

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Kongressbericht: Neues und praktisch Relevantes der Gynäkologischen Endokrinologie

von Wolff M, Stute P

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2014; 8 (1)

(Ausgabe für Österreich), 30-33

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2014; 8 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 30-33

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ07Z037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

Kongressbericht: Update Myomtherapie*

F. Fischl

Referenten

- Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, Medizinische Universität Wien: „Extragenitale Funktion des Uterus“
- OA Dr. Gerald Fischerlehner, MBA, Frauen- und Kinderklinik Linz: „Myom versus Sarkom – Ist eine präoperative Unterscheidung möglich?“
- Prim. Priv.-Doz. Dr. Stefan Rimbach, Abt. f. Gyn. und Geburtshilfe, LKH Feldkirch: „Innovatives Therapiemanagement bei symptomatischem Uterus myomatosus“

Prof. Huber zeigte in seinem Einleitungsvortrag anhand von internationalen Studien die Vielfalt der extragenitalen Funktionen des Uterus auf. Dies betrifft unter anderem den Beckenboden, die Progenitorzellen, die Schilddrüse und die Immunabwehr. In zahlreichen Studien, aber auch in Metaanalysen konnte belegt werden, dass die Hysterektomie bei gutartigen Uteruserkrankungen für Frauen in jedem Lebensalter, also sowohl vor als auch nach der Menopause, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Stressinkontinenz mit sich bringt. Daraus resultiert zunehmend die Forderung, dass dieses Risiko von den Operateuren vor der Operation angesprochen werden soll.

Ebenso zeigte Kollege Huber anhand von anderen Studien, dass es durch die Hysterektomie nachweislich zu einem verminderten „blood flow“ in den Gefäßen der Ovarien kommt, was mitverantwortlich für eine verminderte Produktion der ovariellen Steroidhormone, aber auch für eine verminderte Produktion von Inhibin B ist.

In einer weiteren von Kollegen Huber vorgestellten Studie konnte nachgewiesen werden, dass es bei Frauen, die eine Schilddrüsenhormontherapie bei einer subklinischen Hypothyreose und Gewichtsproblemen bekamen, zu einem anderen Schilddrüsenhormonmuster nach Hysterektomie kommt als bei unbehandelten hysterektomierten Frauen. In dieser Studie wurden in 2 Gruppen – mit L-Thyroxin-Therapie und ohne L-Thyroxin-Therapie (Placebo) nach Hysterektomie – verschiedene Reaktionsmuster der Schilddrüsenhormone untersucht. Es zeigten sich hier zum Teil deutliche Unterschiede im Reaktionsmuster der Schilddrüsenhormone T3 und fT4 nach der Hysterektomie in den beiden Gruppen. Andere Studien diskutieren auch ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkrebs in den ersten 2 Jahren nach einer Hysterektomie.

Diese beschriebenen extragenitalen Funktionen und noch einige mehr, die bei der Gewichtszunahme nach Hysterektomie oder bei der Bildung von Stamm-/Progenitorzellen im Endometrium eine Rolle spielen, zeigen eindrucksvoll, dass bei benignen Uteruserkrankungen die Hysterektomie nicht als primäre Therapie im Vordergrund stehen sollte, sondern andere

konservative Therapiemöglichkeiten bevorzugt werden sollten.

Dr. Fischerlehner setzte sich in seinem Vortrag „Myom versus Sarkom – Ist eine präoperative Unterscheidung möglich?“ mit der Pathogenese, Symptomatik, Epidemiologie, Inzidenz, Häufigkeit, dem Alter bei Auftreten sowie Diagnosemöglichkeiten von Myomen und Myosarkomen auseinander. Dabei zeigte er, inwieweit eine präoperative Unterscheidung durch verschiedene Untersuchungstechniken – sei es klinisch, laborchemisch oder bildgebend, z. B. mit Ultraschall oder MRT – überhaupt möglich ist. Letztendlich kommt er zum Schluss, dass keine der angeführten Untersuchungsmöglichkeiten die Differenzialdiagnose Sarkom sicher stellen kann.

Das Auftreten von Myomen ist ab etwa Mitte 30 relativ häufig, ebenso bestehen rassische Unterschiede. In der schwarzen Bevölkerung kommt es häufiger und früher zur Entwicklung von Myomen als im Vergleich zur weißen Population; das Verhältnis beträgt etwa 2(3):1. Das Auftreten von Uterussarkomen ist jedoch äußerst selten und es besteht keinerlei Zusammenhang diesbezüglich betreffend das Myomgrößenwachstum oder die Geschwindigkeit des Größenwachstums. Wie schon früher darauf hingewiesen, gibt es derzeit keine effizienten Untersuchungsmöglichkeiten, die eine Differenzierung zwischen Myom und Sarkom vor einer Operation ermöglichen. Ebenso sind Schnellschnittuntersuchungen nicht sehr zielführend, führen sie doch relativ häufig zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen. Somit ist diese Diagnose auch heute oft noch eine Zufallsdiagnose nach einer Operation durch die histologische Aufarbeitung des Präparates. Da das uterine Sarkom insgesamt sehr selten ist, sollte es nach Möglichkeit in einem gynäko-onkologischen Zentrum behandelt werden.

Doz. Rimbach brachte in seinem Update „Innovatives Therapiemanagement bei symptomatischem Uterus myomatosus“ einen ausführlichen Überblick über Epidemiologie, Symptomatik, Diagnostik und Therapie. Er ging ausführlich auf die Möglichkeiten der operativen Therapien sowie auf andere therapeutische Möglichkeiten ein. Er verglich die verschiedenen operativen Techniken bei organerhaltender Myomresektion, wie die operative Hysteroskopie zur Myomenukleation, die Laparoskopie, die (Mini-) Laparotomie, aber auch die suprazervikale Hysterektomie, die LASH-Technik (laparoskopische suprazervikale Hysterektomie), die totale Laparotomie sowie die vaginalen Operationstechniken und stellte die Vor- und Nachteile der einzelnen Techniken gegenüber. In weiterer Folge diskutierte er anhand von Studienergebnissen die Möglichkeiten interventioneller Therapien, wie die Embolisation oder den fokussierten Ultraschall.

Im Anschluss an diese Ausführungen kam er zu einer innovativen, derzeit die Operation ergänzenden medikamentösen Therapie. Er verglich diese mit verschiedenen älteren medikamentösen Therapien und ihren Indikationen und zeigte anhand von Studien die Vor- und Nachteile sowie auftretende Neben-

* Gedeon-Richter-Symposium im Rahmen des Gynäkologie Update Refresher am 29. November 2013

wirkungen auf. Dabei ging er ausführlich auf die Substanz Ulipristalacetat (Esmya®) ein und zeigte anhand von Studien den Wirkmechanismus, die Zulassung zur präoperativen Therapie von Myomen, die Verkleinerung derselben und das Auftreten einer induzierten Amenorrhö durch diese Substanz, wobei die Therapie derzeit noch auf maximal 2 präoperative Therapiezyklen von jeweils 3 Monaten, unterbrochen von einer 2-monatigen behandlungsfreien Zeit, beschränkt ist.

Therapeutisch kommt es durch die auftretende Amenorrhö zur Normalisierung des Hb-Wertes. Ulipristalacetat (Esmya®) führt zu einer schnellen, effektiven Blutungskontrolle (> 90 % in 1 Woche, 75 % Amenorrhö) und zu einer für 6 Monate anhaltenden Myomgrößenreduktion. Es zeichnet sich durch gute Verträglichkeit aus (kein Östrogenentzug, Wiedereinsetzen der Menstruation und Ovulation meist 1 Monat nach Therapieende).

In den PEARL-Studien konnte die Überlegenheit gegenüber Placebo und die Nichtunterlegenheit gegenüber dem Goldstandard GnRHa gezeigt werden. Esmya® ist derzeit die einzige zugelassene orale medikamentöse Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus in einer Dosierung von 5 mg/Tag, verabreicht in maximal 2 Behandlungszyklen über jeweils 3 Monate präoperativ (SmPC, Stand Jänner 2014).

Die Indikationen für eine medikamentöse Therapie mit Ulipristalacetat (Esmya®) werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Abschließend stellte Kollege Rimbach noch forensische Aspekte, im Sinne von „Was bei der medikamentösen Therapie mit Ulipristalacetat (Esmya®) zu beachten ist“, zur Diskussion. Bei geplanter Operation: die Aufklärung über die Möglichkeit

Tabelle 1: Indikationen für eine Therapie mit Ulipristalacetat (Esmya®)

Anämie	Präop. Korrektur (Symptomatik > Metrik!)
Operative HSK	Typ-II- (sehr großes Typ-I-) Myom
Myomresektion	Evtl. multiple oder ungünstig lokalisierte Myome bei Kinderwunsch
LSK – Myomenukleation	Evtl. sehr große Myome (Vermeidung Laparotomie) Evtl. ungünstig lokalisierte Myome bei Kinderwunsch (Vermeidung Laparotomie)
LSK – Hysterektomie	Evtl. sehr großer Uterus (Vermeidung Laparotomie)

einer medizinischen Vorbehandlung mit deren Vor- und Nachteilen. Bei Verdacht der Differenzialdiagnose Sarkom, wenn dies auch äußerst selten ist: die Aufklärung über das Erfordernis einer Kontrazeption während der Therapiedauer (Barriere Methoden). Bei auffälligem Endometrium oder Blutungsstörungen vor der Therapie sollte eine histologische Abklärung nach üblichen Kriterien erfolgen. Bei auffälligem Endometrium, das länger als 3 Monate nach Beendigung der UPA-Therapie besteht, sollte ebenso eine histologische Abklärung erfolgen. Möglicher Ausblick in die nähere Zukunft: die alleinige medikamentöse Therapie mit Ulipristalacetat (Esmya®) nach entsprechender Zulassungserweiterung. Hier könnte eine Therapie über mehrere Zyklen als kausale Therapie ohne nachfolgende Operation, vor allem kurz vor der Menopause, in Betracht gezogen werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
A-1180 Wien, Weimarerstraße 5/16
E-Mail: franz@fischl.cc



Kongressbericht: Neues und praktisch Relevantes der Gynäkologischen Endokrinologie*

M. von Wolff, P. Stute

Am 5. September 2013 fand zum zweiten Mal in der Schweiz eine Fortbildung zum Themenbereich der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin statt, bei der die Kongress-Highlights des letzten Jahres kondensiert und Neues sowie Praxisrelevantes von M. von Wolff und P. Stute vorgestellt wurde. Wie schon im ersten Jahr lag der Schwerpunkt auf Themen der Gynäkologischen Endokrinologie. Da 2013 bereits 150 Teilnehmer gezählt wurden und 99 % der Teilnehmer gemäß der Evaluation die Veranstaltung wieder besuchen würden, ist eine Fortführung der Fortbildungsreihe am 11. September 2014 in Olten in Vorbereitung. Alle Beiträge können inzwischen auf der Website www.weltkongresse.ch abgerufen werden.

Im Folgenden werden einige der 9 referierten Kongress-Highlights zum Themenbereich der Gynäkologischen Endokrinologie kurz dargestellt.

■ Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Chronopharmakologie und -biologie: Bisher wenig beachtet, aber klinisch relevant

Der Stoffwechsel der Organe muss sich an ständig wechselnde Umwelteinflüsse anpassen. Viele Organe sind tagsüber aktiver, andere nachts. Dies wird ermöglicht durch zeitliche Taktgeber, die in fast allen Organen zu finden sind. Die Synchronisation mit den Umwelteinflüssen erfolgt durch molekulare Uhrwerke, die aus Proteinen bestehen, welche in regelmäßigen Abständen vermehrt und vermindert synthetisiert werden. Das gesamte System funktioniert wahrscheinlich wie ein Orchester. Die Musiker (Organe) haben einen eigenen Rhythmus, der vom Dirigenten (der hypothalamische Nucleus suprachiasmaticus, welcher vom Licht mit beeinflusst wird) über das vegetative Nervensystem und endokrin, z. B. über die Kortisolproduktion der Nebenniere, harmonisiert wird.

Die Chronobiologie hat eine klinische Relevanz, was sich in dem jungen Forschungsgebiet der Chronopharmakologie zeigt. Medikamente können sowohl chronobiologische Prozesse stören (z. B. Schlafmittel) als auch synchronisieren (z. B. Chronobiotics wie Melatonin etc.). Da Medikamente je nach

Aktivität eines Organs unterschiedlich aufgenommen und metabolisiert werden und somit ihre Wirkung chronobiologisch beeinflusst wird, sind Kenntnisse im Bereich der Chronobiologie und -pharmakologie wichtig, aber erst in Ansätzen vorhanden.

Ein klinisch praktisches Beispiel ist die Einnahme von Schilddrüsenhormonen, die üblicherweise morgens, mindestens 30 min vor dem Frühstück, erfolgen sollte, um die Aufnahme des Medikamentes zu maximieren. Chronopharmakologisch wäre aber wahrscheinlich eine abendliche Gabe sinnvoller, da nachts u. a. die Darmmotilität reduziert ist und somit die Aufnahme verbessert wird [1].

Fazit

Kenntnisse über die Chronobiologie und Chronopharmakologie sind klinisch relevant, aber bisher noch begrenzt vorhanden. Eine Veränderung des Tag-Nacht-Rhythmus kann zu Veränderungen in der Wirksamkeit von Medikamenten führen.

Die Initiierung der Ovulation scheint an die zirkadiane Ausschüttung von Kortisol gekoppelt zu sein

Es ist bisher unklar, wann im Laufe des Tages die Ovulation erfolgt. Da der Geschlechtsverkehr nicht erst nach der Ovulation erfolgen sollte, wird dieses nicht selten von Patientinnen erfragt.

Erwiesen ist, dass die Ovulation durch den Anstieg der Konzentration des Luteinisierenden Hormons (LH) initiiert wird. Der Anstieg des LH scheint an den Anstieg der Kortisolkonzentration gekoppelt zu sein. Bei Frauen mit einem Kortisolpeak in den frühen Morgenstunden steigt das LH-Hormon meist früher an als bei einem Kortisolpeak in den späteren Morgenstunden [2]. Grundsätzlich bedeutet dies, dass der Anstieg des LH-Hormons meistens in den frühen Morgenstunden beginnt. Der zeitliche Abstand vom Beginn des LH-Anstiegs bis zur Ovulation ist nicht sicher bekannt. Gemäß einer Studie der WHO aus den 1980er-Jahren [3] erfolgt die Ovulation in 90 % der Fälle zwischen 23,6 und 38,2 Stunden (Median 32,0 Stunden) nach dem Beginn des LH-Anstiegs. Allerdings sind diese Daten aufgrund des Studiendesigns nicht sehr genau. Werden diese Daten zugrunde gelegt, würde die Ovulation natürlicherweise meistens im Laufe des Tages und mit der größten Wahrscheinlichkeit im Laufe des Vormittags, nicht aber in der Nacht erfolgen.

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlages Rosenfluh Publikationen AG aus der Schweizer Zeitschrift für Gynäkologie 5/2013 bzw. 1/2014.

Fazit

Die Initiierung der Ovulation ist vermutlich an die zirkadiane Rhythmik der Kortisolsekretion gekoppelt. Die Ovulation erfolgt wahrscheinlich am häufigsten tagsüber. Eine klinische Konsequenz hinsichtlich des besten Zeitpunktes des Geschlechtsverkehrs kann jedoch nicht abgeleitet werden.

Eine Schilddrüsen substitution bei Kinderwunschpatientinnen sollte nicht nach dem Gießkannenprinzip erfolgen

Inzwischen wird häufig bei einem Kinderwunsch eine Schilddrüsen substitution durchgeführt. Der Grund hierfür sind Berichte, dass der obere TSH-Grenzwert, der (laborabhängig) bei ca. 4,0 mU/l liegt, bei einem Kinderwunsch und insbesondere bei einer Sterilität gesenkt werden sollte. Als Zielgröße werden 2,5 mU/l oder sogar 1,0 mU/l genannt. Woher stammen aber diese Grenzwerte?

In der Tat gibt es Studien, die eine erhöhte Prävalenz von latenten Hypothyreosen und von erhöhten Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen bei Sterilitätspatientinnen sowie eine geringere Schwangerschaftsrate bei Sterilitätstherapien aufzeigen. Auch konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung einer latenten Hypothyreose zu normalen Schwangerschafts- und Geburtenraten führt [4]. Aufgrund dieser und anderer Studien ist zweifelsohne eine Schilddrüsen substitution bei einer latenten Hypothyreose, d. h. bei TSH-Werten > ca. 4,0 mU/l und normalen freien T3- und T4-Konzentrationen, sinnvoll.

Aber gilt dies auch für TSH-Werte knapp unter dem oberen Grenzwert? Bei einer *In-vitro*-Fertilisation steigt der TSH-Wert etwas an. Dies ist besonders ausgeprägt bei einer Überstimulation und bei erhöhten Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen. Dieser Effekt hält mehrere Monate an [5]. Berücksichtigt man, dass der Bedarf an Schilddrüsenhormonen in der Schwangerschaft zusätzlich auch noch natürlicherweise ansteigt, ist eine klinisch relevante Schilddrüsen dysfunktion nach einer *In-vitro*-Fertilisation denkbar. Aufgrund dessen sollte der TSH-Wert vor einer IVF-Therapie unter 2,5 mU/l gesenkt [6] werden, insbesondere bei erhöhten Schilddrüsenautoantikörpern. Ohne eine IVF-Therapie ist die Datenlage jedoch weitgehend unklar, sodass in diesen Fällen dieser Grenzwert fraglich relevant ist. Liegt der TSH-Wert über 2,5 mU/l, aber nicht im Normbereich, so ist es eine Möglichkeit, zunächst den oft schwankenden TSH-Wert zu kontrollieren und nur bei persistierend erhöhten TSH-Werten zu substituieren. Wird eine Substitution eingeleitet, so sollte diese bis zur Geburt fortgeführt und dann wieder abgesetzt werden.

Fazit

Ein latente Hypothyreose (TSH > ca. 4,0 mU/l) sollte immer behandelt werden. Bei einem persistierenden TSH-Wert zwischen 2,5 und 4,5 mU/l ist bei einer IVF-Therapie mit einer Gonadotropin stimulation – insbesondere bei erhöhten Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen – eine Thyroxingabe, z. B. 50 µg/Tag, sinnvoll. Wird keine IVF-Therapie durchgeführt, ist der Nutzen einer Substitution sehr fraglich.

Die Schilddrüsenfunktion in der Peri- und Postmenopause

Im Rahmen des Alterungsprozesses der Hypothalamus-Hypophysen-Thyroidachse werden verschiedene Veränderungen beschrieben. So steigt z. B. TSH i.S., zumindest in Nicht-Jodmangelgebieten, leicht an, sodass häufiger die Diagnose einer subklinischen Hypothyreose gestellt wird. Möglicherweise gelten aber im höheren Alter andere Referenzwerte, so dass viele Patientinnen mit der Diagnose subklinische Hypothyreose übertherapiert wären [7]. Andererseits ist ein TSH i.S. > 10 mU/l häufiger mit kardiovaskulären Risiken verbunden [8]. Somit gilt als Therapieindikation bei subklinischer Hypothyreose weiterhin ein TSH > 10 mU/l; darunter bleibt es eine individuelle Entscheidung.

Bei Frauen mit therapierter (subklinischer) Hypothyreose steigt bei der Anwendung von oralen Östrogenen der T4-Bedarf. Somit sollte ab Östrogentherapie start alle 6 Wochen eine Kontrolle von TSH, fT4 und TBG i.S. erfolgen und ggf. die T4-Dosis angepasst werden [9].

Fazit

Die Höhe der Therapieschwelle bei einer subklinischen Hypothyreose ist umstritten. Frauen mit therapierter (subklinischer) Hypothyreose sollten bei Beginn einer oralen Östrogentherapie monitorisiert und die Thyroxindosis ggf. angepasst werden.

Vitamin-D-Supplementation

Calcitriol (1α -25[OH]₂-Vitamin D₃) ist die aktive Form von Vitamin D und u. a. für die Mineralisierung des Knochens zuständig. Zusammen mit Kalzium reduziert Vitamin D das Frakturrisiko, z. B. bei Heimbewohnern [10]. Als Maß für die gesamte Vitamin-D-Exposition des Körpers gilt aber Calcifediol (25[OH]Vitamin D₃).

Bei der Beurteilung des Frakturrisikos erfolgt oft keine Differenzierung zwischen Vitamin-D-Dosierung und tatsächlich erreichtem 25(OH)D₃ im Serum. Zudem gibt es kein einheitliches Messverfahren von Vitamin D. Eine einheitliche Definition des Vitamin-D-Mangels wird dadurch erschwert. Eine Möglichkeit ist die Unterteilung in mangelhafte (< 10 ng/ml = 25 nmol/l), ungenügende (10–30 ng/ml = 25–75 nmol/l) und adäquate (> 30 ng/ml = 75 nmol/l) Vitamin-D-Versorgung.

Die diätetischen Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften zur Vitamin-D- (Cholecalciferol-) Supplementation von Frauen sind verschieden und reichen von 600 IE/Tag (bis 70 Jahre) bis 800 IE/Tag (ab 70 Jahre; Institute of Medicine) bzw. betragen altersunabhängig 1500–2000 IE/Tag [11]. Die Vitamin-D-Supplementation bei postmenopausaler Osteoporose kann täglich (800 IE/Tag), wöchentlich (5600 IE/Woche) oder monatlich (24.000 IE/Monat) durchgeführt werden, sollte aber aufgrund eines ansonsten erhöhten Sturz- und Frakturrisikos nicht jährlich erfolgen. Dosierungen bis 2000 IE/Tag scheinen sicher zu sein. Eine (Verlaufs-) Kontrolle von 25(OH)D₃ i.S. (nach 3 Monaten) ist bei erhöhtem Risiko (Osteoporose, Malabsorption, Adipositas, Ältere mit Sturzanamnese, Medikamentenanwendung von z. B. Antikonvulsiva, Steroide, HAART) zu empfehlen.

Fazit

Auf eine adäquate Versorgung mit Vitamin D ist v. a. in Risikopopulationen zu achten.

■ North American Menopause Society (NAMS)

Das koronare „Window of opportunity“

Die sog. Timing-Hypothese besagt, dass bei einem HRT-Start < 60. Lebensjahr bzw. innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause ein günstiger Effekt auf das Herz zu erwarten ist.

In der randomisierten placebokontrollierten KEEPS-Studie wurden 727 symptomatische Frauen in der frühen Postmenopause und im Alter von 42–59 Jahren über 4 Jahre mit entweder transdermalemem Östradiol (50 µg/d), oralen konjugierten equinen Östrogenen (0,45 mg/d) oder Placebo behandelt. Die aktiven Behandlungsarme erhielten außerdem zyklisch mikronisiertes Progesteron (200 mg/d × 12 Tage/Monat).

Es zeigte sich ein grundsätzlich vorteilhafter Effekt der Östrogene auf bekannte KHK-Risikofaktoren. Die Carotis-Intima-media-Dicke (CIMT) und der Koronarkalk (CAC) wiesen jedoch bei Therapieende keinen Gruppenunterschied auf. In keinem Behandlungsarm kam es zu einem signifikanten Anstieg von schweren unerwünschten Ereignissen (venöse Thromboembolie, Apoplex, Herzinfarkt, Mammakarzinom, Mortalität).

Fazit

Die KEEPS-Studie konnte bisher die Timing-Hypothese nicht belegen. Eine 4-jährige HRT in der frühen Postmenopause ist nicht mit signifikanten Risiken verbunden.

Erfassen von kardiovaskulären Risiken bei asymptomatischen Frauen

Seit 1984 sterben in den USA mehr Frauen als Männer an kardiovaskulären Erkrankungen (CVD). In den USA wird als Screeningtool für asymptomatische Frauen der Framingham Risk Score empfohlen, der das 10-Jahres-Risiko für CVD aus den Parametern Alter, Cholesterin, Blutdruck, Diabetes mellitus und Nikotinabusus errechnet. Ein entsprechendes Tool in der Schweiz ist der AGLA-Risikoscore (www.agla.ch/risiko-berechnung/agla-risikorechner). Bei moderatem oder hohem errechnetem Risiko wird die Vorstellung beim Hausarzt oder Kardiologen empfohlen.

Die allgemeinen Empfehlungen der American Heart Association für Herzgesundheit umfassen: Lebensstilintervention (Bewegung, Ernährung, Nikotinverzicht), Gewichtskontrolle, ggf. Omega-3-Fettsäuren (EPA 1800 mg/Tag) und bei Bedarf die medikamentöse Blutdruck-, Lipid-, Glukosekontrolle. Eine HRT, Antioxidantien (Vitamin E, C, Betakarotin), Folsäure (Ausnahme: reproduktives Alter), Vitamin B₆, B₁₂ und ASS bei gesunden Frauen < 65 Jahre werden nicht empfohlen [12].

Neue medikamentöse Therapieansätze bei Adipositas

Es gibt eine Behandlungslücke zwischen Diät/Lifestyle-Modifikation (wenig effektiv für viele) und bariatrischer Chirurgie (zu riskant für viele).

Zu den neuen Pharmakotherapien bei Adipositas zählen seit 2012 in den USA Lorcaserin (Belviq™) und Phentermin plus Topiramamat (Qsymia™). Lorcaserin ist ein selektiver 5-HT_{2c}-Rezeptoragonist. Die Indikationen sind (1) BMI > 30 und (2) BMI > 27 plus mindestens eine gewichtsbedingte Komorbidität (Hypertonie, DMT2, Dyslipidämie). In der Zulassungsstudie zeigte sich ein Gewichtsverlust > 5 % des Ausgangsgewichts bei 47,5 % (Lorcaserin) versus 20,3 % (Placebo) nach 1 Jahr. Der absolute Gewichtsverlust betrug nach 1 Jahr 5,8 kg (Lorcaserin) versus 2,2 kg (Placebo). Erfolgreiche Lorcaserin-Anwender im 1. Jahr konnten ihr Gewicht im 2. Jahr mit Lorcaserin (68 %) besser halten als mit Placebo (50 %). Zu den Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindel [13].

Die Kombination aus Phentermin (fördert die Freisetzung von Katecholaminen) und Topiramamat (GABA-erg) wurde für die gleiche Indikation wie Lorcaserin zugelassen. Es ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. In der Zulassungsstudie zeigte sich ein Gewichtsverlust > 5 % des Ausgangsgewichts bei 67 % (Phentermin/Topiramamat hoch dosiert) versus 45 % (Phentermin/Topiramamat niedrig dosiert) versus 17 % (Placebo). Zu den Nebenwirkungen zählen Mundtrockenheit, Parästhesie, Obstipation und Schlafstörung [14].

Um die Therapieindikation und -wahl zu unterstützen, wurde vor einigen Jahren eine multifaktorielle Klassifikation der Adipositas (nicht nur BMI und Bauchumfang) vorgeschlagen, das sog. Edmonton Obesity Staging System [15].

Fazit

In den USA sind seit 2012 neue Pharmaka mit strenger Indikationsstellung für die Behandlung der Adipositas zugelassen. Dadurch soll die Therapielücke zwischen Diät und bariatrischer Chirurgie geschlossen werden.

Kein Überlebensvorteil durch eine prophylaktische bilaterale Ovariectomie

In der Nurses Health Study werden über 100.000 Krankenschwestern seit 1976 alle 2 Jahre per postalischem Fragebogen untersucht. Hiervon wurden 16.914 aufgrund eines benignen Grundes hysterektomiert und prophylaktisch beidseitig ovariectomiert und mit 13.203 Frauen mit alleiniger Hysterektomie verglichen. Der Beobachtungszeitraum beträgt 28 Jahre.

Es zeigte sich ein geringeres Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu sterben (HR 0,06, 95%-CI 0,02–0,17). Ebenso war das Risiko, an einem Mammakarzinom zu sterben, geringer, wenn die Ovariectomie vor dem 47,5ten Lebensjahr durchgeführt wurde (p = 0,048). Unabhängig vom Alter bei der Operation war das Risiko, an folgenden Ursachen zu sterben, erhöht: Herz-Gefäß-Erkrankung (HR 1,23, 95%-CI 1,00–1,52), Bronchialkarzinom (HR 1,29, 95%-CI 1,04–1,61), kolorektales Karzinom (HR 1,49, 95%-CI 1,02–2,18), alle

Krebserkrankungen (HR 1,16, 95%-CI 1,05–1,29) und alle Ursachen zusammen (HR 1,13, 95%-CI 1,06–1,21). Für Frauen, die vor dem 50. Lebensjahr prophylaktisch beidseitig ovariectomiert wurden und dann eine Östrogentherapie erhielten, war die Gesamtmortalität jedoch nicht erhöht (HR 1,05, 95%-CI 0,94–1,17) [16].

Fazit

In keinem Alter ist die prophylaktische beidseitige Ovariectomie mit einem Überlebensvorteil verbunden.

Ausblick

Aufgrund der großen Resonanz mit 150 Teilnehmern und der sehr guten Evaluationsergebnisse wird die Veranstaltung auch im Jahr 2014 wieder in Olten im Stadttheater stattfinden. Geplant ist die Veranstaltung am **11. September 2014** von ca. 14:00–18:00. Details finden sich auf der Website www.weltkongresse.ch



Literatur:

1. Kaur G, Phillips C, Wong K, et al. Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: 344–58.
2. Kerdelhué B, Brown S, Lenoir V, et al. Timing of initiation of the preovulatory luteinizing hormone surge and its relationship with the circadian cortisol rhythm in the human. *Neuroendocrinology* 2002; 75: 158–63.
3. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probit analysis. World Health Organization, Task Force on Methods for the Determination of the Fertile Period, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 383–90.
4. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, et al. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 707–14.
5. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31: 702–55.
6. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (8 Suppl): S1–S47.
7. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575–82.
8. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al.; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365–74.
9. Mazer NA. Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women. *Thyroid* 2004; 14 (Suppl 1): S27–S34.
10. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155: 827–38.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1153–8.
12. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243–62.
13. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al.; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363: 245–56.
14. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 330–42.
15. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 289–95.
16. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 709–16.

Korrespondenzadresse:

PD 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

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)