Lazarus JH. Thyroid disease and vascular function. Thyroid 2007; 17: 519–24.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2438–44.
- Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, et al. Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly? J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 2256–66.
- Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, et al. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 533–40.
- Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RGJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 852–61.
- Yeap BB, Alfonso H, Hankey GJ, et al. Higher free thyroxine levels are associated with all-cause mortality in euthyroid older men: the Health In Men Study. Eur J Endocrinol 2013; 169: 401–8.
- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJM, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA 2004; 292: 2591–9.
- Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, et al. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1962–9.
- Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4890–7.
- Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1095–104.
- Díez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4124–7.
- Li Y, Teng D, Shan Z, et al. Antithyroid peroxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1751–7.
- Bundesinstitut für Risikobewertung. Fragen und Antworten zur Jodversorgung und zur

Jodmangelvorsorge. 2012. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zur-jodversorgung-und-zur-jodmangelvorsorge.pdf> [gesehen: 03/2015].

- Villar HCCE, Saconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane database Syst Rev 2007; (3): CD003419.
- Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4860–6.
- Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. JAMA Intern Med 2014; 174: 32–9.
- Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.
- Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med 2001; 344: 1743–9.
- Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1130–4.
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation 2007; 116: 1725–35.
- Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4701–5.
- Wilson S, Parle JV, Roberts LM, et al. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4809–16.
- Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53: 733–7.
- Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. Arch Intern Med 2008; 168: 1514–20.
- Van Osch LADM, Hogervorst E, Combrinck M, et al. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. Neurology 2004; 62: 1967–71.
- Medici M, Direk N, Visser WE, et al. Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1213–9.
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994; 331: 1249–52.
- Parle J V, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. Lancet 2001; 358: 861–5.
- Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, et al. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. Eur J Endocrinol 2008; 159: 329–41.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk – a meta-analysis. Thyroid 2003; 13: 585–93.
- Grimmes G, Emaus N, Joakimsen RM, et al. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromsø study. Thyroid 2008; 18: 1147–55.
- Földes J, Tarján G, Szathmari M, et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 39: 521–7.
- Leader A, Ayzenfeld RH, Lishner M, et al. Thyrotropin levels within the lower normal range are associated with an increased risk of hip fractures in euthyroid women, but not men, over the age of 65 years. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2665–73.
- Graf D, Helmich-Kapp B, Graf S, et al. [Functional activity of autonomous adenoma in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 2012; 137: 2089–92.
- Díez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. Gerontology 2003; 49: 316–23.
- Schouten BJ, Brownlie BEW, Frampton CM, et al. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population – predictors of outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 74: 257–61.
- Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, et al. Serum thyrotropin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 77: 146–51.
- Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2011; 21: 593–46.
- Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, et al. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD003420.

Prof. Dr. Jörg Bojunga

Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin an der Universitätsklinik Frankfurt am Main. Leiter einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe, die sich mit neuen diagnostischen Verfahren endokriner Tumoren, endokriner Nebenwirkungen der antiviralen Therapie der Hepatitis C sowie nichtinvasiver Fibrosemessung und Interventionsstrategien bei nichtalkoholischer Fettlebererkrankung beschäftigt. Teilnahme an zahlreichen Phase-II-III-Studien bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen und Tumoren, Verfasser zahlreicher begutachteter Originalarbeiten sowie Buchartikel. In der Klinik enge Zusammenarbeit mit der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie.





Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In diesem Jahr kehrt der Women's Health Congress an seinen Ursprungsort zurück: Gern laden wir Sie unter dem Titel „Visionen und Innovationen“ nach Basel in das ZLF ein, um Neues aus der gynäkologischen Endokrinologie, der Menopausenmedizin und der Reproduktionsmedizin vorzustellen und mit Ihnen zu diskutieren.

Noch einmal wollen wir den Versuch wagen, am Vorabend einen Gesellschaftsabend anzubieten, um in lockerer Runde Zeit für den informellen Austausch zu haben. Aufgrund der aktuell politisch immer noch hoch spannenden Thematik der Zukunft der Schweizerischen Reproduktionsmedizin dürfen wir als Ehrengäste und Redner Prof. Felix Gutzwiler und Mathias Bürgin (Vertreter des Bundesamtes für Gesundheit) dazu willkommen heissen.

Gemeinsam mit dem Kongresspräsidenten Prof. Christian de Geyter freue ich mich auf einen gemütlichen, diskursiven und innovativen Austausch aller an der gynäkologischen Endokrinologie interessierten Kolleginnen und Kollegen.

Mit freundlichen Grüßen,

Katharina Schiessl

Präsidentin der Schweizerischen Menopausengesellschaft

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

Women's Health Kongress 2015 « VISIONEN UND INNOVATIONEN »

women's

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

(13.) – 14. Januar 2016
Universitätsspital Basel, ZLF Basel



MITTWOCH 13. JANUAR 2016		
19.30	Aperitif &	Restaurant zum Goldenen Stern, Basel
20.00	Gesellschaftsabend	
	Besprechung der politischen Entwicklung für die Reproduktionsmedizin	
	Rede des Ehrengastes Prof. Felix Gutzwiler	
	Rede des Vertreters des BAG, Mathias Bürgin	
DONNERSTAG 14. JANUAR 2016		
Ab 08.00 Registrierung & Begrüssungskaffee		
08.50	Kongresseröffnung	Kleiner Hörsaal
	Christian De Geyter, Basel	
09.00 – 10.00	PLENAR 1 – FOREVER YOUNG!	Kleiner Hörsaal
	Vorsitz: Katharina Schiessl, Zürich; Mario Litschgi, Schaffhausen	
09.00 – 09.20	Aktiv und gesund altern – ist das messbar?	
	Petra Stute, Bern	
09.20 – 09.40	Osteoporose – neue Therapiemöglichkeiten	
	Diana Frey, Zürich	
09.40 – 10.00	The Fountain of Youth: Aging and Immortality from the Perspective of Evolutionary Biology	
	Thomas Flatt, Lausanne	

10.00 – 11.00	PLENAR 2 – SPONSORED BY MSD	Kleiner Hörsaal	
	SENSATIONELLE NEUE MÖGLICHKEITEN IN DER FORTPFLANZUNGSMEDIZIN		
	<i>Vorsitz: Christian De Geyter, Basel; Elisabeth Berger, Bern</i>		
10.00 – 10.20	Uterine transplanatation, current status and future perspectives		
	Milan Milenkovic, Göteborg (SE)		
10.20 – 10.40	Kryokonservierung von Ovarialgewebe und Retransplantation		
	Michael von Wolff, Bern		
10.40 – 11.00	Die Ovarialbiopsie als eine neue Therapie der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz?		
	Christian De Geyter, Basel		
11.00 – 11.30	Kaffeepause in der Industrieausstellung	Ausstellung	
11.30 – 13.00	PLENAR 3 – HORMONE UND KREBS: VERURSACHER ODER SCHUTZ?	Kleiner Hörsaal	
	<i>Vorsitz: Sabine Steimann, Luzern; Katharina Schiessl, Zürich</i>		
11.30 – 11.50	Malignomprophylaxe durch SERMS?		
	Petra Stute, Zürich		
11.50 – 12.20	Steroidmetabolite und Karzinogenese: Hypothesen und aktuelle Erkenntnisse		
	Ludwig Kiesel, Münster (D)		
12.20 – 13.00	Risk of ovarian cancer by using menopausal hormone therapy?		
	John Stevenson, London (GB)		
13.00 – 14.00	Lunch in der Industrieausstellung	Ausstellung	
14.00 – 16.00	PLENAR 4 – DIAGNOSTISCHE WERTIGKEIT NEUER TESTVERFAHREN?	Kleiner Hörsaal	
	<i>Vorsitz: Isabelle Streuli, Genf; Michael Häberle, Zürich</i>		
14.00 – 14.40	Diagnosis and treatment of hypogonadotropic hypogonadism		
	Nelly Pitteloud, Lausanne		
14.40 – 15.20	Nationwide investigation of sperm parameters among Swiss conscripts: a glimpse into the past, the present and the future. (fondation FABER)		
	Alfred Senn, Lausanne		
15.20 – 16.00	AMH in diagnostics of infertility and in the design of the treatment strategy		
	Nikolaos Polyzos, Brussels (B)		
14.00 – 15.00	PARALLELSITZUNG GYNEA – ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDGYNÄKOLOGIE		
	<i>Vorsitz: Ruth Draths, Luzern</i>		
14.00 – 14.20	Kontrazeption bei Töchtern BRCA1/BCRA2 positiver Mütter		
	Gabriele Merki, Zürich		
14.20 – 14.40	PCOS in adolescence – does it exist?		
	Michal Yaron, Genève		
14.40 – 15.00	Intimchirurgie heute – Fluch oder Segen?		
	Saira-Christine Renteria, Lausanne		
16.00 – 16.30	Kaffeepause in der Industrieausstellung	Ausstellung	
16.30 – 18.00	PLENAR 5 – NEUE HORMONAKTIVE THERAPEUTIKA IN UNSEREM FACH	Kleiner Hörsaal	
	<i>Vorsitz: Christian De Geyter, Basel; Thierry Pache, Montreux</i>		
16.30 – 17.00	Pro und Contra: recombinant versus biosimilars		
	Dominique de Ziegler, Paris (F)		
17.00 – 17.30	Bioidentische Hormone – ein Fortschritt?		
	Katrin Schaudig, Hamburg (DE)		
17.30 – 18.00	Venöses Thromboerisiko unter Einnahme oraler Kontrazeptiva. SGGG-Richtlinien und sonstige Empfehlungen		
	Gabriele Merki, Zürich		
	Vertreter Swissmedics, Bern		

Anmeldung zum Kongress unter: www.meeting-com.ch



First to know

P. Stute

■ KEEPS ist da!

Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 161: 249–60.

Hintergrund

Seit Jahren warten wir auf die Publikation der KEEPS-Daten, in der Hoffnung, dass die Hypothese des günstigen Zeitfensters für eine Hormontherapie (HT) am Herzen bestätigt wird.

Zusammenfassung

In der randomisierten, placebokontrollierten KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) wurden 727 (kardiovaskulär) gesunde Frauen im mittleren Alter von 52,7 Jahren und in der frühen Postmenopause über 4 Jahre mit einer niedrig dosierten Östrogentherapie, d. h. (1) konjugierte equine Östrogene 0,45 mg/Tag oral (o-CEE) oder (2) Östradiol 1 × 50 µg Pflaster/Woche transdermal (t-E2), versus Placebo behandelt. Frauen mit Östrogentherapie erhielten an 12 Tagen im Monat zusätzlich Progesteron 200 mg/Tag oral. Der primäre Endpunkt war die sonographisch gemessene jährliche Veränderungsrate der Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT). Sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen von kardiovaskulären Risikofaktoren. Zu den Charakteristika der Teilnehmerinnen bei Studienstart zählten u. a.: mittlerer BMI 26,2, Anteil der Nichtraucherinnen 79 %, Anteil der HT-Neuanwenderinnen 80 %, Anteil der Frauen mit Hitzewallungen 85,7 %, keine Anwendung von Lipidsenkern, Koronarkalk- (CAC) Score < 50 Agatston-Units. Bei Baseline betrug die mittlere CIMT 0,7268 mm (o-CEE), 0,7176 mm (t-E2) bzw. 0,7213 mm (Placebo). Innerhalb des 4-jährigen Beobachtungszeitraums nahm die CIMT in allen 3 Gruppen im Mittel um 0,0076 mm/Jahr zu. Der Unterschied zwischen den aktiven Behandlungsarmen und Placebo war hierbei nicht signifikant. Ähnliches galt für den per CT gemessenen Koronarkalk (CAC). Nach 4 Jahren zeigte sich eine Zunahme des CAC-Scores bei 17,4 % (o-CEE), 18,9 % (t-E2) bzw. 21 % (Placebo) der Probandinnen; der Gruppenunterschied war nicht signifikant. Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden durch die HT positiv beeinflusst (Serumlipide v. a. durch o-CEE, Insulinresistenz v. a. durch t-E2). In keinem Behandlungsarm kam es zu einer Blutdruckveränderung. Bis auf vaginale Blutungen traten unerwünschte Ereignisse (UE) in allen Studienarmen gleich häufig auf. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten oder in der Verteilung von schweren UE: Herzinfarkt (1× im t-E2-Arm vor Start der Studienmedikation), venöse Thromboembolie (1× im t-E2-, 1× im Placeboarm), Mammakarzinom (3× im o-CEE-, 3× im t-E2-, 2× im Placeboarm) und Endometriumkarzinom (2× im o-CEE-, 1× im t-E2-Arm). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine 4-jährige HT in der frühen Postmenopause keinen Einfluss auf die Progression der Arteriosklerose hat.

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

Kommentar

Im Gegensatz z. B. zur EPAT-Studie [1] zeigt KEEPS keinen positiven, sondern einen neutralen Einfluss einer HT auf CIMT und CAC, welche als Surrogatmarker für das Ausmaß der Arteriosklerose genutzt werden. Als mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Studienergebnisse werden verschiedene Faktoren diskutiert wie:

1. KEEPS-Studienpopulation mit sehr niedrigem Basisrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen,
2. zu kurzer Beobachtungszeitraum,
3. Wahl einer zu niedrigen Östrogendosis [2],
4. CIMT eventuell nicht ausreichend repräsentativ für Veränderungen an den Koronararterien und
5. Notwendigkeit des Miteinbezugs der Perimenopause in das günstige Zeitfenster für Hormone am Herzen [3].

Hier gilt es weitere KEEPS-Subanalysen und die Publikation der ELITE-Studie abzuwarten. Wichtig ist jedoch festzuhalten, dass sowohl eine orale als auch transdermale 4-jährige niedrig dosierte HT bei gesunden Frauen in der frühen Postmenopause nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre oder Malignomerkrankungen verbunden ist!

Literatur:

1. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.
2. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, et al. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 557–64.
3. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013; 20: 342–53.

■ HRT und Ovarialkarzinomrisiko

Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015; 385: 1835–42.

Hintergrund

Internationale Empfehlungen machen unterschiedliche Aussagen zum Zusammenhang einer Hormonersatztherapie (HRT) mit der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms [1–3].

Zusammenfassung

Die vorliegende Metaanalyse beinhaltet Daten aus 52 Studien (17 prospektive, 35 retrospektive) mit 21.488 an einem malignen oder Borderline-malignen Ovarialkarzinom erkrankten Frauen („Fälle“). 55 % der Erkrankten in prospektiven Studien hatten über eine mediane Zeitdauer von 6 Jahren eine HRT angewandt; in den retrospektiven Studien waren es 29 % der Erkrankten über eine mediane Zeitdauer von 4 Jahren (Gesamt-Heterogenität für prospektive vs. retrospektive Studien $p < 0,0001$). Das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, lag im Vergleich zu Nie-Anwenderinnen für derzeitige HRT-Anwenderinnen allgemein und frühere Langzeitanwen-

Tabelle 1: Assoziation einer HRT-Einnahme mit dem Auftreten eines Ovarialkarzinoms. Mod. nach [Lancet 2015; 385: 1835–42].
 *Stratifizierung nach Studie, Alter bei Diagnose, Body-Mass-Index; Adjustierung für Menopausenalter, Hysterektomie, Parität und Anwendung oraler Kontrazeptiva.

HRT-Anwendung	„Fälle“ in prospektiven Studien	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall*
Nie	5429	1,00	0,96–1,04
Derzeitig, seit			
– < 5 Jahren	571	1,43	1,31–1,56
– ≥ 5 Jahren	1798	1,41	1,34–1,49
Früher, während			
– < 5 Jahren	158	1,17	0,98–1,38
– ≥ 5 Jahren	224	1,29	1,11–1,49
und Stopp vor < 5 Jahren			
Früher, während			
– < 5 Jahren	940	0,94	0,88–1,02
– ≥ 5 Jahren	728	1,10	1,01–1,20
und Stopp vor ≥ 5 Jahren			

derinnen (≥ 5 Jahre) signifikant höher (Tab. 1). Dies galt v. a. für seröse und endometrioide Ovarialkarzinome. In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass unter HRT zusätzlich zur basalen Inzidenz von Ovarialkarzinomen (1–2 Neuerkrankungen pro 1000 Frauen im Alter von 50–65 Jahren innerhalb von 5 Jahren) eine Frau zusätzlich erkrankt.

Kommentar

Das Ovarialkarzinom zählt zu den seltenen Krebserkrankungen der Frau. Eine HRT erhöht das Risiko hierfür in absoluten Zahlen leicht, statistisch aber signifikant. Trotz ihrer beachtlichen Fallzahl bleiben einige Fragen offen:

1. Keine Differenzierung zwischen malignen und Borderline-malignen Ovarialkarzinomen
2. Keine Berücksichtigung der Hormondosierung
3. Vermengung von retrospektiven und prospektiven Studien, wobei die retrospektiven Studien kein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko unter HRT fanden (RR 1,04; 95%-CI 0,93–1,16)
4. Fehlende Angaben zu Einflussfaktoren wie Menopausenalter, BMI und frühere Kontrazeption in einer der größten eingeschlossenen prospektiven Studie (DaHoRS)
5. Keine Angaben zur Häufigkeit gynäkologischer Untersuchungen

Was bleibt als Fazit für die Praxis? Im Rahmen der HRT-Beratung sollten sowohl Zusatznutzen als auch Risiken dargelegt werden, um individuell die Vorteil/Nachteil-Bilanz ziehen zu können. Das in der vorliegenden Metaanalyse beschriebene erhöhte Ovarialkarzinomrisiko sollte ausgewogen in diese Bilanz miteinbezogen werden.

Literatur:

1. European Medicines Agency. Guidelines on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003348.pdf
2. US Food and Drug Administration. Estrogen and estrogen with progestin therapies for postmenopausal women. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm135318.htm>
3. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Hormone-replacement therapy: safety update. UK Public Assessment Report. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websitesresources/con2032228.pdf>

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

Kongresse und Veranstaltungen

- **10.–12. Dezember 2015, Hotel Hilton Vienna:** Menopause – Andropause – Anti-Aging 2015; www.menopausekongress.at
- **9. Dezember 2015, Billrothhaus:** State of the Art – Fortbildung – Gynäkologie.
Veranstalter: Österreichische Menopausegesellschaft.
Lokale Organisation: Prof. Dr. M. Metka, Prof. DDr. J. C. Huber, Dr. W. Clementi.
Information: Ärztezentrale Med.Info, Helferstorferstraße 4, A-1014 Wien, Tel.: +43/1/531 16-47, Fax: +43/1/531 16-61, E-Mail: azmedinfo@media.co.at
- **20.–27. Februar 2016, Gran Canaria, Spanien:** Gyn Allround – „Winterfortbildung unter südlicher Sonne“.
Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. J. Deutinger, Univ.-Prof. Dr. G. Bernaschek.
Auskunft und Anmeldung: GEO Reisen & Erlebnis GmbH/Frau Alexandra Strasser, Hofmayer Allee 40, A-5020 Salzburg, Tel.: +43/662/890 111-224, Fax: +43/662/890 111-109, E-Mail: alexandra.strasser@geo.at
Weitere Informationen: www.gynallround.com

Die Mädchensprechstunde

Kinder- und Jugendgynäkologie

A. Tramontana, C. Sam

■ Buchbesprechung: Kinder- und Jugendgynäkologie

von P. Oppelt, H. Dörr. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2015. 1. Auflage, 550 S., 361 Abb., broschiert. ISBN978-3-13-175081-5. EUR [A] 154,30.

Mit diesem Buch ist den Autoren die Zusammenführung der wichtigsten Fachbereiche rund um die Frauen- und Kinderheilkunde sowie die Integration der unterschiedlichsten Ansätze der verschiedenen Disziplinen hervorragend gelungen.

Der Aufbau gestaltet sich in vier Bereiche: die Grundlagen der Entwicklung und altersgerechte Untersuchungstechniken, das Symptom und körperliche Störungen, Sondersituationen und besondere Problemstellungen und die Operationen. Im ersten, dem „Allgemeinen Teil“ widmen sich die Autoren sehr ausführlich dem grundlegenden Fachwissen für den besonderen Umgang mit Mädchen und jungen Frauen. Die ausgewählten Tabellen und Abbildungen sind ausgesprochen übersichtlich und tragen maßgeblich zum Verständnis bei. Im zweiten, dem „Speziellen Teil“ folgt eine umfassende Darstellung altersspezifischer Erkrankungen und charakteristischer Krankheitsbilder

anhand gemeinsamer Leitsymptome. Besonders nützlich erscheinen die deutlich hervorgehobenen Textboxen „Praxistipp“, „Cave“ und „Merke“ und erleichtern differenzialdiagnostische Überlegungen. Der dritte Teil „Besondere Erkrankungen und Situationen“ beinhaltet fachübergreifende Thematiken mit interdisziplinärem Schwerpunkt. Der Literaturverweis am Ende jedes Kapitels bietet hier die Möglichkeit zur erweiterten Informationsrecherche. Der letzte Teil „Operative Interventionen“ behandelt klar strukturiert die einzelnen Operationen und beschreibt in kurzer Zusammenfassung: Krankheitsbild, Untersuchungsbefund, Indikation, Ziel, Technik und Betreuung. Zahlreiches Bildmaterial ermöglicht eine gute Orientierung und Überblick.

Das Buch ist klar und verständlich geschrieben, strukturiert und übersichtlich aufgebaut und stellt mit Inhalt und Umfang ein sehr umfassendes Nachschlagewerk zur interdisziplinären Anwendung in der Kinder- und Jugendgynäkologie zur Verfügung. Es kann allen Kollegen in fachübergreifenden Bereichen wärmstens empfohlen werden.

A. Tramontana

■ Fallbericht aus der kindergynäkologischen Sprechstunde

Ass.-Prof. Dr. Christine Sam, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien

Einleitung

In unserer kindergynäkologischen Sprechstunde liegt die Häufigkeit von urogenitalen Fehlbildungen bei ca. 1 %. Fehlbildungen wie Hymen altus, Hymenalatresie oder Uterusfehlbildungen werden meist erst im jugendlichen Alter diagnostiziert. In diesem Fall wurde die Fehlbildung schon intrauterin entdeckt, postpartal mehrmals operiert und die Patientin uns dann im Alter von 16 Jahren zur weiteren Operation vorgestellt.

Kasuistik

Eine 16-jährige Patientin wird vom niedergelassenen Gynäkologen mit der Bitte um operative Sanierung einer vaginalen Fehlbildung vorgestellt. Anamnestisch wurde erhoben, dass bei der Geburt eine Blasenektrophie vorlag und nach der Geburt eine Blasenaugmentation und Beckenosteotomie durchgeführt wurde. Im ersten Lebensjahr musste eine okzipitale Meningocele mikrochirurgisch entfernt werden. Im Alter von 6 Jahren erhielt die Patientin einen Ileocoecal-Pouch sowie eine kontinente Vesikokutanostomie mit Blasenhalsverschluss. Seither führt sie 6× täglich Selbstkatheterismus durch den Nabel durch.



Abbildung 1: MRT Vaginalstenose.

Abbildung
siehe Printversion

Abbildung
siehe Printversion

Abbildung 2: Situs bei der Erstuntersuchung.

Die Patientin gibt an, die Menarche mit ca. 14 Jahren gehabt zu haben und seither regelmäßig zu menstruieren.

Bei der gynäkologischen Untersuchung zeigte sich eine Narbenplatte im Vulvabereich, der Meatus urethrae externus prominent darstellbar, die Vagina aber nicht auffindbar. Es wurde nun die Durchführung einer MRT veranlasst, bei welcher ein Uterus bicornis unicollis und weite Vaginalfornices sowie der Verdacht auf eine Vaginalstenose festgestellt werden konnten (Abb. 1).

Bei der nachfolgenden Narkoseuntersuchung findet sich folgender Situs: Die Vulva ist median narbig gespalten (inklusive Klitoris), darunter erkennt man zwei Öffnungen (Abb. 2). Mittels Vaginoskopie werden nun die blind endende Urethra und die Vagina identifiziert. Palpatorisch ist die Öffnung nun für einen Finger gut passierbar. Die Stenose am Introitus ist ca. 10 mm und ein narbiger, straffer Ring palpabel. Die Vaginallänge beträgt ca. 6 cm. Der Patientin wird nun ein Phantom intravaginal angepasst und mittel Vorlage und Netz hose fixiert.

Postoperativ wird die Patientin zum Selbstwechsel des Phantoms angeleitet (Abb. 3). Dieses wird für 6 Wochen nachts appliziert. Bei der Kontrolle nach 4 Monaten konnte man die Phantomgröße auf nun 20 mm steigern.

Tabelle 1: Symptome, die bei Urogenitalfehlbildungen auftreten können.

– Hymenalatresie	– Zystennieren
– Vaginalatresie	– Nierenverschmelzung
– Vaginalsepten	– Dystope Niere
– Vaginalaplasie	– Ektope Ureteren
– Fisteln	– Hypospadie
– Doppelureter	– Epispadie
– Megaureter	– Kloake
– Urethralklappen	– Blasenektrophie
– Nierenaplasie	– Uterus duplex
– Nierenhypoplasie	– Uterus bicornis
– Nierendysplasie	– Uterusaplasie
– Hufeisenniere	– Uteruseptum

Abbildung 3: Selbstwechsel des Phantoms.

Diskussion

Das Vorliegen von Urogenitalfehlbildungen erfordert immer eine komplexere Abklärung, da meist andere Fehlbildungen damit einhergehen können (Tab. 1, Abb. 1). Die Ursache ist in derselben embryonalen Anlage zu suchen.

Angeborene urogenitale Missbildungen haben aufgrund der anatomischen Situation und der psychischen Beeinträchtigung weitreichende Auswirkungen auf die sexuelle Entwicklung und die Fertilität.

Aufgrund der guten operativen Techniken hat sich die Situation vor allem von Patientinnen mit Blasenektrophie in den letzten Jahren deutlich verbessert. Meist können kontinenzhaltende und kosmetisch zufriedenstellende Ergebnisse erreicht werden.

Über die operativen Möglichkeiten hinaus müssen sowohl Eltern als auch die betroffenen Jugendlichen mit ausreichend Information und Aufklärung in Bezug auf sexuelle Fragen versorgt werden. Es wird oft nötig sein, diesen Patientinnen die Möglichkeit einer sexualpädagogischen Beratung zu geben.

Bei Frauen ist eine Schwangerschaft grundsätzlich möglich, allerdings wird eine Entbindung per Sectio empfohlen.

Korrespondenzadresse:

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

Die Mädchensprechstunde

Kontrazeption Teil IV – Intrauterine Kontrazeption: Die Hormonspirale

A. Tramontana

■ Was?

Die Hormonspirale ist mit 23 % weltweit und 17 % in Europa die am häufigsten verwendete Methode der reversiblen Langzeitverhütung [1]. Auch in Österreich ist sie mit 9 % die beliebteste Art der sehr sicheren und langwirksamen Kontrazeption [2].

Die Hormonspirale Mirena® ist ein T-förmiger Polyethylenträger, 32 × 32 mm groß und 4,75 mm dick, mit einem im vertikalen Teil integrierten Hormonzylinder, der 52 mg Levonorgestrel enthält. Der **Pearl-Index ist 0,16**, die Wirkdauer beträgt 5 Jahre. Die neue Hormonspirale Jaydess®, gleich in seiner Art, ist kleiner (28 × 30 mm), dünner (3,8 mm) und niedriger dosiert (13,5 mg). Der **Pearl-Index beträgt 0,41**, die Wirkdauer 3 Jahre.

■ Wie?

Das intrauterin platzierte Hormonsystem gibt kontinuierlich das gespeicherte Progesteron, Levonorgestrel, an die Umgebung ab. Levonorgestrel ist ein Gestagen der zweiten Generation, wirkt wie alle Gestagene antiöstrogen, hat zusätzlich eine androgene Partialwirkung und birgt ein nur sehr geringes Thromboembolierisiko. Die intrauterin freigesetzte Hormondosis von täglich 20 µg (Mirena®) bzw. 5 µg (Jaydess®) ist primär lokal wirksam und erreicht mit einer Serumkonzentration von 100–200 pg/ml (Mirena®) kaum systemische Relevanz [3–5]. Im Vergleich ist die Levonorgestrelkonzentration im Endometrium dabei ungefähr 1000× höher als die des Stäbchens, im Serum aber gleichzeitig um die Hälfte geringer und um ein Vielfaches niedriger als unter der Minipille [6, 7]. Es gibt keine Beeinflussung der Leberfunktionsparameter oder des Stoffwechsels. Wechselwirkungen sind auch nicht bekannt.

Die Hauptwirkung entspricht dem Prinzip aller rein gestagenen Verhütungsmethoden, allerdings kommt auch eine mechanische Komponente dazu, was gleichzeitig sowohl kontrazeptiven als auch interzeptiven Schutz ermöglicht. Die Wirkung beruht so einerseits auf der lokalen Hormonwirkung des Progesterons auf den Zervixschleim und das Endometrium und andererseits auf einer Fremdkörperreaktion mit morphologischer Veränderung des intrauterinen Milieus im Sinne einer chronischen Entzündungsreaktion. Zytotoxische Peptide und Enzyme reduzieren dabei die Spermienkapazitation und das Spermienüberleben, was zusätzlich die Fertilisation verhindert [8–11]. Durch den Gestageneinfluss wird darüber hinaus noch die Viskosität des Zervixschleims so verändert und verdickt, dass die Spermienpenetration gehemmt wird und das Endometrium dezidualisiert, was eine Endometriumatrophie verursacht und dann die Nidation unmöglich macht [12]. Folglich

ist die kontrazeptive Sicherheit der Methode sehr hoch, sogar vergleichbar mit der Sterilisation [13, 14].

Der endogene Hormonhaushalt von GnRH, FSH, LH und Östrogen wird nicht beeinflusst, die Östrogenkonzentrationen entsprechen den physiologischen Normwerten [3]. Trotzdem ist, bei minimalem Serumspiegel des exogenen Gestagens, eine partielle Follikelreifungsstörung mit Ovulationshemmung nicht ausgeschlossen, vor allem im ersten Anwendungsjahr. Studien haben gezeigt, dass ovulatorische Zyklen unter Mirena® in 45 % im ersten Anwendungsjahr und in 75 % nach 4 Jahren bestehen bleiben [15].

■ Wann?

Vor der ersten Hormonspirale ist, wie bei jeder anderen hormonellen Verhütungsmethode, eine sorgfältige Anamnese und eine Blutdruckmessung erforderlich. Dabei ist speziell auf Risikofaktoren und Kontraindikationen zu achten. Eine genaue allgemeine und gynäkologische Untersuchung inklusive Krebsvorsorge (PAP-Abstrich) sowie eine Vaginalsonographie sind absolute Voraussetzung. Zusätzlich sind, im klinischen Verdachtsfall einer akuten Infektion, eine Blutabnahme zur Kontrolle der Entzündungsparameter und vaginale Abstriche (Nativpräparat, bakteriologischer Abstrich, Chlamydienabstrich) sinnvoll. Eine gute Aufklärung ist immer wichtig, muss dokumentiert werden und soll, wie auch bei den Depotgestagenen, therapiebedingte Veränderungen des Blutungsmusters wie Blutungsstörungen oder Amenorrhö beinhalten [16].

Die intrauterine Einlage der Hormonspirale wird vom Arzt durchgeführt und erfolgt während bzw. am Ende der Menstruation. Vor der Einlage muss sichergestellt werden, dass die anatomischen Voraussetzungen gegeben sind (Uterussondenlänge > 6 cm für die Mirena®) und weder Uterusanomalien (Uterus bicornis, Uterus subseptus) noch strukturelle Veränderungen des Uterus (Uterus myomatosus, submuköse Myome) vorliegen. Die erste Lagekontrolle erfolgt sonographisch direkt nach dem Einsetzen, die zweite Kontrolle nach 6 Wochen, dann nach 6 Monaten und schließlich sind jährliche Überprüfungen empfohlen. Die Liegedauer beträgt 5 Jahre (Mirena®) bzw. 3 Jahre (Jaydess®). Entfernt wird die Spirale wieder vom Arzt, wobei auch ein direkter Wechsel zur weiteren Verhütung möglich ist [16]. Die Fertilität ist sofort nach der Entfernung gegeben [17].

■ Warum nicht?

Insgesamt gibt es nur sehr wenige absolute Kontraindikationen gegen die Anwendung einer Hormonspirale, im Wesentli-

chen aber zwei wirklich wichtige: Uterusfehlbildungen oder Cavumanomalien und akute genitale Infektionen. Weitere sind ungeklärte Blutungsstörungen und Zustand nach hormonsensitiven Tumoren [16].

Als Nebenwirkungen sind hauptsächlich Blutungsstörungen zu erwarten. Spotting, Metrorrhagien und Menorrhagien sind in den ersten 3–6 Monaten der Anwendung sehr häufig. Später stabilisiert sich das Blutungsmuster in Richtung einer Hypomenorrhö oder Amenorrhö. Die Amenorrhörate ist variabel, fällt aber unter der neuen Hormonspirale Jaydess® mit 13 % geringer aus als unter der Mirena® mit 24 % [16, 18]. Andere gestagenbedingte Nebenwirkungen wie Akne, Brustspannen oder depressive Verstimmung können vorkommen, sind aber weniger häufig [19]. Das Nebenwirkungsprofil beider Hormonspiralen ist bei derzeitigem Wissensstand vergleichbar [18].

Expulsion

Das Risiko einer Expulsion beträgt im ersten Anwendungsjahr 3–6 % und fällt dann auf ein Minimum ab. Risikofaktoren dafür sind eine vorangegangene Expulsion in der Anamnese, starke Blutungen bei Menorrhagie, heftige Krämpfe bei Dysmenorrhö und die direkte Einlage nach einem Spätabortus im zweiten Trimester bzw. postpartum [20, 21]. Die Cavumlänge spielt dabei keine Rolle [22].

Malposition

Ziel ist eine fundusnahe Position der Hormonspirale im Uteruscavum. Malposition oder Dislokation tritt am häufigsten innerhalb von 3 Monaten nach Einlage auf und manifestiert sich mit mehr oder weniger Symptomen wie Schmerzen, Blutungen, Längenunterschieden des Fadens oder Dyspareunie. 10 % aller Spiralen liegen in inkorrekt Lage, sind allerdings bei asymptomatischen Patientinnen weder zu entfernen noch ist der kontrazeptive Schutz eingeschränkt [23].

Perforation

Für die uterine Perforation besteht die größte Gefahr bei der Einlage der Hormonspirale, passiert in 1 von 1000 Fällen [24]. Risikofaktoren sind vor allem ein ungeübter Arzt, ein immobil oder retrovertierter Uterus sowie die Uterusgegebenheiten während der Stillzeit. Schwerwiegende Komplikationen sind zwar selten, es wird aber zur Auffindung und Entfernung der Spirale geraten und eine Antibiotikatherapie empfohlen [25, 26]. Auch eine Penetration in bzw. durch das Myometrium zählt hier im weitesten Sinne als Perforation und muss als solche behandelt werden.

Infektion

Das viel diskutierte erhöhte Infektionsrisiko unter der Anwendung einer Spirale hat in der Vergangenheit dazu geführt, dass die Methode in den 1970er-Jahren derart in Verruf geraten ist, dass die Anwenderzahlen drastisch gesunken sind. Hintergrund der Geschichte ist allerdings eine begünstigte Aszension bakterieller Infektionen aufgrund eines damals häufig verwendeten Multifilamentfaserfadens. Die moderne Hormonspirale hat heute einen monofilamenten Faden und ist nicht mehr mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert, im Gegenteil schützt sie vor und reduziert „pelvic inflammatory disease“ (PID) [27, 28]. Die Gefahr einer Infektion bei liegender Spirale ist deshalb direkt nach Einlage innerhalb von 20 Tagen am größten, erhöht

sich bei vorbestehenden Entzündungen wie bakterieller Vaginose oder Zervizitis und hängt außerdem auch mit der Beschaffenheit von „sexually transmitted disease“ (STD) bei der Patientin zusammen [29, 30]. Die Therapie der Wahl entspricht geeigneter Antibiotikatherapie bei weiter liegender Spirale [31].

Schwangerschaft

Auch für die Schwangerschaftsrate unter der Hormonspirale ist das Risiko im ersten Anwendungsjahr am höchsten. Tritt unter der Hormonspirale eine Schwangerschaft ein, ist dabei das Risiko für eine Eileiterschwangerschaft erhöht. Im Vergleich ist jedoch das Tubularisrisiko bei liegender Spirale deutlich geringer als ohne Kontrazeption [32, 33].

■ Wer?

Multipara

Die ideale Kandidatin ist eine Frau mit Kindern und dem Wunsch nach einer sicheren und langwirksamen Verhütung bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung. In den bisherigen Untersuchungen und Zulassungsstudien ist die Hormonspirale dafür die Therapie der Wahl. Die Patientinnenzufriedenheit ist in diesem Kollektiv dementsprechend groß [34].

Postpartum

Die Hormonspirale ist postpartum gut anzuwenden, sie ist sicher und auch während der Stillzeit empfohlen. Die Einlage kann prinzipiell jederzeit, laut WHO frühestens bei der Abschlussuntersuchung 6 Wochen nach der Geburt, erfolgen.

Perimenopause

Prinzipiell soll eine liegende Hormonspirale 12 Monate nach der Menopause entfernt werden. Nachdem dieser Zeitpunkt bei resultierender Amenorrhö schwer festzustellen ist, kann die Anwendung bis zur vollendeten Liegedauer problemlos weitergeführt werden. Das ist insbesondere von Vorteil, wenn gleichzeitig aufgrund klimakterischer Beschwerden eine östrogenhaltige Hormonsubstitution eingenommen wird. Die Hormonspirale schützt nämlich über die lokale Wirkung auch vor endometrialer Hyperplasie [35–38]. Es gibt keinen Nachteil für die Knochengesundheit oder kardiovaskuläre Risiken, gegen eine langjährige Anwendung ist deshalb nichts einzuwenden, sie ist auch bei einer Östrogenunverträglichkeit zu befürworten [39]. Studienergebnisse bestätigen zudem ein deutlich reduziertes Risiko für Endometrium- und Zervixkarzinom [40].

Nullipara und Adoleszentin

Nach jahrzehntelanger Gewohnheit, die Hormonspirale nicht als Verhütungsmethode für junge oder kinderlose Frauen anzubieten oder einzusetzen, steht nun die neue Jaydess® mit der Zulassung auch für Nullipara zur Verfügung. Zwar war bisher die Mirena® ausschließlich auf bereits mehrgebärende Frauen zugelassen, so wurde ihre Sicherheit, mit Erfolg, längst schon an jungen Frauen und Nullipara getestet [41, 42]. Der Vorteil von Jaydess® ist, dass sie auch ohne anatomische Voraussetzungen, bei kleinem Uterus und kleinerer Cavumlänge problemlos angewandt werden kann und deshalb auch sehr gut vertragen wird [43]. Die bisherigen Studienergebnisse beziehen sich dabei allerdings nur auf die Anwendung bei lediglich einem Zy-

klus, sodass die Auswirkungen einer jahrelangen Endometriomatrophie im Hinblick auf eine spätere Schwangerschaft bislang unbekannt sind. Dies gilt es, nach derzeitigem Stand der Wissenschaft, vor dem Einsatz der Spirale als dauerhafte Verhütungsmethode in diesem Kollektiv zu bedenken. Eine ausführliche Aufklärung ist dementsprechend wichtig und erhöht jedenfalls die Compliance [44].

Dysmenorrhö, Menorrhagie, Endometriose

Mitunter der wichtigste Bonus der Hormonspirale ist der große therapeutische Nutzen. Es konnte gezeigt werden, dass unter der Hormonspirale eine deutliche Reduktion des menstruellen Blutverlustes zu verzeichnen ist, die Blutungsstärke um bis zu 94 % nach 3 Monaten abnimmt und die Laborparameter Hämoglobin und Ferritin ansteigen, sodass der konservative Ansatz im Vergleich zu chirurgischen Alternativen überlegen scheint [45, 46]. Effektive Ergebnisse gibt es auch für die Anwendung bei Endometriose, die Reduktion der Schmerzsymptomatik geht dabei vor allem mit einer verbesserten Lebensqualität einher [47–51].

Literatur:

- Buhling KJ, Zite NB, Lotke P, et al. Worldwide use of intrauterine contraception: a review. *Contraception* 2014; 89: 162–73.
- Gynmed Ambulatorium (Hrsg). Österreichischer Verhütungsreport 2012. 1. Auflage, Wien, 2012.
- Nilsson CG, Lahteenmaki PL, Luukkainen T, et al. Sustained intrauterine release of levonorgestrel over five years. *Fertil Steril* 1986; 45: 805–7.
- Luukkainen T, Lahteenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22: 85–90.
- Seeber B, Ziehr SC, Gschliebeter A, et al. Quantitative levonorgestrel plasma level measurements in patients with regular and prolonged use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2012; 86: 345–9.
- Nilsson CG, Haukkaa M, Vierola H, et al. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17: 529–36.
- Xiao BL, Zhou LY, Zhang XL, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 41: 353–62.
- Alvarez F, Brache V, Fernandez E, et al. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril* 1988; 49: 768–73.
- Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanisms of action of intrauterine devices. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51 (12 Suppl): S42–51.
- Seleem S, Hills FA, Salem HT, et al. Mechanism of action of the intrauterine contraceptive device: evidence for a specific biochemical deficiency in the endometrium. *Hum Reprod* 1996; 11: 1220–2.
- Sagiroglu N. Phagocytosis of spermatozoa in the uterine cavity of woman using intrauterine device. *Int J Fertil* 1971; 16: 1–14.
- Scornegaglia A, Pandya GN, Christ M, et al. Intrauterine administration of progesterone by a slow releasing device. *Fertil Steril* 1970; 21: 201–10.
- Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56–72.
- Grimes DA, Mishell DR Jr. Intrauterine contraception as an alternative to interval tubal sterilization. *Contraception* 2008; 77: 6–9.
- Nilsson CG, Lahteenmaki PL, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrheic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984; 41: 52–5.
- Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte 2010. Empfängnisverhütung. Familienplanung in Deutschland. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, September 2010.
- Belhadj H, Sivin I, Diaz S, et al. Recovery of fertility after use of the levonorgestrel 20 mcg/d or Copper T 380 Ag intrauterine device. *Contraception* 1986; 34: 261–7.
- Gemzell-Danielsson K, Schellenschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012; 97: 616–22.e1–3.
- Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR). *Fertil Steril* 1994; 61: 70–7.
- Zhang J, Feldblum PJ, Chi IC, et al. Risk factors for copper T IUD expulsion: an epidemiologic analysis. *Contraception* 1992; 46: 427–33.
- Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, et al. Immediate post-partum insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD003036.
- Bahamondes MV, Monteiro I, Canteiro R, et al. Length of the endometrial cavity and intrauterine contraceptive device expulsion. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 50–3.
- Braaten KP, Benson CB, Maurer R, et al. Malpositioned intrauterine contraceptive devices: risk factors, outcomes, and future pregnancies. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1014–20.
- Heinemann K, Reed S, Moehner S, et al. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception* 2015; 91: 274–9.
- Adoni A, Ben Chetrit A. The management of intrauterine devices following uterine perforation. *Contraception* 1991; 43: 77–81.
- Zakin D, Stern WZ, Rosenblatt R. Complete and partial uterine perforation and embedding following insertion of intrauterine devices. II. Diagnostic methods, prevention, and management. *Obstet Gynecol Surv* 1981; 36: 401–17.
- Toivonen J. Intrauterine contraceptive device and pelvic inflammatory disease. *Ann Med* 1993; 25: 171–3.
- Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 261–4.
- Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339: 785–8.
- Lee NC, Rubin GL, Borucki R. The intrauterine device and pelvic inflammatory disease revisited: new results from the Women's Health Study. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 1–6.
- Tepper NK, Steenland MW, Gaffield ME, et al. Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review. *Contraception* 2013; 87: 655–60.
- Backman T, Rauramo I, Huhtala S, et al. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 50–4.
- Furlong LA. Ectopic pregnancy risk when contraception fails. A review. *J Reprod Med* 2002; 47: 881–5.
- Jensen JT, Nelson AL, Costales AC. Subject and clinician experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2008; 77: 22–9.
- Wan YL, Holland C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review. *Clinacteric* 2011; 14: 622–32.
- Suvanto-Luukkainen E, Kauppila A. The levonorgestrel intrauterine system in menopausal hormone replacement therapy: five-year experience. *Fertil Steril* 1999; 72: 161–3.
- Hampton NR, Rees MC, Lowe DG, et al. Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women. *Hum Reprod* 2005; 20: 2653–60.
- Varila E, Wahlstrom T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 76: 969–73.
- Bahamondes MV, Monteiro I, Castro S, et al. Prospective study of the forearm bone mineral density of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 2010; 25: 1158–64.
- Castellsague X, Diaz M, Vaccarella S, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1023–31.
- Prager S, Darney PD. The levonorgestrel intrauterine system in nulliparous women. *Contraception* 2007; 75 (6 Suppl): S12–5.
- Deans EI, Grimes DA. Intrauterine devices for adolescents: a systematic review. *Contraception* 2009; 79: 418–23.
- Brockmeyer A, Kishen M, Webb A. Experience of IUD/IUS insertions and clinical performance in nulliparous women – a pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13: 248–54.
- Suhonen S, Haukkaa M, Jakobsson T, et al. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception* 2004; 69: 407–12.
- Xiao B, Wu SC, Chong J, et al. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003; 79: 963–9.
- Henshaw R, Coyle C, Low S, et al. A retrospective cohort study comparing microwave endometrial ablation with levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of heavy menstrual bleeding. *Australian N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42: 205–9.
- Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005072.
- Wong AY, Tang LC, Chin RK. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) and Depot medroxyprogesterone acetate (Depo-provera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: a randomised controlled trial. *Australian N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50: 273–9.
- Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305–9.
- Petta CA, Ferriani RA, Abreo MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1993–8.
- Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, et al. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2011; 95: 492–6.

Korrespondenzadresse:

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

Menopause heute und morgen

Die Wechseljahre ganz natürlich: Das ABC der Heilkräuter, Nährstoffe und Hormone – Teil I

A. Tramontana

■ A

Alchemilla vulgaris – Frauenmantel, auch „Allerfrauenheil“ oder „Frauentrost“ genannt, ist ein gelb blühendes Kraut, schützend umgeben von mantelartigen Blättern, daher der Name. Er ist ein Rosengewächs, eine Heilpflanze mit progesteronartiger Wirkung über die enthaltenen **Flavonoide und Phytosterine** und gilt als die Kult- und Zauberpflanze für den Schutz der Frau. In der Frauenheilkunde ist das Frauenkraut ein Allzweckmittel, wird bei Zyklusstörungen, Kinderwunsch genauso wie bei Wechselbeschwerden eingesetzt und wirkt dabei vor allem Progesteronmangel entgegen. So verspricht er als Bad, Tee, Spülung, Tinktur oder Salbe Abhilfe bei typischen Beschwerden in der frühen (Prä-) Menopause wie Reizbarkeit, Müdigkeit und Hitzewallungen.

■ B

Beifuß – Artemisia vulgaris ist eine Gewürzpflanze, gehört zu den Korbblütlern und wird unter anderem auch „Jungfernkraut“ oder „Weiberkraut“ genannt. „Die Mutter aller Kräuter“, eigentlich eine unscheinbare Pflanze, besitzt durch die große Vielfalt ihrer Inhaltsstoffe besondere innere Kraft. **Sesquiterpenlactone** verleihen den bitteren Geschmack, fungieren als toxische Abwehr der Pflanze, haben starke entzündungshemmende Wirkung für den Menschen und helfen damit auch gegen Malaria. **Carotinoide** unterstützen als Antioxidantien das Immun- und Zellschutzsystem und binden freie Radikale. **Phytosterine und Flavonoide** haben als Phytohormone östrogene und gestagene Wirkung und besitzen, insbesondere über **Quercetin und Rutin**, auch antiöstrogene Aktivität und daher antikanzerogenes Potenzial. Das Einsatzgebiet in der Gynäkologie ist groß und umfasst über die beruhigende und krampflösende Eigenschaft einerseits Menstruationsbeschwerden und andererseits alle Arten psychischer Beschwerden der Wechseljahre wie Nervosität, Schlaflosigkeit und Migräne. Bekannt ist das Kraut dem Frauenarzt hauptsächlich durch seine Verwendung in der Geburtshilfe nach der Traditionellen Chinesischen Medizin bei der Moxa-Therapie.

■ C

Cimicifuga racemosa – Traubensilberkerze oder „schwarze Schlangenzunge“ genannt, gehört zu den Hahnenfußgewächsen und kommt aus Nordamerika, wo man die Traubensilberkerze schon lange als geburts erleichterndes Hausmittel eingesetzt hat, um Schmerzen und Krämpfe zu lindern. Sie ist eine

Arzneipflanze, auch ein Arzneimittel, wissenschaftlich untersucht und bei vasomotorischen Symptomen wie Hitzewallungen oder Schweißausbrüche in der Menopause mit Erfolg verwendet worden. Die Wirkung kommt aus dem Wurzelstock, es sind **neben Flavonoiden hauptsächlich Triterpenglykoside, natürliche (Phyto-) SERMs**, die den Hormonhaushalt über Östrogenrezeptoren regulierend modulieren und zur Östrogenproduktion anregen. Anwendung findet sie am besten abends als Tablette, Tee oder Tinktur zur Unterstützung in den Wechseljahren bei den häufigsten Beschwerden wie Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Angstzuständen und vor allem Hitzewallungen und Schweißausbrüchen. Als Tropfen ist sie unter dem Handelsnamen Agnukliman® von Alpinamed in Österreich erhältlich.

■ D

Dioscorea villosa – wilder Yams, „Frauenallheilmittel“ und „Anti-Aging-Droge“, ist ein mexikanisches Phytohormon mit progesteronähnlicher Wirkung, das schon den amerikanischen Ureinwohnern Amerikas weitgehend als Verhütungsmethode diente. So wurde die Wurzel zu Anfangszeiten der Pille für den Progesteronanteil verwendet und später in der Hormonersatztherapie gebräuchlich. Der Hauptbestandteil ist **Diosgenin, ein steroides Saponin**, es ist dem natürlichen Progesteron sehr ähnlich und bringt hormonellen Ausgleich bei vorherrschender Östrogendominanz mit relativem Progesteronmangel. Das enthaltene **Tryptophan, essenzielle Aminosäure und die Vorstufe von Serotonin**, wirkt als natürliches Antidepressivum. Wechselbeschwerden wie Hitzegefühl, Reizbarkeit, Müdigkeit, Gewichtszunahme oder Kopfschmerzen werden gelindert. Zusätzlich wird die Produktion von **Dehydroepiandrosteron (DHEA)** in der Nebenniere stimuliert, einem Hormon, dem beim Alterungsprozess des Organismus eine besondere Bedeutung zugeschrieben wird, weil es die Stressverträglichkeit erhöht und den Abbau der Leistungsfähigkeit bremst. Als Kapsel, Tinktur, Gel oder Creme ist die Anwendung morgens und abends empfohlen.

Korrespondenzadresse:

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

Fallbericht: Präoperativer Einsatz von Esmya® zur Volumenreduktion und Anämiekorrektur vor Hysterektomien

T. Römer

■ Einleitung

Der Uterus myomatosus stellt in der Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahren die häufigste Indikation zur Hysterektomie dar. Hauptsymptome sind hier die rezidivierenden Hypermenorrhöen und Menorrhagien, die zur sekundären Anämie führen, insbesondere wenn multiple und sehr große Myome vorliegen. Es bestehen somit für die Patientin erhöhte intra- und postoperative Komplikationsraten durch die Anämie sowie auch ein erhöhtes Risiko für eine Laparotomie. Die Rate von Laparotomien bei Hysterektomien beim Uterus myomatosus liegt auch in deutschsprachigen Ländern noch bei ca. 20 %. Insofern gewinnen präoperative Therapien an Bedeutung, um diese Rate weiter zu reduzieren.

■ Kasuistik

Bei einer 48-jährigen Patientin sind anamnestisch 2 Spontangeburt und 1 Abort bekannt (Körpergröße 169 cm, Gewicht 68 kg). Die Patientin kommt zur Vorstellung wegen eines großen Uterus myomatosus mit Unterbauchbeschwerden und Hypermenorrhöen. Vor 14 Jahren wurde eine laparoskopische Myomenukleation durchgeführt. Der aktuelle Hämoglobinwert beträgt 9,2 g/dl. Durch die sekundäre Anämie bedingt bestehen Symptome wie Leistungsabfall und Kopfschmerzen. Die Zervixzytologie zeigt einen unauffälligen Befund (Pap II). Palpatorisch findet sich ein großer Uterus myomatosus, der fast bis zum Nabel reicht, mit einem Fundusmyom von 8 cm und einem Hinterwandmyom von 6 cm im Durchmesser. Sonographisch lassen sich die zwei großen Myome (Fundusmyom von 9 cm und Hinterwandmyom von 6 cm) bestätigen.

Der Patientin wurde bereits mehrfach die abdominale Hysterektomie empfohlen. Die Patientin hat eine abgeschlossene

Familienplanung. Sie wünscht möglichst eine laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie und keine Laparotomie, sodass der Patientin insbesondere zur Anämiebehandlung, aber auch zur Myomvolumenreduktion eine 3-monatige Therapie mit Esmya® empfohlen wird. Die Patientin beginnt im Oktober 2012 mit der Therapie mit Esmya®. Nach 7 Tagen ist die Patientin blutungsfrei. Es treten keine Nebenwirkungen auf. Die Esmya®-Therapie wird bis Anfang Januar 2013 durchgeführt. Bei der Sonographiekontrolle zeigt sich nach 3 Monaten eine Volumenreduktion beider Myome um 70 bzw. 58 %. Das Fundusmyom ist noch ca. 6 cm groß, das Hinterwandmyom 4,5 cm. Die doppelte Endometriumdicke beträgt 23 mm. Der Hämoglobinwert liegt bei 13,7 g/dl.

Im Februar 2013 wird die Operation durchgeführt, die bei dem jetzt Größenreduzierten Uterus als laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie ohne Adnexe geplant wird. Hysteroskopisch zeigt sich der typische Befund eines PAEC-Endometriums (Ulipristal-bedingte benigne Endometriumveränderung). Die Sondenlänge beträgt 12,0 cm. Die laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie wird problemlos durchgeführt (Abb. 1, 2). Es treten keine intra- und postoperativen Komplikationen auf. Die Patientin wird am 3. postoperativen Tag mit einem Hb-Wert von 11,7 g/dl entlassen. Die histologische Untersuchung ergibt einen 710 g schweren Uterus mit multiplen, bis 8 cm großen Myomanteilen. Die Endometriumhistologie zeigt ein typisches PAEC-Endometrium. Die Patientin wird bei Wohlbefinden entlassen und ist seitdem beschwerdefrei.

■ Diskussion

Die vorliegende Kasuistik zeigt, dass der Vorteil von Esmya® in der Behandlung der sekundären Anämie besteht, sodass ein guter präoperativer Ausgangszustand für eine Operation er-

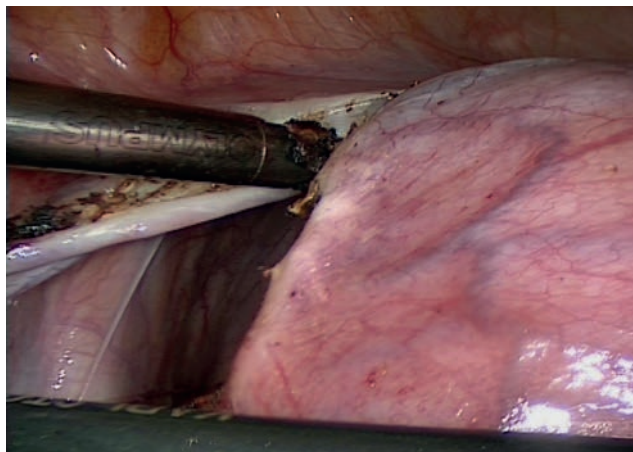


Abbildung 1: LASH (710 g) beim Uterus myomatosus.



Abbildung 2: Endsitus nach LASH.

reicht wurde. Des Weiteren wurde durch die Volumenreduktion der Myome die Wahrscheinlichkeit einer laparoskopischen Hysterektomie erhöht, was in diesem Fall auch dringender Wunsch der Patientin war. Intra- und postoperative Risiken der Operation wurden somit vermindert. Die Therapie mit Esmya® wurde von der Patientin gut vertragen. Die Veränderungen am Endometrium – das so genannte PAEC-Endometrium, eine für die Substanzgruppe der Progesteronrezeptormodulatoren typische Endometriumveränderung – wurden histologisch diagnostiziert. Diese bedarf zunächst keiner spezifischen Therapie. Wird hier allerdings auf eine Operation verzichtet oder diese verschoben, sollte spätestens zwei Monate nach Beendigung der Esmya®-Therapie sonographisch kontrolliert werden, ob sich der Befund am Endometrium zurückgebildet hat. Sollte ein auffälliger Endometriumbefund persistieren, wäre hier in jedem Fall eine histologische Abklärung einzufordern.

Die Volumenreduktion des Uterus stellt nur eine relative Indikation für den Esmya®-Einsatz vor einer Hysterektomie dar. Da jedoch bei diesen Patientinnen sehr häufig eine sekundäre Anämie vorliegt, bietet die Behandlung mit Esmya® den Vorteil der Korrektur der Anämie. Da bei einem großen Uterus – egal bei welcher Operationsmethode – mit einem höheren intraoperativen Blutverlust zu rechnen ist, sollte möglichst bei optimalen Ausgangsbedingungen (normaler Hb-Wert) operiert werden. Der relativ schnelle Blutungsstopp und damit die Verbesserung des Hämoglobinwertes funktioniert nahezu in allen Fällen. In mehr als 80 % der Fälle ist auch eine Volumenreduktion der Myome zu erreichen, was insbesondere bei mul-

tiplen und großen Myomen ein weiterer wichtiger Vorteil sein kann, da somit die Wahrscheinlichkeit eines minimalinvasiven Vorgehens, sei es einer laparoskopischen (totalen oder supravaginalen) oder auch einer vaginalen Hysterektomie (ggf. mit Morcellation), erhöht wird.

■ Zusammenfassung

Eine präoperative Esmya®-Therapie führt durch den schnellen Blutungsstopp zu einer Behandlung der sekundären Anämie, sodass bessere präoperative Ausgangsbedingungen erreicht werden. Da meist auch zusätzlich eine Myomvolumenreduktion erfolgt, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit eines minimalinvasiven Vorgehens (laparoskopisch oder vaginal). Bei einem großen Uterus myomatosus mit sekundären Anämien ist deshalb eine Esmya®-Therapie sinnvoll, so wie es auch in den aktuellen Hysterektomieleitlinien der deutschsprachigen Länder empfohlen wird. Dadurch ist mit einer noch weiteren Reduktion der an sich schon niedrigen Rate von abdominalen Hysterektomien beim Uterus myomatosus in den deutschsprachigen Ländern zu rechnen.

Korrespondenzadresse:

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

Impressum

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

Herausgeber und Chefredakteur:

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

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

Grundlegende Richtung: Gynäkologische Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung. Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

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

der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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

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

Aktuelles: Die neue Ära der Hormonersatztherapie

H. Leitner

Die HRT ist die wirksamste Methode zur Behandlung Estrogenmangel-bedingter Beschwerden im Klimakterium. Neue Daten zeigen, dass der Nutzen der HRT bei strenger Indikationsstellung und Berücksichtigung individueller Faktoren deren Risiken überwiegt. Um Nebenwirkungen und Risiken gering zu halten, sollte möglichst niedrig dosiert und über den kürzest möglichen Therapiezeitraum behandelt werden. Nicht zuletzt spielen Wirk- und Sicherheitsprofile der einzelnen Substanzen eine entscheidende Rolle für die individuelle Therapiewahl.

Klimakterische Beschwerden wie vasomotorische Symptome, vaginale Atrophie, Schlafstörungen, Depressionen oder Verlust an Muskelmasse betreffen bis zu 80 % der Frauen in der Menopause, wobei bei rund 20 % der Betroffenen die Symptome schwer sind [1]. Die Hormonersatztherapie (HRT) stellt nach wie vor den Goldstandard in der Behandlung moderater bis mittelschwerer klimakterischer Symptome dar und sollte, so keine Kontraindikationen vorliegen, als Therapie der Wahl eingesetzt werden [2].

Seit der Veröffentlichung der Daten der Women's Health Initiative Study (WHI-Studie), in der die HRT u. a. für die Zunahme von Brustkrebs verantwortlich gemacht wurde [3], kam es zu einem drastischen Rückgang der Verordnungen. Bereits zum Zeitpunkt des Erscheinens wurde die WHI-Studie kritisch beurteilt, vor allem wegen des Alters und bestehender Erkrankungen und Kontraindikationen der eingeschlossenen Frauen. Rund 70 % waren zu Beginn der HRT über 60 Jahre.

In den vergangenen Jahren haben internationale Fachgesellschaften und Expertengremien die HRT einer differenzierten Bewertung unterzogen und neue Leitlinien publiziert [2]. Demnach überwiegt bei früher Hormonsubstitution – vor dem 60. Lebensjahr – und differenzierter Indikationsstellung der Nutzen die Risiken. Die HRT sollte dabei Teil einer Gesamtstrategie sein, die darüber hinaus Lebensstilmassnahmen wie Ernährung, Fitnesstraining oder Raucherentwöhnung enthält.

■ Die Hormone

Estrogene

Estrogene sind die wichtigsten weiblichen Sexualhormone, die an der Steuerung des Zyklus beteiligt sind und in der Schwangerschaft eine wichtige Rolle spielen. Estrogene wirken physiologisch auf die Knochen in Form eines Epiphysenschlusses und Hemmung der osteoklastären Knochenresorption, haben auch eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem und darüber hinaus kardioprotektive Eigenschaften. Sie haben eine bedeutende Rolle für die Lebensqualität und den gesamten Gesundheitszustand der Frau, wie für den Stoffwechsel und das Herz-Kreislaufsystem.

Die Konzentration der Estrogene ändert sich erheblich im Verlauf des weiblichen Zyklus. Postmenopausal fällt die Estrogensynthese im weiblichen Körper stark ab.

Die reine Estrogen-Ersatztherapie ist bei Frauen nach Hysterektomie oder für vaginale Applikation indiziert. Dazu steht eine Reihe verschiedener Estrogene zur Verfügung. Zumeist werden in der HRT natürliche Estrogene wie 17 β -Estradiol, Estriol und Estron verwendet. Weiteres werden die konjugierten Estrogene bei der Therapie des klimakterischen Syndroms eingesetzt. Konjugierte Estrogene sind Mischungen von wasserlöslichen Natriumsalzen der Sulfate verschiedener Estrogene, die aus dem Harn trächtiger Stuten extrahiert werden und 10 oder mehr verschiedene Estrogene enthalten.

Die Dosis und die Dauer der Behandlung sollten individuell entsprechend den Therapiezielen und den Sicherheitsaspekten gestaltet werden, wobei niedrigen und sehr niedrigen Dosierungen von systemischen Estrogenen der Vorzug zu geben ist [2], da diese Dosierungen gegenüber Standarddosierungen ein vorteilhafteres Sicherheitsprofil aufweisen [4].

Topische (vaginale) Formulierungen von Estrogenen sind bei urogenitaler Atrophie zu bevorzugen, da es bei diesen Applikationsformen zu keiner relevanten systemischen Aufnahme von Estrogen kommt, weshalb auch keine Kombination mit einem systemischen Gestagen erforderlich ist [2].

Bei der Entscheidung zwischen oraler und transdermaler Gabe sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Ein Vorteil der oralen Gabe liegt darin, dass Estradiol in dieser Applikationsform zu einem deutlichen Anstieg des Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG) und damit zu einer Verminderung des freien Testosterons führt. Durch die Kombination mit einem antiandrogenen Gestagen können zusätzliche antiandrogene Effekte zum Tragen kommen. Auch der Lipidstoffwechsel wird durch eine orale Therapie günstig beeinflusst [5]. Frauen mit Thromboseneigung, Adipositas oder Diabetes sowie starke Raucherinnen sollten hingegen eine transdermale Therapie erhalten, da diese Applikationsform das thromboembolische Risiko nicht oder nur geringfügig beeinflusst. Kontraindikationen für eine transdermale Applikation sind Hauterkrankungen und Allergie gegen den Klebstoff. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die transdermale Therapie eine erheblich schlechtere Compliance aufweist als die orale [6].

Gestagene

Gestagene weisen ein Wirkspektrum auf, das weit über die bekannten Effekte in der HRT oder der Behandlung der Infertilität hinaus geht. So ist das körpereigene Progesteron in der Pubertät und fertilen Lebensphase der Frau ein relevanter Faktor zum Erhalt der Knochengesundheit. Es hat neuroprotektive Wirkung, trägt zu einer normalen Gehirnentwicklung bei, schützt vor manchen Arten von Karzinomen und fördert die kardiovaskuläre Gesundheit [7].

Tabelle 1: Wirkspektrum ausgewählter Gestagene. Mod. nach [9].

Gestagen	a-est	est	and	a-and	glu	a-min
Progesteron	+	–	–	(+)	+	+
Chlormadinacetat	+	–	–	+	+	–
Cyproteronacetat	+	–	–	+	+	–
Medroxyprogesteronacetat	+	–	(+)	–	+	–
Medrogeston	+	–	–	–	?	–
Dydrogesteron	+	–	–	–	?	(+)
Norethisteron	+	+	+	–	–	–
Levonogestrel	+	–	+	–	–	–
Gestoden	+	–	+	–	(+)	+
Etonogestrel (3-keto-desogestrel)	+	–	+	–	(+)	–
Norgestimat	+	–	+	–	?	?
Dienogest	+	–	–	+	–	–
Tibolon-Metabolite	+	+	++	–	–	–
Drospirenon	+	–	–	+	–	+
Trimegeston	+	–	–	(+)	–	(+)
Promegeston	+	–	–	–	+	–
Nomegestrolacetat	+	–	–	+	–	–
Nestoron	+	–	–	–	–	–

a-est: antiestrogen; est: estrogen; and: androgen; a-and: antiandrogen; glu: glukokortikoid; a-min: antimineralokortikoide Aktivität; ++: stark wirksam; +: wirksam; (+): schwach wirksam; –: nicht wirksam; ?: unbekannt

Gestagene werden in der HRT in erster Linie eingesetzt, um das Endometrium vor einer Estrogen-induzierten Hyperplasie und Krebs zu schützen. Das bedeutet, dass alle Frauen mit einer Estrogen-HRT auch ein Gestagen erhalten sollten [2].

Gestagene lassen sich in drei Gruppen – Progesteron-Derivate, Nortestosteron-Derivate und Spironolacton-Derivate – unterteilen, die sich wesentlich in ihren Partialwirkungen unterscheiden und damit differenzierten Einsatz ermöglichen (Tab. 1) [8].

Um eine individuelle Therapie zu erstellen, sind Grundkenntnisse der verschiedenen Gestagene und ihrer Partialwirkungen obligat.

Bei der Auswahl des individuell am besten geeigneten Gestagens sollten die unterschiedlichen Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem, Lipid- und Glukosestoffwechsel, Wasserhaushalt, Brustgewebe sowie die Psyche berücksichtigt werden. Neutrale Gestagene sind insofern zu bevorzugen, als dass Partialwirkungen meist unerwünscht sind. Dydrogesteron ist ein Retroprogesteron, das in seinem pharmakologischen Profil dem körpereigenen Progesteron sehr stark ähnelt. Es ist hoch selektiv für den Progesteronrezeptor, besitzt aber im Gegensatz zu anderen Gestagenen keine estrogene, androgene und glukokortikoide Partialwirkungen.

Dydrogesteron wird von der Internationalen Menopausegesellschaft (IMS) und der europäischen Gesellschaft für Menopause und Andropause (EMAS) als bevorzugtes Gestagen empfohlen.

■ Indikationen und Kontraindikationen zur HRT [2]

Laut internationalen Konsensus-Statements und Guidelines ist eine HRT indiziert bei:

- Frauen mit frühzeitiger Menopause

- Frauen mit signifikanten vasomotorischen Symptomen
- Frauen mit symptomatischer urogenitaler Atrophie
- Frauen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, wenn sie Symptome der Menopause sowie ein überdurchschnittliches Osteoporose-Risiko aufweisen

Kontraindiziert ist die HRT bei:

- Unklaren abnormalen vaginalen Blutungen
- Venöser Thromboembolie
- Aktiver oder rezenter Angina pectoris oder Myokardinfarkt
- Verdacht auf ein Mammakarzinom
- Endometriales Karzinom oder Estrogen-abhängigem Karzinom
- Aktiver Lebererkrankung
- Unkontrollierter Hypertonie

Übereinstimmung besteht auch dahingehend, dass die HRT nicht als primäre Strategie zur Prävention von koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Osteoporose empfohlen werden soll.

Klimakterische Beschwerden

Systematische Reviews und Metaanalysen haben gezeigt, dass die systemische HRT die effektivste Therapie der meisten menopausalen Symptome inklusive Wallungen, Schwitzen und Gelenkschmerzen ist [10]. Im Vergleich zu Placebo kann durch die HRT die Häufigkeit dieser Symptome um 75 % und deren Schwere um 87 % reduziert werden [11].

Osteoporose

In randomisierten, kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass HRT auch bei niedrigen Dosierungen vor Verlust an Knochenmasse schützt und das Frakturrisiko senkt [12]. In den WHI-Studien konnten durch die HRT etwa 50 Frakturen pro 10.000 Personen-Jahren verhindert werden [13, 14].

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Eine europäische Langzeit-Studie über 10 Jahre hat ergeben, dass eine früh nach Einsetzen der Menopause begonnene Estrogen-basierte HRT das Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für

Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt reduziert, ohne das Risiko für Krebs, venöse Thromboembolien und Schlaganfall zu erhöhen [15]. Dieser kardioprotektive Effekt der Estrogen-basierten HRT konnte auch in einer rezent publizierten Arbeit bestätigt werden, wonach die HRT mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität sowie von Todesfällen aufgrund von Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert ist [16]. Dabei weisen Daten darauf hin, dass natürliche Estrogene im Vergleich zu konjugierten Estrogenen ein günstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen [17]. Es besteht Evidenz dafür, dass eine Estrogen-Therapie, wenn sie während der Menopause begonnen wird, einen kardioprotektiven Effekt hat, da perimenopausal ein „Window of Opportunity“ zu existieren scheint [2]. Daten zur kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie zeugen ebenfalls von einer – wenn auch nicht ganz so stark ausgeprägten – kardioprotektiven Wirkung, wobei diese von der Art des Gestagens abhängig ist. So verstärkt etwa Dydrogesteron die endotheliale NO-Synthese und beeinträchtigt im Gegensatz zu anderen Gestagenen nicht die Wirkung von Estrogen auf den Vasotonus [18].

Diabetes mellitus

Es gibt deutliche Hinweise, dass eine HRT die Inzidenz von Diabetes Typ 2 senkt. In der WHI-Studie sank die Inzidenz unter kombinierter Estrogen-Gestagen-Therapie um 21 %, unter alleiniger Estrogen-Therapie um 11 % [19, 20]. Eine signifikante Risikoreduktion wurde auch in einer anderen grossen Studie beobachtet [21].

Kognition und Demenz

Die Auswirkungen einer HRT auf Kognition und Demenz werden kontroversiell diskutiert. Einerseits bestehen Hinweise auf neuroprotektive Effekte der HRT [22, 23], andererseits war in klinischen Studien die Häufigkeit von Demenz bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie erhalten hatten, geringfügig erhöht [11]. Erklärung dieser Diskrepanzen könnte einerseits die Hypothese eines „Window of Opportunity“ sein, wonach jüngeres Alter und ein frühzeitiger Beginn der HRT sich günstiger auf die kognitive Entwicklung auswirken [8].

Es besteht eine Reihe von Hinweisen darauf, dass körpereigenes Progesteron günstige Effekte auf das Gehirn hat. So konnte gezeigt werden, dass Progesteron die Myelin-Produktion in den Schwann'schen Zellen verstärkt [24] oder zerebrale Schwellungen und Ischämie-induzierte Zellschädigung mindert [25].

Mammakarzinom

Die Assoziation von HRT und dem gehäuften Auftreten von Brustkrebs wird nach wie vor kontroversiell diskutiert. Grundsätzlich scheint das Risiko, unter HRT an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei einer Inzidenz von < 1,0 pro 1000 Frauen pro Jahr unter HRT gering [2]. Der Einfluss einer HRT auf das Mammakarzinom-Risiko ist von verschiedenen Faktoren abhängig. So steigt das Brustkrebsrisiko bei unter- oder normalgewichtigen Frauen mit dichtem Brustgewebe am meisten [26]. Aber auch die verwendeten Substanzen scheinen eine Rolle zu spielen. So deutet eine europäische Beobachtungsstudie darauf hin, dass mikronisiertes Progesteron oder Dydrogesteron kombiniert mit Estradiol ein günstigeres

Risikoprofil hinsichtlich einer Brustkrebsentwicklung haben als synthetische Gestagene [2]. In Bezug auf das Brustkrebsrisiko scheinen auch keine Unterschiede zwischen transdermaler Applikation und oraler Einnahme zu bestehen [2].

Endometriumkarzinom

Die Therapie mit Estrogen alleine führt bei nicht hysterektomierten Frauen zu einer Erhöhung des Risikos für ein Endometriumkarzinom. Bei kontinuierlicher kombinierter Estrogen-Gestagen-Therapie ist die Inzidenz des Endometriumkarzinoms nicht erhöht. Bei zyklischer oder sequenzieller kombinierter Estrogen-Gestagen-Therapie sollte das Gestagen 10–14 Tage pro Monat zugeführt werden [27].

Fazit

Bei der HRT handelt es sich um keine Standard-Therapie für Standard-Frauen. Nutzen und Risiko der HRT sind sehr stark von individuellen Faktoren abhängig, sodass entsprechend der Indikation und dem Risikoprofil die optimale Therapie für jede Frau gewählt werden muss.

Die Sicherheit der HRT hängt in hohem Masse vom Alter der Frau ab. Gesunden Frauen, die jünger als 60 Jahre alt sind, sollte, wenn die Indikation für eine HRT gegeben ist, diese nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken verwehrt werden [2]. Neue Daten haben gezeigt, dass die HRT bei klarer Indikationsstellung einen potenziellen Nutzen hat, und dabei, wenn sie frühzeitig in der Menopause begonnen und für eine individualisierte Dauer durchgeführt wird, nur mit geringen Risiken assoziiert ist. Eine HRT sollte stets solange die Beschwerden andauern mit der individuell niedrigst möglichen Dosierung (derzeit verfügbare, orale niedrigste Dosierung 0,5 mg Estradiol/2,5 mg Dydrogesteron*) durchgeführt werden.

Die WHI-Studie und andere Studien legen die Vermutung nahe, dass die Gestagen-Komponente der HRT für die Erhöhung des Brustkrebsrisikos von grösserer Bedeutung ist, als der Estrogen-Anteil. Dabei scheinen jedoch Unterschiede zwischen den verschiedenen Gestagenen zu bestehen. So zeigen Daten aus mehreren Studien etwa, dass sich Dydrogesteron im Gegensatz zu synthetischen Gestagenen neutral verhält, also mit keiner Risikoerhöhung einhergeht [28]. Dydrogesteron wird folglich von IMS und EMAS als bevorzugtes Gestagen empfohlen. Zunehmende Evidenz besteht auch dafür, dass ein therapeutisches Fenster für Langzeit-kardio- und neuroprotektive Effekte der HRT bestehen.

Literatur:

1. Hickey M, Elliott J, Davison SL, et al. Hormone replacement therapy. *BMJ* 2012; 344: e763.
2. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–4.
3. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
4. Van Schoor J. Hormone replacement therapy in 2011. *S Afr Pharm J* 2011; 78: 28–30.
5. Wiegatz I, Kuhl H. Praxis der Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. *Gynäkologische Endokrinologie* 2007; 5: 141–9.
6. Ettinger B, Pressman A, Bradley C. Comparison of continuation of postmenopausal hormone

*) Enthalten in Femoston® conti 0,5/2,5

- mone replacement therapy: transdermal versus oral estrogen. *Menopause* 1998; 5: 152–6.
7. Boomsma D, Paoletti J. A review of current research on the effects of progesterone. *Int J Pharmaceutical Compounding* 2002; 6: 245–9.
 8. Göretzlechner G, Lauritzen C, Römer T, et al. *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*. 6. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin-Boston, 2012; 45, 335–68.
 9. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl 1): 3–63.
 10. Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 216–27.
 11. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD002978.
 12. Nelson HD, Walker M, Zakher B, et al. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012; 157: 104–13.
 13. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–38.
 14. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
 15. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
 16. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015; 22: 976–83.
 17. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 25–31.
 18. Schindler AE. Progestogen effects on various organs and their functions. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 (Suppl 1): 1.
 19. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49: 459–68.
 20. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175–87.
 21. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al.; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1–9.
 22. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Endogenous and exogenous estrogen, cognitive function, and dementia in postmenopausal women: evidence from epidemiologic studies and clinical trials. *Semin Reprod Med* 2009; 27: 275–82.
 23. Hogervorst E, Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analysis of treatment trials. *Maturitas* 2010; 66: 56–71.
 24. Baulieu EE, Schumacher M. Neurosteroids, with special reference to the effect of progesterone on myelination in peripheral nerves. *Mult Scler* 1997; 3: 105–12.
 25. Wright DW, Bauer ME, Hoffman SW, et al. Serum progesterone levels correlate with decreased cerebral edema after traumatic brain injury in male rats. *J Neurotrauma* 2001; 18: 901–9.
 26. Hou N, Hong S, Wang W, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1365–72.
 27. Lattich C, Schüller S, Ortmann O. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause und Malignomrisiko. *Gynäkologe* 2013; 46: 155–9.
 28. Österreichische Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie. Österreichisches Consensus Papier 2011.

Fachkurzinformation untenstehend

Korrespondenzadresse:

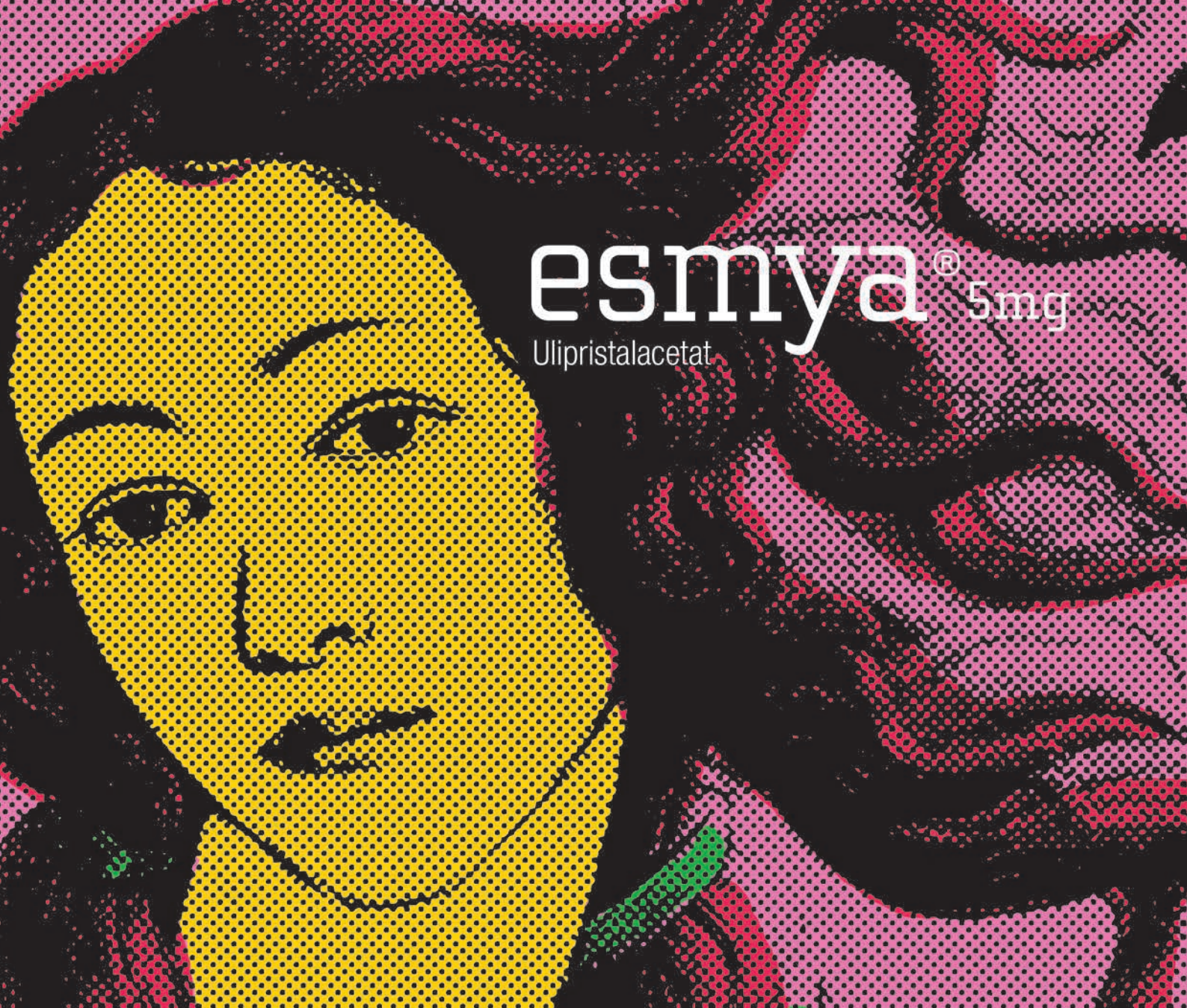
Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

151110_GYNENDO_042015-D

Entgeltliche Einschaltung

Kurzfassung Fachinformation Femoston® conti 0.5/2.5, Filmtabletten Z: Femoston® conti 0.5/2.5: 0.5 mg 17β-Östradiol/2.5 mg Dydrogesteron. **I/A:** Kontinuierlich kombiniertes Hormonersatzpräparat für Frauen mit intaktem Uterus. Hormonersatztherapie zur Behandlung von Symptomen eines Östrogenmangels (wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen) infolge natürlicher oder chirurgisch bedingter Menopause. Die Wirksamkeit gegenüber anderen klimakterischen Beschwerden wie Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tachykardie oder Urogenitalsymptomen (z. B. Trockenheit der Vagina) wurde nicht untersucht. **D/A:** Es soll immer die niedrigste wirksame Dosierung angewendet und so kurz wie möglich behandelt werden. Die Hormonsubstitution sollte nur fortgesetzt werden, solange der Nutzen das Risiko für die einzelne Patientin überwiegt. Die Patientin soll 1 Filmtablette täglich in der auf dem Blister bezeichneten Reihenfolge einnehmen. Die Medikation muss ohne Unterbrechung fortgesetzt werden; d.h. wenn die erste Packung Femoston® conti 0,5/2,5 zu Ende ist, muss am darauffolgenden Tag mit einer neuen Packung begonnen werden. Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten. Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren besitzt Femoston® conti 0.5/2.5 keine Indikation. **KI:** Bekanntes, früheres oder vermutetes Mammakarzinom; bekannte oder vermutete Sexualhormonabhängige maligne Tumore (z.B. Endometriuskarzinom); unbehandelte Endometriumhyperplasie; Genitalblutung unbekannter Genese; Lebertumoren (auch in der Anamnese); schwere Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung (z. B. akute hepatische Porphyrie, Dubin-Johnson- oder Rotor-Syndrom, Cholestase); vorausgegangene oder bestehende arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, cerebrovaskulärer Insult); vorliegen von Risikofaktoren für die Entstehung arterieller oder venöser Thromboembolien wie bekannte Thrombophilien (z. B. Protein-C-, Protein-S oder Antithrombin-Mangel) (siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»); schwere Hypertriglyceridämie; bekannte oder vermutete Schwangerschaft, Stillzeit; bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **W/V:** Jeder Hormonersatztherapie sollten eine Untersuchung des klinischen Allgemeinzustandes und eine gründliche gynäkologische Untersuchung vorangehen, die mindestens jährlich zu wiederholen sind. Die Eigen- und Familienanamnese sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Das Nutzen-Risikoverhältnis muss vor jeder Therapie und für jede Patientin individuell sorgfältig abgewogen werden. Es sollte immer die niedrigste wirksame Dosis und die kürzestmögliche Behandlungsdauer gewählt werden. **IA:** Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Orale Östrogene können die Wirkung von Antikoagulantien und Antidiabetika beeinflussen. **UW:** Sehr häufig: Kopfschmerzen (24.4%), Bauchschmerzen (18%), Rückenschmerzen (10.3%), Schmerzen/Empfindlichkeit der Brüste (14.8%). Häufig: vaginale Candidiasis, allergische Hautreaktionen, Gewichtszunahme, Nervosität, Depression, Migräne, Schwindel, Blähungen, Nausea, Erbrechen, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Fluor vaginalis, Unterleibschmerzen, Menstruationsstörungen (wie Menorrhagie, Metrorrhagie, Oligo- und Amenorrhoe unregelmässige Menstruation und postmenopausale Schmierblutungen), Asthenie. **P:** 28 Filmtabletten. Liste B; kassenzulässig. Ausführliche Informationen, insbesondere zu Dosierung/Anwendung, Kontraindikationen, Warnhinweisen/Vorsichtsmassnahmen, Interaktionen, Schwangerschaft/Stillzeit und unerwünschten Wirkungen, siehe Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. **Zulassungsinhaber:** BGP Products GmbH, Neuhofstrasse 23, 6341 Baar, Tel. 041 768 48 48



esmya® 5mg
Ulipristalacetat

Die innovative Myomtherapie

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

esmya®

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

Referenzen

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

