





Erste Wahl in der 2nd Line.  
Bei HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom.

# Kadcyla<sup>®</sup> schenkt mir Lebenszeit.

Denn Kadcyla<sup>®</sup> bietet einen hochsignifikanten  
**Überlebensvorteil** von  
**5,8 Monaten.**<sup>1</sup>



Höchster Empfehlungsgrad durch AGO und ASCO.<sup>2,3</sup>

[www.kadcyla.de](http://www.kadcyla.de)

<sup>1</sup>Verma S et al. N Engl J Med 2012; 367: 1783–1791. <sup>2</sup><http://www.ago-online.de>. <sup>3</sup>Giordano SH et al. J Clin Oncol 2014; 32: 2078–2099.

**Wichtige Information zur Anwendung von Kadcyla<sup>®</sup> bei Frauen im gebärfähigen Alter:**

**Kontrazeption bei Männern und Frauen:** Frauen im gebärfähigen Alter sollten, während sie Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von Trastuzumab Emtansin, eine effiziente Kontrazeption durchführen. Auch männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner sollten ebenfalls eine effiziente Kontrazeption durchführen. **Schwangerschaft:** Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Schwangere vor. Trastuzumab, ein Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, kann bei Verabreichung an eine schwangere Frau zur Schädigung oder zum Tod des Fötus führen. Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, über Fälle von Oligohydramnie berichtet, von denen manche mit einer tödlich verlaufenden pulmonalen Hypoplasie des Fötus einhergingen. Tierexperimentelle Studien mit Maytansin, einem chemisch eng verwandten Wirkstoff aus derselben Substanzklasse der Maytansine wie DM1, lassen vermuten, dass DM1, die mikrotubulinhemmende zytotoxische Komponente in Trastuzumab Emtansin, wahrscheinlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist. Die Anwendung von Trastuzumab Emtansin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Frauen sollten, bereits bevor sie schwanger werden, darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus besteht. Frauen, die schwanger werden, müssen sich umgehend an ihren Arzt wenden. Wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen. **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab Emtansin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin abgestellt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen. **Fertilität:** Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt. **Melden Sie umgehend an die lokale Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen (Tel.: 07624 14 2869, E-Mail: [grenzach.drug\\_safety@roche.com](mailto:grenzach.drug_safety@roche.com)), wenn Kadcyla während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Anwendung schwanger wird. Während einer Schwangerschaft mit einer Exposition gegenüber Kadcyla und im ersten Lebensjahr des Säuglings wird Roche zusätzliche Informationen anfordern. Dies wird dazu beitragen, die Sicherheit von Kadcyla besser zu verstehen und ermöglicht, den Gesundheitsbehörden, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die entsprechende Information zur Verfügung zu stellen.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an [grenzach.drug\\_safety@roche.com](mailto:grenzach.drug_safety@roche.com) oder Fax +49 7624 14 3183.

**Kadcyla<sup>®</sup> 100 mg/160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Wirkstoff:** Trastuzumab Emtansin. **Zusammensetzung:** 100-mg/160-mg-Durchstechflasche enth. nach Zubereitung 5 ml/8 ml Trastuzumab Emtansin 20 mg/ml. **Sonstige Bestandteile:** Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sucrose, Polysorbat 20. **Anwendungsgebiet:** Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab Emtansin oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Harnwegsinfektion, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytopenie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Hypokaliämie, Insomnie, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie, Gedächtnisstörungen, trockenes Auge, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertonie, Blutungen (einschl. Epistaxis u. Zahnfleischbluten), Husten, Dyspnoe, Pneumonitis (ILD), Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Hepatotoxizität, Leberversagen, noduläre regenerative Hyperplasie, Pfortaderhochdruck, Ausschlag, Pruritus, Alopecie, Nagelstörungen, palmar-plantares Erythrodydysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost, peripheres Ödem, Extravasation an der Injektionsstelle, erhöhte Transaminasen, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, infusionsbedingte Reaktionen. **Dosierung:** 3,6 mg/kg Körpergewicht verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration Ltd., 6 Falcon Way, Welwyn Garden City, AL7 1TW, UK. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich: Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2014

# Gleichberechtigung

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Die Gleichberechtigung von Frau und Mann ist ein Thema, das viele immer wieder umtreibt und in oft emotionalen Diskussionen den Schweiß aus den Poren treibt. Und das nicht erst seit der vergangenen Präsidentschaftswahl in den USA, bei der sich das Volk zwischen einem männlichen und weiblichen Kandidaten entscheiden musste.



Dass es aber mehr als nur zwei Geschlechter gibt, zu denen sich Menschen respektive Patienten/innen zugehörig fühlen können, erläutern wir kurz auf Seite 6 in dieser Ausgabe („Auf Transgender einstellen“). Wie schwer sich die Gesellschaft im Umgang mit Trans\*-Menschen tut, zeigt ein erneuter Blick über den großen Teich, wo der amtierende Präsident die Regulierung seines Vorgängers zur Transgender-Toilettenbenutzung rückgängig zu machen droht. Ein weiteres Thema „zwischen Mann und Frau“ greifen wir auf Seite 8 mit der medikamentösen Verhütung für den Mann auf: Eine neue Kombi-Spritze verhinderte bei Männern effektiv die Spermienbildung; jedoch waren die Nebenwirkungen nicht unerheblich, und es wird bzgl. der „kontrazeptiven Gleichberechtigung“ wohl noch etwas dauern.

Auch ungerecht erscheint es auf den ersten Blick, dass das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für Schlaganfall bei Vorhofflimmern ist – aber die wissenschaftlichen Daten sind nun einmal so. Wirklich „ungerecht“ ist aber, dass Frauen trotz ihres höheren Risikos seltener und schlechter anti-coaguliert werden als Männer (S. 26). Zur quasi ausgleichenden Gerechtigkeit sei abschließend noch eine aktuelle Studie von *Tsugawa Y et al.* erwähnt (JAMA Intern Med 2017): Werden ältere Patienten stationär von weiblichen Internisten behandelt, sterben sie seltener als bei der Versorgung durch männliche Kollegen. Die „number needed to be treated by a female doctor“, um einen Todesfall zu verhindern, betrug 233.

Ich wünsche Ihnen eine spannende und erkenntnisreiche Lektüre!

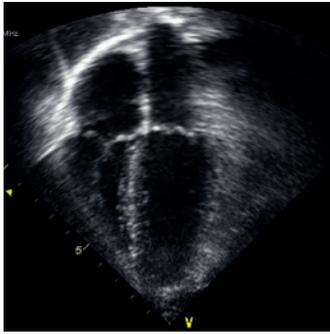
Ihr

*Dr. med. Christian Bruer*  
Chefredakteur  
bruere@gfi-online.de

Diese Anzeige ist  
in der PDF-Version  
nicht verfügbar.

## Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert  
Tel.: 089/436630-30  
neudert@gfi-online.de



Präeklampsie-Patientinnen mit hohem Risiko für ein Rezidiv in der Folgeschwangerschaft lassen sich am Echokardiogramm identifizieren

16

Valensise H et al.: Persistent maternal cardiac dysfunction after preeclampsia identifies patients at risk ... Hypertension 2016; 67: 748-53



Für HIV-positive Patientinnen ist die Menopause besonders gefährlich. Der AMH-Spiegel mit 40 Jahren verrät das voraussichtliche Menopausenalter

18

Scherzer R et al.: Use of antimüllerian hormone to predict the menopausal transition in HIV-infected women. Am J Obstet Gynecol 2017; 216: 46.e1-11

**DIE DRITTE SEITE**

- Medikamenten-Entwicklung:  
Zu wenig Forschung an Schwangeren? 6
- Patienten, -innen oder dazwischen:  
Auf Transgender einstellen 6
- Polit-Marketing: NHS-Logo Schuld am Brexit? 6

**KONTRAZEPTION**

- Thromboembolierisiko bei Pilleneinnahme:  
Östrogendosis und Gestagentyp bestimmen das Risiko 8
- Männliche Verhütung:  
Kombi-Spritze verhindert Spermienbildung 8

**ENDOKRINOLOGIE**

- Hirsutismus: Vier Körperareale reichen zur Diagnose 10
- Endometriose: Unklarer Einfluss von Umwelthormonen 10

**FERTILITÄT**

- Typ-2-Diabetes: Infertilität spricht für höheres Risiko 11
- Benigne Ovarialzysten:  
Exzision lässt ovarielle Reserve schrumpfen 11
- Umweltgift Bisphenol A: Soja schützt vor Fertilitätsverlust 11

**SEXUALMEDIZIN**

- Sexuelle Dysfunktion: Kein Sex mehr nach der Menopause? 12
- Notfallkontrazeption: Spirale schützt auch nach Zeifenster 12
- Prämenopausales Mammakarzinom:  
Gefahr für die Sexualfunktion 12

**DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE**

- |                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>A</b> Anwendungsbeobachtung | <b>M</b> Metaanalyse                       |
| <b>C</b> Fall-Kontroll-Studie  | <b>R</b> Randomisiert-kontrollierte Studie |
| <b>F</b> Fallbericht           | <b>S</b> Sonstige Studienarten             |
| <b>K</b> Kohortenstudie        | <b>Ü</b> Übersicht                         |

**GRAVIDITÄT**

- **CME:** Evidenzbasiertes Stufenschema für die Praxis – Hyperemesis gravidarum 14
- Zellversuche erfolgreich:  
Metformin demnächst bei Präeklampsie? 15
- Fetales Wohlergehen:  
Sensibilität für Kindsbewegungen erhöhen 15
- Zweitgravida und BMI:  
Gewicht halten, Kind Nr. 2 zuliebe 16
- Gestationsdiabetes: Bei Allergie Insulin wechseln 16
- Zweitgravida nach Präeklampsie:  
Echokardiographie zeigt Rezidivrisiko an 16
- HIV-Infektion: Keine fetale Gefährdung durch Zidovudin 17
- Weißkittel-Hypertonie: Mehr als Schein 17

**MENOPAUSE**

- HIV-positive Frauen: Mit AMH Menopause vorhersagen 18
- Postmenopausaler Hormonersatz:  
Frühe Östrogentherapie schützt Gefäße 18

**NEONATOLOGIE**

- **CME:** Beim Neugeborenen erkennen und behandeln – Opiat-Entzugssymptome 19

**GENITALTRAKT**

- Vulvovaginale Atrophie: Neue topische Therapie getestet 20
- Endometriumhyperplasie:  
Rezidivrate unabhängig vom Gestagenregime 20
- Chronische Beckenschmerzen: Evolution hinkt hinterher 20
- Kleine Studie mit neuen Daten: Metformin bei PCOS 22
- Bakterielle Vaginose: Senkt Antibiose die Frühgeburtlichkeit? 22

**UROGYNÄKOLOGIE**

- **CME:** Überaktive Blase – Es müssen nicht immer Antimuskarinika sein 24
- Cranberry-Kapseln: Ohne Wirkung 25
- Urethral-Koitus: Eine ungewöhnliche Inkontinenz-Ursache 25



Die Zahl der Neonaten mit Opiat-Entzugssymptomen nimmt zu. Lesen Sie über die typischen Zeichen und Therapiemöglichkeiten

19

McQueen K et al.: Neonatal abstinence syndrome. N Engl J Med 2016; 375: 2468-79

**VARIA**

- Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern:  
Frauen besser antikoagulieren **26**
- Eisenmangelanämie: Fast jeder achte Deutsche betroffen **26**

**SENOLOGIE**

- **CME:** Seltener Tumor unterschiedlicher Dignität –  
Phylloidtumoren in der Brust **27**

**ONKOLOGIE**

- Langzeit-Daten von Mammakarzinom-Patientinnen:  
Auf 10 Jahre verlängerte Letrozol-Therapie **28**
- Schutz vor Krebs und Übertherapie:  
HPV-basiertes Screening **28**
- Mammakarzinom:  
Großer Tumor – schnelle Antikörperelimination **30**
- Brustkrebstypisierung: Hochpräziser diagnostischer Test **30**
- Kolposkopische Zervixbeurteilung:  
Läsionsgröße als Dysplasie-Marker **30**
- Endometriumkarzinom-Risiko:  
Bedeutung prämenopausaler Blutungsstörungen **31**
- Mammakarzinom ohne Chemo?  
Gen-Score sagt Mortalität zuverlässig voraus **32**
- Verdächtiger Knoten in der Brust:  
Karzinom entpuppt sich als Histoplasmose **32**
- Zur Reduktion des Mammakarzinom-Risikos:  
Mädchen, esst mehr Ballaststoffe! **33**
- CDK4/6-Inhibitoren beim Mamma-Ca:  
Beginn einer neuen Therapie-Ära? **33**

- 
- IM FOKUS **10**
  - STENO **22**
  - MED-INFO **34**
  - IMPRESSUM **26**
  - **CME:** Zertifizierte Fortbildung: Fragebogen **35**

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

## Medikamenten-Entwicklung

**Zu wenig Forschung an Schwangeren?**

Spätestens seit dem Contergan-Skandal hat die Öffentlichkeit ein generell gespaltenes Verhältnis zur medikamentösen Therapie von Schwangeren. Von Zulassungsstudien werden Schwangere zu ihrer eigenen Sicherheit meistens ausgeschlossen. Das hat aber auch nachteilige Folgen, wie australische Autoren feststellen.

Es geht nicht um „orphan drugs“, sondern um „drug orphans“, also um Schwangere, denen zugelassenen und geprüfte Medikamente so fehlen wie dem Waisenkind die Eltern. Dass sich daran auch in Zukunft kaum etwas ändern wird, fanden die Forscher heraus, nachdem sie über 300 000 Studien daraufhin analysierten, ob Medikamente bei Schwangeren getestet wurden.

Wurden sie selten, so die Erkenntnis: Über alle Studienregister hinweg lag der Anteil an Studien, die ein Medikament an Schwangeren prüften (PDT, pregnancy drug trial), zwischen 0 und 7,4%. Wenn die Autoren einen PDT fanden, betraf dieser meist Anästhesie, Frühgeburtslichkeit, Tokolyse, Weheneinlei-



Was ist wirklich unbedenklich?

tung oder endokrine oder hypertensive Erkrankungen – weniger als 6% untersuchten die maternale oder fetale Gesundheit als Primär-Outcome. Im untersuchten Zeitraum zwischen 2013 und 2014 beschäftigte sich ein Drittel der aktiven Studien mit einer „neuen Indikation Schwangerschaft“ bei bereits für andere Indikationen zugelassenen Medikamenten; speziell für die Schwangerschaft wurden nur drei neue Wirkstoffe entwickelt. Schwangere werden also weiterhin zu meist für sie ungetestete Medikamente – „off label“ – einnehmen (müssen). **CB**

■ Scaffidi J et al.: The pregnant women as a drug orphan: a global survey ... BJOG 2017; 124: 132-40  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170169](http://www.gyn-depesche.de/170169)

## Patienten, -innen oder dazwischen

**Auf Transgender einstellen**

Die zuletzt stattgefundenen Diskussionen über die Benutzung von öffentlichen Toiletten durch Transgender-Menschen in den USA hat es gezeigt: Nicht jeder fühlt sich im Umgang mit ihnen sicher – auch Ärzte nicht. Man sollte sich aber darauf einstellen, denn ansonsten leidet die medizinische Versorgung dieser Patienten.

Allein die unterschiedlichen Begrifflichkeiten zeigen, dass sich die Gesellschaft schwer tut im Umgang mit Menschen, deren selbst wahrgenommenes Geschlecht nicht mit dem bei der Geburt bestimmten Geschlecht übereinstimmt. Von „Transsexualität“ über „transgeschlechtliche Personen“ bis hin zu „Transe“, „Transidentität“ oder schlicht „Trans\*“ reichen die Bezeichnungen. Auch die Definitionen scheinen teils im Fluss zu sein:

■ Geschlechtsidentität: Die eigene Wahrnehmung als männlich, weiblich, oder als außerhalb dieser Kategorien liegend

■ Cisgender-Mann oder Cisgender-Frau: Das bei Geburt aufgrund anatomischer Gegebenheit zugewiesene Geschlecht stimmt mit der Geschlechtsidentität überein

■ Transgender-Mann: zugewiesenes Geschlecht weiblich, Identität männlich (und vice versa bei Transgender-Frau)

■ Queer: Geschlechtsidentität außerhalb/zwischen der binären Vorstellung von Mann und Frau; sowohl Mann- und Frau-Wahrnehmung als auch keins davon möglich

Man sollte sich in seiner Arztpraxis auf Transgender-Patienten einstellen, z. B. durch Anpassung des Aufnahmeformulars, durch ein direktes Fragen des Patienten, welches Pronomen man verwenden soll und welche Untersuchungsmodalitäten am angenehmsten sind. **CB**

■ Schuster MA et al.: Beyond bathrooms – meeting the health needs of transgender people. N Engl J Med 2016; 375: 101-3

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161416](http://www.gyn-depesche.de/161416)

## KOMMENTAR

Informationen zur Verträglichkeit vieler Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit finden sich z. B. unter [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de).

Redaktion Gyn-Depesche

## Polit-Marketing

**NHS-Logo Schuld am Brexit?**

Mann kann vom Brexit ja halten was man mag. Erst jetzt, wo es vermeintlich zu spät ist, wurde klar, dass eine nicht-autorisierte Marketing-Kampagne die Bürger im UK getäuscht haben könnte. Prominente Vertreter der „Vote Leave“-Bewegung schweigen dazu.

Er ist die optische Ikone der Befürworter des Brexit, der „Brexit Battle Bus“. Er tourte zwischen Mai und Juni 2016 quer durch Großbritannien und bewarb den Austritt des UK aus der EU – mit bekanntem Ergebnis. Das Pikante daran: Die Verwendung des Logos des staatlichen Gesundheitsdienstes NHS auf dem Bus war vom NHS nicht genehmigt worden – die „Vote Leave“-Initiative hatte nicht einmal gefragt, das weltweit bekannte Logo verwenden zu dürfen.

Das alles kam erst später heraus, nachdem ein Hausarzt aus Nuneaton in Warwickshire einmal nachfragte. Es stellte sich heraus, dass der NHS sehr wohl während der laufenden Kampagne versuchte, die Initiatoren zu kontaktieren. Man schrieb ihnen wiederholt, das NHS-Logo sei geschützt, im Zusammenhang mit der „Vote Leave“-Kampagne nicht zu benutzen, und dass Bürger durch die Verwendung des Logos getäuscht würden. Auch die Aussage, dass die 350 Mio. Pfund, die England an die EU überweise, im Brexit-Fall komplett dem NHS zugute kommen würden, stelle eine unkorrekte Aussage dar. **CB**

■ McCartney M: Health department warned Vote Leave campaign not to use NHS logo. BMJ 2016; 355: i5482

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170054](http://www.gyn-depesche.de/170054)

Neueste Studienergebnisse  
tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:  
[www.gyn-depesche.de/newsletter](http://www.gyn-depesche.de/newsletter)

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

Herr Alfred Neudert  
Tel.: 089/436630-30  
neudert@gfi-online.de

Thromboembolierisiko bei Pilleneinnahme

## Östrogendosis und Gestagentyp bestimmen das Risiko

Dass kombinierte orale Kontrazeptiva das Embolierisiko erhöhen, ist bekannt. Französische Forscher gingen jetzt der Frage nach, welche Hormonkombinationen mit dem geringsten Risiko verbunden sind.

In Frankreich erhielten zwischen Juli 2010 und September 2012 knapp fünf Millionen gesunde Frauen mindestens ein Rezept für östrogenhaltige orale Kontrazeptiva. In fast drei Viertel der Fälle wurden Kombinationen von 20 bis 40 µg Ethinylestradiol mit Levonorgestrel verordnet. Während der Einnahme gab es insgesamt 3253 kardiovaskuläre Ereignisse: 1800 Lungenembolien, 1046 ischämische Schlaganfälle und 407 Myokardinfarkte. Dies entsprach einer Rate von 33, 19 und 7 Ereignissen pro 100 000 Anwenderinnen und Jahr.

Nach der Anpassung an das enthaltene Gestagen und persönliche Risikofaktoren erwiesen sich Pillen mit niedrig dosiertem Östrogen (20 µg) als weniger gefährlich: Im Vergleich zu Präparaten mit einem höheren Östrogenanteil (30 bis 40 µg) lag das relative Risiko für eine

Lungenembolie bei 75%, für einen Schlaganfall bei 82% und für einen Herzinfarkt bei 56%. Betrachtete man die enthaltenen Gestagene und adjustierte nach Östrogendosis und Risikofaktoren, so erhöhten Desogestrel und Gestoden das Lungenembolierisiko im Vergleich zu Levonorgestrel auf das 2,2- bzw. 1,6-fache.

Das Risiko für arterielle Embolien war in dieser Studie dagegen unabhängig vom Gestagentyp. Als risikoärmste der acht untersuchten Kombinationen präsentierte sich in Bezug auf alle drei Ereignisse 20 µg Östrogen plus Levonorgestrel.

**CW**

☑ Weill A et al.: Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016; doi: 10.1136/bmj.i2002

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170104](http://www.gyn-depesche.de/170104)

KOMMENTAR

Bei der Diskussion um die Sicherheit von oralen Kontrazeptiva muss man einen Aspekt voranstellen: Insgesamt ist das Risiko für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis unter kombinierten oralen Kontrazeptiva zwar sehr gering. Bei Millionen von Pillenanwenderinnen summieren sich jedoch selbst kleine Unterschiede zwischen den Präparaten zu einer großen Bedeutung für das Gesundheitssystem. Zahlreiche Studien belegen inzwischen, dass Kombinationspräparate mit Desogestrel, Gestoden oder Drospirenon (dessen Anwendung als Kontrazeptivum in Frankreich nicht erstattet wird und daher in die vorliegende Beobachtungsstudie nicht einging), mit einem höheren Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert sind. Es gibt auch kaum Evidenz dafür, dass dies durch eine bedeutsame Risikoreduktion in Bezug auf arterielle Ereignisse wettgemacht wird. Deshalb sollte die erste Wahl bei der Verschreibung von kombinierten oralen Kontrazeptiva eine Levonorgestrel-enthaltende Pille sein. Und: Bei allen Gestagenen empfiehlt sich die Kombination mit der niedrigsten Östrogendosis.

Hannaford PC: The vascular risks associated with combined oral contraceptives. *Ebd.* doi: 10.1136/bmj.i2544

Männliche Verhütung

## Kombi-Spritze verhindert Spermienbildung

Wirksam, anwenderfreundlich und nebenwirkungsarm soll sie sein, die hormonelle Kontrazeption für den Mann. Hinsichtlich der ersten beiden Punkte scheint eine intramuskulär injizierbare Testosteron-Gestagen-Kombination besser als bisherige Kandidaten abzuschneiden. Aber die WHO hat weiterhin Bedenken bzgl. der Pille für den Mann.

In einer internationalen Multicenterstudie wurden die kontrazeptive Sicherheit und das Nebenwirkungsprofil einer intramuskulären Injektion von Testosteron und Gestagen untersucht. 320 sexuell aktive Männer zwischen 18

und 45 Jahren erhielten bis zu vier Mal im Abstand von jeweils acht Wochen 1000 mg Testosteronundecanoat i.m. und 200 mg Norethisteronenantat i.m.

Bei 95,9% der Test-Männer, die diese Suppressionsphase beendeten, sank die Spermienkonzentration am Ende auf unter eine Million/ml. In der darauffolgenden Effizienzphase mit bis zu sieben weiteren Injektionen kam es bei den Partnerinnen der verbleibenden 266 Studienteilnehmer zu vier Schwangerschaften. Der Pearl-Index berechnete sich auf 2,18. Bei sechs Männern stieg die Spermienzahl in dieser Phase erneut auf maximal 16,6 Millionen/ml an.

Innerhalb von einem Jahr nach Abschluss der Injektionen setzte die Spermienbildung bei 94,8% der Probanden wieder ein. Bei einem

hatte sich das Spermogramm allerdings auch nach vier Jahren noch nicht normalisiert. 20 Männer brachen die Studie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen ab, die meisten wegen psychischer Probleme bis hin zur Depression.

Häufig genannte Beschwerden, die möglicherweise infolge der Hormonspritzen auftraten, waren außerdem Akne, Schmerzen an der Einstichstelle, verstärkte Libido und Myalgien. Dennoch zeigten sich in einer Befragung fast 90% der Teilnehmer und ihrer Partnerinnen mit der Verhütungsmethode zufrieden und würden sie auch weiterhin verwenden. Die WHO entschied allerdings, die Injektionsphase früher als geplant zu beenden, da der Einschätzung eines Expertenkomitees zufolge das Risiko von Nebenwirkungen für die Teilnehmer schwerer wog als der potenzielle Nutzen. Es wird also noch etwas dauern, bis die medikamentösen Verhütung für Männer in die breite klinische Anwendung kommt.

**CW**

☑ Behre HM et al.: Efficacy and safety of an injectable combination hormonal contraceptive for men. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; doi: 10.1210/je.2016-2141

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170097](http://www.gyn-depesche.de/170097)



Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

Herr Alfred Neudert  
Tel.: 089/436630-30  
neudert@gfi-online.de



**Das Aortenaneurysma-Screening** könnte unabhängig von Risikofaktoren wie Rauchen bei Männern im Alter von 65 Jahren sinnvoll sein. Darauf weist eine Metaanalyse von vier randomisiert-kontrollierten Studien mit Verlaufsdaten über 13 bis 15 Jahre hin. Danach reduziert sich durch ein einmaliges Screening mit 65 die von einem Aortenaneurysma abhängige Mortalität in diesem Zeitraum um 42%, die Rupturrate um 38%. Bei Frauen war ein solcher Effekt nicht festzustellen. Die Überdiagnoserate (Aneurysmata unter 5 cm, die nicht operativ behandelt werden müssen) geben die Autoren bei den Männern mit 45% an.

**M** Ali MU et al.: Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1855-68

**Das Lungen-CT bei älteren Rauchern** bleibt als Screeningmethode fraglich. Ein Veteranenprogramm in den USA bot 4267 vormals oder aktuellen starken Rauchern im Alter zwischen 55 und 80 Jahren ein solches Lungenkrebscreening an, 2106 nahmen daran teil. Befunde gab es reichlich: 59,7% wiesen Knoten auf, die bei 1184 Veteranen Verlaufskontrollen nötig machten. Bei 2,0% erfolgten aufgrund eines Lungenkrebsverdachts weitergehende Untersuchungen, bei 1,5% fand sich ein Bronchialkarzinom. Das beurteilen die Autoren aufgrund des hohen Aufwands relativ wenig. Weit häufiger waren Emphyse und andere abnorme Lungenbefunde sowie verkalkte Koronararterien (40,7%).

**K** Kinsinger LS et al.: Implementation of lung cancer screening in the veterans health administration. *JAMA Intern Med* 2017; Epub Jan 30; doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9022

**Eine Niereninsuffizienz früh zu erkennen**, könnte nach einer Querschnittstudie aus Hawaii zumindest bei Risikogruppen sinnvoll sein. Von 1190 Teilnehmern wiesen 13% im Urin ein abnormes Albumin-Kreatinin-Verhältnis (ACR) auf, 49% erhöhte Albuminwerte. Auffällige ACR-Befunde fanden sich besonders häufig im Alter von über 65 Jahren, bei asiatischer oder pazifischer Herkunft, bei Adipositas (Body Mass Index  $\geq 30$ ) und bei Bluthochdruck, ein erhöhter Albuminwert bei Älteren, bei asiatischer, pazifischer oder gemischter Herkunft und bei Diabetes. Ob ein risikostratifiziertes Screening und daraus folgende Interventionen kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle sowie schwere Niereninsuffizienzen tatsächlich verringern können, müssen Studien klären.

**M** Wong LL et al.: Insights from screening a racially and ethnically diverse population for chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2017; 45: 200-8

## Hirsutismus

### Vier Körperareale reichen zur Diagnose

**Um Hirsutismus klinisch zu diagnostizieren, müssen Mediziner nicht unbedingt alle neun Körperregionen des Ferriman-Gallwey-Scores inspizieren. Hohe Vorhersagekraft verspricht schon die Konzentration auf vier Stellen, wie eine chinesische Studie zeigt.**

In einer Universitätsklinik im südchinesischen Guangzhou (Kanton) ermittelte man das Wachstum der Gesichts- und Körperbehaarung im Verlauf der Schwangerschaft bei 115 Frauen mit vorausgegangenem habituellen Aborten unbekannter Ätiologie. Bei einem Ferriman-Gallwey-Score von fünf oder höher ging man von Hirsutismus aus. Zusätzlich wurde in regelmäßigen Abständen der Gesamttestosteron-(TT-) Serumspiegel gemessen. Beide Werte stiegen mit zunehmendem Gestationsalter an.

Von den neun Körperregionen, die beim Ferriman-Gallwey-Score bewertet werden, trugen in dieser Studienkohorte nur vier signifikant zur Diagnose des Hirsutismus bei: die Oberlippe, der untere Rücken, die Oberschenkel und der untere Bauch. Mit dem Anstieg des TT zu Beginn der Schwangerschaft wurde zwar auch eine Zunahme der Behaarung am oberen Bauch beobachtet, diese verschwand im weiteren Verlauf jedoch wieder. Anhand des vereinfachten Ferriman-Gallwey-Scores mit nur vier

zu untersuchenden Körperregionen ließ sich Hirsutismus bei einem Cutoff von drei mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen.

Validiert wurde der diagnostische Wert des vereinfachten Scores in einer Kohorte von 1159 PCOS-Patientinnen. Hier bestätigte sich die hohe Treffsicherheit. Zudem ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Punktwert von drei oder höher und der Prävalenz von Akne, Acanthosis nigricans, familiärer Alopezie, Typ-2-Diabetes und Hyperandrogenämie.

Zumindest bei chinesischen Frauen scheint man sich bei der Diagnose eines Hirsutismus auf Oberlippe, unteren Rücken, Oberschenkel und unteren Bauch beschränken zu können. Ob dies für den insgesamt stärker behaarten europäischen Frauentyp gilt, bleibt offen. **CW**

**K** Yang Y N et al.: Assessing new terminal body and facial hair growth during pregnancy: toward developing a simplified visual scoring system for hirsutism. *Fertil Steril* 2016; 105: 494-500

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170091](http://www.gyn-depesche.de/170091)

## Endometriose

### Unklarer Einfluss von Umwelthormonen

**Die Pathophysiologie der Endometriose liegt nach wie vor weitgehend im Dunkeln. In den letzten Jahren mehrten sich Hinweise, dass endokrin wirksame Umweltschadstoffe dabei eine Rolle spielen könnten.**

Eine US-amerikanische Autorengruppe versuchte anhand einer Literaturrecherche, die Evidenzen für einen Zusammenhang zwischen verschiedenen endokrin wirksamen Chemikalien (EDC) und einer chirurgisch diagnostizierten Endometriose zusammenzufassen. Analysiert wurden nur Studien, die die Chemikalienbelastung individuell im Blut, Urin oder Fettgewebe bestimmt, eine Vergleichsgruppe einschlossen und potenzielle Störfaktoren berücksichtigt hatten.

Insgesamt war die Datenlage bei fast allen untersuchten Substanzen inkonsistent. Hinweise auf eine mögliche Erhöhung der Endometriose-Inzidenz ergaben sich für Cadmium, Dioxine, die Pestizide Hexachlorbenzol und Hexachlorcyclohexan, polychlorierte Bipheny-

le (PCB), perfluorierte Tenside, Benzophenonhaltige UV-Filter und Phthalate. Keine Evidenz fand sich dagegen für einen Zusammenhang mit den verbreitet eingesetzten Umwelthormonen Bisphenol A und polybromierte Diphenylether. Mögliche Ursachen für die widersprüchlichen Studienergebnisse sehen die Review-Autoren beispielsweise in der Definition der Studienpopulationen – viele Endometriose-Patientinnen sind asymptomatisch oder undiagnostiziert – und in der Wahl des geeigneten Mediums zur Messung der EDC-Belastung. Eine Herausforderung stellen zudem Substanzmischungen dar. **CW**

**U** Smarr MM et al.: Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril* 2016; 106: 959-66

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170102](http://www.gyn-depesche.de/170102)

## Benigne Ovarialzysten

**Exzision lässt ovarielle Reserve schrumpfen**

Eine Metaanalyse bestätigte, worauf einzelne Studienergebnisse bereits hindeuteten: Die chirurgische Entfernung einer benignen Ovarialzyste reduziert die ovarielle Reserve – und damit potenziell auch die Fertilität.

In Literaturdatenbanken fanden sich neun prospektive Kohortenstudien und eine randomisiert-kontrollierte Studie, die die hormonellen Auswirkungen einer Exzision von benignen, nicht Endometriose-bedingten Ovarialzysten untersuchten. Als Marker für die ovarielle Reserve diente das Anti-Müller-Hormon (AMH). Dessen Serumspiegel wurde bei insgesamt 367 Patientinnen ein bis sechs Monate nach der Zystektomie bestimmt.

In der Metaanalyse ergab sich ein statistisch signifikanter AMH-Rückgang von 1,14 µg/l. Das entsprach 38% des angenommenen durchschnittlichen Normwerts von 3,1 µg/l. Subgruppenanalysen mit verschiedenen AMH-Assays, mit unterschiedlichen Follow-up-Län-

gen oder uni- versus bilateralen Zysten brachten jeweils ähnliche Ergebnisse. Die Zystengröße beeinflusste das Ausmaß der AMH-Abnahme aber nicht.

Der beobachtete postoperative AMH-Rückgang lag etwa in der gleichen Höhe wie nach der Exzision einer Ovarialendometriose, wie ein Vergleich mit einer früheren Metaanalyse der selben Autoren zeigte. Überraschenderweise schienen also weder der Umfang der Operation noch die Art und Menge des entnommenen Zellmaterials entscheidend, sondern der Eingriff an sich. **CW**

**M** Mohamed AA et al.: The impact of excision of benign ... Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 169-76  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161284](http://www.gyn-depesche.de/161284)

## Umweltgift Bisphenol A

**Soja schützt vor Fertilitätsverlust**

Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass der weit verbreitete Umweltschadstoff Bisphenol A die Fertilität beeinträchtigt – aber auch, dass die Aufnahme von Soja-Phytoöstrogenen diesem Effekt entgegenwirken kann. Beides gilt auch für Menschen.

Im Rahmen der noch laufenden EARTH-Studie (Environment and Reproductive Health) gaben 239 Kinderwunschpatientinnen vor Beginn der IVF-Behandlung Auskunft über ihre Ernährungsgewohnheiten. Zusätzlich wurde in insgesamt 347 Zyklen jeweils zweimal die Bisphenol-A-Konzentration im Urin bestimmt. Im Mittel lag sie bei 1,3 µg/l, Spitzenwerte erreichten bis zu 16,6 µg/l. Anhand ihrer Bisphenol-A-Spiegel wurden die Teilnehmerinnen in vier Quartile eingeteilt.

Bei den 63 Frauen, die keine Sojaprodukte aßen, zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen dem Bisphenol-A-Urinspiegel und dem IVF-Erfolg. Die Lebendgeburtenrate pro Zyklus betrug in der Quartile mit der niedrigsten Konzentration (Median 0,7 µg/l) 54%, in der höchsten Quartile (2,4 µg/l) nur 17%.

Bei den 176 Frauen, bei denen regelmäßig Sojaprodukte auf dem Speiseplan standen, und die damit im Schnitt 3,4 mg Isoflavone pro Tag aufnahmen, lagen die klinischen IVF-Erfolgsraten dagegen in allen vier Quartilen etwa gleich

hoch. Auf die Zahl der entnommenen Eizellen, die Oozytenqualität und die Fertilisierungsraten wirkte sich der Bisphenol-A-Spiegel in beiden Gruppen nicht signifikant aus.

Bisphenol A ist in vielen Kunststoffen enthalten und besitzt eine schwach östrogene Wirkung. Dass es die Fertilität beeinträchtigt und dieser Effekt durch Soja-Isoflavone aufhebbar ist, wurde zuvor bereits im Nagetiermodell nachgewiesen. **CW**

**K** Chavarro JE et al.: Soy intake modifies the relation between ... J Clin Endocrinol Metab; 2016: 1082-90  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161282](http://www.gyn-depesche.de/161282)



## SYNOPSIS

## Typ-2-Diabetes

**Infertilität spricht für höheres Risiko**

**Einige Ursachen der Infertilität sind, ähnlich wie Typ-2-Diabetes, mit inflammatorischen Prozessen und Insulinresistenz verknüpft. Tatsächlich scheint das Diabetes-Risiko bei infertilen Frauen höher zu sein – aber nicht bei allen.**

Um die Zusammenhänge zwischen Infertilität und Typ-2-Diabetes zu klären, nutzten Forscher Daten der NHS-II-Studie (Nurses' Health Study II). Im Rahmen dieser Studie wurden über 115 000 Frauen im Alter zwischen 24 und 44 Jahren alle zwei Jahre zu verschiedenen Lebensstilfaktoren und ihrem Gesundheitszustand befragt, auch zum Erhalt einer Diabetes-Diagnose. Bis zu ihrem 35. Lebensjahr sollten die Frauen das Auftreten einer Infertilität und, sofern bekannt, die jeweilige Ursache angeben. Infertilität wurde dabei definiert als ein länger als ein Jahr erfolgloser Versuch, schwanger zu werden.

Im Verlauf des 24-jährigen Follow-up gaben knapp 25% der Frauen eine Infertilität an. Etwa 22 000 Frauen machten Angaben zu den Ursachen der Infertilität. Am häufigsten wurden ovulatorische Störungen und männliche Unfruchtbarkeit angegeben (n=8052 bzw. 5341). Insgesamt entwickelten fast 6000 Frauen einen Typ-2-Diabetes. Frauen, die zu irgendeinem Zeitpunkt unfruchtbar waren, trugen unter Berücksichtigung aller Kofaktoren ein 20% höheres Risiko für Typ-2-Diabetes als jene ohne Infertilitätsprobleme (HR 1,20; 95%-KI 1,14 - 1,28). Das größte Risiko trugen dabei Frauen mit ovulatorischer oder tubulärer Infertilität (HR 1,43 bzw. 1,34). Bei zervikal oder Endometriose-bedingter Infertilität erhöhte sich das Diabetes-Risiko dagegen nicht. Folglich hängt es von der Ätiologie der Infertilität ab, ob das Risiko für Typ-2-Diabetes steigt. Die zugrunde liegenden Mechanismen zu entschlüsseln, könnte helfen, neue Behandlungsmöglichkeiten der Infertilität zu entwickeln. **OH**

**K** Tobias DK et al.: History of infertility and risk of type 2 diabetes ... Diabetologia 2015; 58: 707-15  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/160781](http://www.gyn-depesche.de/160781)

## Sexuelle Dysfunktion

## Kein Sex mehr nach der Menopause?

Klimakterium und Alter können die weibliche Sexualität erheblich beeinträchtigen. Im Iran scheint eine normale Sexualfunktion in der Postmenopause die Ausnahme zu sein. Und in Deutschland?

An einer Klinik in der südiranischen Stadt Jahrom nahmen 746 postmenopausale Frauen über 50 Jahren an einer Studie teil. Anhand des ins Persische übersetzten „Female Sexual Function Index“- (FSFI)-Fragebogens gaben sie Auskunft über ihr Sexualleben. Ihre Einstellung zur Sexualität wurde als „negativ“, „neutral“ oder „positiv“ bewertet.

81,5% der Befragten wiesen einen FSFI von weniger als 26,55 (von 36 möglichen) Punkten auf und erfüllten damit die Kriterien für eine sexuelle Dysfunktion. Über Probleme klagten sie insbesondere in den Bereichen Erregung, Lubrikation und Dyspareunie. Knapp ein Viertel der Frauen gab an, nie oder fast nie sexuelle Lust zu empfinden. Bei 62,2% fand sich eine negative Einstellung zur Sexualität. Die im FSFI erreichten Punktezahlen in den Domänen Lubrikation, Orgasmus, Befriedigung und Schmerzen korrelierten mit der Haltung zur Sexualität. Knapp 80% glaubten, dass Geschlechtsverkehr nach der Menopause aus religiösen Gründen verboten sei.

Die Studienautoren sprachen sich daher für Aufklärung und ein generelles Screening auf sexuelle Dysfunktion bei postmenopausalen Frauen aus. In Deutschland klagt anderen Studien zufolge knapp ein Viertel aller Frauen nach der Menopause über ein reduziertes sexuelles Lustempfinden.

CW

■ Jamali S et al.: Examining the sexual function and related attitudes among aged women: A cross-sectional study. *Int J Reprod BioMed* 2016; 14: 29-38  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170105](http://www.gyn-depesche.de/170105)



## PRAXIS-TIPP

## Notfallkontrazeption

## Spirale schützt auch nach Zeitfenster

Eine Notfallkontrazeption kann innerhalb von fünf Tagen nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr eine Schwangerschaft verhindern. Doch wie steht es mit der Sicherheit, wenn die Frau auch davor schon nicht ausreichend verhütet hatte? Antworten darauf lieferte diese aktuelle Studie aus den USA.

In einem Familienplanungszentrum in Salt Lake City (Utah) ließen sich 176 Frauen innerhalb von fünf Tagen nach dem letzten ungeschützten Geschlechtsverkehr ein IUD einsetzen. Knapp zwei Drittel entschieden sich für die Kombination aus oralem Levonorgestrel (LNG) zur Notfallkontrazeption plus LNG-IUD, der Rest für ein Kupfer-T. 76 Frauen (43%) gaben an, in den letzten 14 Tagen mehrfach Sex ohne Verhütungsmittel gehabt zu haben.

Ein zwei Wochen später zu Hause durchgeführter Schwangerschaftstest fiel nur bei einer Teilnehmerin positiv aus. Diese hatte das LNG-Regime erhalten und von viermaligem ungeschützten Verkehr berichtet – zweimal davon mehr als fünf Tage vor der

Notfallkontrazeption. Die Schwangerschaftsrate unter den Frauen, die schon vor Beginn des 120-Stunden-Zeitfensters nicht verhütet hatten, berechnete sich auf 2,5%.

Die Kupferspirale hatte sich in früheren Studien im Vergleich zu oralem LNG als das sicherere Notfallkontrazeptivum erwiesen. Insgesamt sprechen die neuen Daten nach Ansicht der Studienautoren aber dafür, dass es auch mit der Kombination aus „Pille danach“ und LNG-IUD sehr selten zu unerwünschten Schwangerschaften kommt, selbst wenn es mehr als fünf Tage davor ungeschützten Geschlechtsverkehr gab. CW

■ Sanders JN et al.: Unprotected intercourse in the 2 ... *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 592.e1-5  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170106](http://www.gyn-depesche.de/170106)

## Prämenopausales Mammakarzinom

## Gefahr für die Sexualfunktion

Eine Brustkrebsbehandlung kann die Sexualität und die Fertilität prämenopausaler Frauen erheblich beeinträchtigen. Kanadische Onkologen fassten den Einfluss der verschiedenen Therapieformen zusammen.

Etwa ein Viertel aller Mammakarzinom-Patientinnen befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnose noch im fortpflanzungsfähigen Alter. In den meisten Fällen ist der Tumor hormonrezeptorpositiv und eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen oder/ und Aromatasehemmer indiziert. Die Folge ist eine transiente oder permanente Ovarialinsuffizienz. Durch eine zusätzliche ovarielle Suppression mit GnRH-Analoga werden Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Libidoverlust und Scheidentrockenheit noch verstärkt. Die Chemotherapie beeinträchtigt ebenfalls in den meisten Fällen die Ovarfunktion.

Wie hoch das Risiko einer dauerhaften Amenorrhoe ist, hängt vor allem vom Alter der Patientin und dem Therapieregime ab. Je höher die Zykluszahl und die Dosierung – insbesondere von alkylierenden Substanzen wie Cyclo-

phosphamid –, umso mehr steigt die Gefahr von Infertilität und sexueller Dysfunktion. Auch Operation und Radiotherapie können sich negativ auf das Sexualleben auswirken: Hautveränderungen, Schmerzen, das veränderte Körperbild bei einer Mastektomie oder ein Lymphödem nach einer axillären Lymphektomie belasten oft die Libido.

Wichtig ist nach Ansicht der Autoren, die Patientinnen vor Beginn der Therapie über das Risiko von Infertilität und sexueller Dysfunktion aufzuklären. Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung bietet sich die Kryokonservierung von Oozyten, Embryonen oder Ovargewebe an.

CW

■ Ahmed S et al.: Effect of surgery and adjuvant therapy in reproductive and sexual dysfunction in premenopausal women with breast cancer. *Reprod Syst Sex Disord* 2016; 5: doi:10.4172/2161-038X.1000169  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170109](http://www.gyn-depesche.de/170109)



Ganzheitlich und auf natürlicher Basis

## Multifaktorielle Therapie beim prämenstruellen Syndrom (PMS)

Vom prämenstruellen Syndrom (PMS) sind bis zu 90% aller Frauen im reproduktiven Alter betroffen. Die möglichen Ursachen des PMS sind zahlreich und im Einzelfall nicht immer klar zu differenzieren. Daher bietet sich eine multifaktorielle Therapie z. B. mit Bonasanit® plus an. Das Nahrungsergänzungsmittel enthält Pflanzenextrakte, Vitamine, Spurenelemente und Coenzym Q<sub>10</sub> und sollte regelmäßig und langfristig eingenommen werden. So können die oft stark Lebensqualität-einschränkenden PMS-Symptome bestmöglich gelindert werden.

Das prämenstruelle Syndrom umfasst eine Reihe psychologischer und körperlicher Symptome, z. B. Depression, Ängstlichkeit, Reizbarkeit und Stimmungsschwankungen, sowie Bauchkrämpfe, Blähungen, Ödeme und Mastalgie. Bei der Diagnose sind weniger die einzelnen Symptome ausschlaggebend, sondern vielmehr deren zeitliche Assoziation mit dem Menstruationszyklus. So tritt das PMS nur während der lutealen Phase des Zyklus, also nach der Ovulation, auf und bildet sich in den ersten Tagen der Menstruation in der Regel wieder zurück, so Dr. Wolfgang Eisenlohr, Schönbrunn.

Die genaue Pathogenese des PMS ist nach wie vor unklar. Kernursachen sind zyklische Veränderung der Hormonkonzentrationen und Neurotransmitter („Übersensitivität“ auf Hormone bzw. Beeinflussung durch Serotonin und GABA).<sup>1</sup> Eine Vitamin- und Mineralstoff-Dysbalance spielt eine zusätzliche Rolle.<sup>2</sup> Je nach Studie liegt die Prävalenz des PMS zwischen 12 und 90%. Im Durchschnitt sind ca. 75% der Frauen betroffen, so Eisenlohr.

### Verzehrempfehlung\*

- 1x tgl. 1 Mikronährstoff-Kapsel (=Tagesportion) vorzugsweise zu oder nach einer Mahlzeit (Frühstück oder Mittagessen)

#### und zusätzlich

- 1x tgl. 1 Magnesium-Brausetablette am Abend in einem Glas Wasser auflösen

\* Die Einnahme sollte regelmäßig und langfristig erfolgen – mindestens über einen Zeitraum von vier Monaten. Bei akuten PMS-Beschwerden kann die Dosierung auf 2 Mikronährstoff-Kapseln und 2 Magnesium-Brausetabletten erhöht werden. Die Kapsel ist für Veganer geeignet und die Brausetablette Aspartam-frei.

In Zusammenhang mit dem PMS sind zudem zahlreiche weitere Kausalitäten beschrieben, z. B. Dysthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Infektionen, Umweltgifte, Koffein, Vitamin- und Mineralstoffmangel, Stress, traumatische Erlebnisse sowie Ernährung und Bewegung. Kurz: Das PMS ist eine multifaktorielle Störung, die man auch als „psychoendokrine Dysfunktion“ bezeichnen kann. Oft hat das PMS beträchtliche psychosoziale und ökonomische Auswirkungen für die betroffene Patientin und kann zu einer deutlich verminderten Lebensqualität führen.<sup>3</sup>

### Multifaktorielle Ätiologie – multifaktorielle Therapie

Da das PMS über eine multifaktorielle Ätiologie verfügt, bei der im individuellen Patientinnen-Fall die einzelnen Ursachen häufig nicht ermittelt werden können, eignet sich zur Therapie besonders ein ebenfalls multifaktorieller Ansatz. Hierfür steht mit Bonasanit® plus ein diätetisches Lebensmittel (bilanzierte Diät) zur Verfügung, welches sieben PMS-Therapieansätze auf natürlicher Basis vereint:

- Stabilisierung der Aminosäurebilanz mit **Vitamin B<sub>6</sub>** – Vitamin B<sub>6</sub> bessert PMS-Beschwerden aufgrund seiner Rolle bei der Neurotransmittersynthese im ZNS<sup>4,5,6</sup>
- Erhöhung der Stresstoleranz von Körper und Seele und ...
- Milderung und Ausgleich von Stressreaktionen mit **Schisandra-Fruchtextrakt** und **Passionsblumen-Extrakt** – das flüchtige Öl aus *Schisandra chinensis* wirkt beruhigend, schlaffördernd und anxiolytisch

### Bonasanit® plus enthält\*

- Vitamin B<sub>1</sub> (1,5 mg), B<sub>2</sub> (1,4 mg), B<sub>6</sub> (20 mg), B<sub>12</sub> (12,5 µg), A (1335 I.E.), C (100 mg), D<sub>3</sub> (15 µg) und K<sub>1</sub> (80 µg)
- Biotin (150 µg)
- Coenzym Q<sub>10</sub> (30 mg)
- Zink (5 mg), Kupfer (500 µg), Selen (90 µg), Chrom (50 µg), Molybdän (40 µg)
- Schisandra-Fruchtextrakt (100 mg)
- Passionsblumen-Extrakt (100 mg)
- Emblica-Fruchtextrakt (100 mg)
- Magnesium (200 mg, in der Brausetbl.)

\* pro Tagesportion (1 Kapsel + 1 Brausetablette)

und reduziert die Schweißbildung; die Passionsblume ist in der Wirkung mit Tranquilizern vergleichbar und wirkt zudem stark antioxidativ

- Weitere **Antioxidantien** als Schutz vor aggressiven freien Radikalen und ...
- Regelung des Zusammenspiels der Körperzellen mit **Vitaminen, Spurenelementen** und **Emblica-Fruchtextrakt**
- Ausgleich des Hormonhaushalts und ...
- Anregung des Energiestoffwechsels und Stärkung des zellulären Energiestatus mit **Vitamin D, B-Vitamine** und **Coenzym Q<sub>10</sub>**

Die Kombination aus pflanzlichen Wirkstoffen, Vitaminen und Mineralstoffen wird der multifaktoriellen Kausalität des PMS am ehesten gerecht, so Eisenlohr abschließend. Zwischen den einzelnen Inhaltsstoffen entsteht dabei ein effektiver therapeutischer Synergismus. Zu Inhaltsstoffen und der Verzehrempfehlung siehe Hinweiskästen.

### Literatur

[1] Green LJ et al., BJOG 2016; DOI: 10.1111/1471-0528.14260; [2] Kia AS et al., Health Promot Perspect 2015; 5: 225-30; [3] Haenggi-Bally D, Schweiz Med Forum 2007; 7: 834-8; [4] Ebrahimi E et al., J Caring Sci 2012; 1: 183-9; [5] Fathizadeh N et al., Iran J Nurs Midwifery Res 2010; 15(suppl1): 401-5; [6] Biggs WS, De-muth RH, Am Fam Physician 2011; 84: 918-24

### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Berichterstattung: Dr. med. Christian Bruer  
Quelle: FORTBILDUNGSKOLLEG Gyn-Depesche,  
8.10.2016, Stuttgart

Druck: Vogel Druck, Höchberg; © 2017 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der  
Biokanol Pharma GmbH, Rastatt



## Evidenzbasiertes Stufenschema für die Praxis

# Hyperemesis gravidarum

Übelkeit und Erbrechen sind während einer Schwangerschaft häufig und betreffen bis zu 85% aller Schwangeren. Unter der schwersten Form, der Hyperemesis gravidarum, leiden immerhin noch 0,3 bis 3%. In einer umfangreichen Metaanalyse wurden nun die aktuellen Therapieoptionen – medikamentöse und nicht medikamentöse – zusammengetragen und entsprechend ihrer Evidenz ein Stufenschema zur Behandlung vorgestellt. Dieser Algorithmus basiert auf dem wesentlichen Entscheidungskriterium der Schwere der Hyperemesis gravidarum.

Bei der Hyperemesis gravidarum kommt es zu hartnäckigem Erbrechen, welches von Dehydrierung, Elektrolytverschiebung, Ketose, Mangelernährung und schwerem Gewichtsverlust begleitet werden kann. Die Symptome treten für gewöhnlich zwischen der 6. und 8. Gestationswoche auf und klingen häufig vor der 20. Woche wieder ab. In schweren Fällen können eine Hospitalisierung sowie enterale und parenterale Ernährung notwendig werden. Die Erkrankung ist mit Frühgeburtlichkeit und SGA-Entbindungen assoziiert. Die vorliegende Arbeit untersuchte über 13 000 Originalpublikationen und fasste die Erkenntnisse aus 78 geeigneten Studien zusammen (insgesamt 8930 Patientinnen).

Therapeutisch sollte man zunächst *einfache First-line-Maßnahmen* empfehlen, wie z. B. Lebensstiländerungen (kleine Mahlzeiten; Vermeidung von „Ernährungstriggern“ und starken Gerüchen; kohlenhydratreiche und fettarme Speisen) und OTC-Präparate (Vitamin B<sub>6</sub>, Ingwer) oder Akupressurbänder gegen Seekrankheit. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, kann man Second-line-Optionen ergreifen, wie z. B. eine Reihe antiemetischer Medikamente, i.v. Flüssigkeit und Elektrolytausgleich. Drittlinienmaßnahmen umfassen dann – bei schweren und persistierenden Symptomen – die Krankenhauseinweisung und Kortikosteroide.

### Bei leichten Symptomen

Der vorgeschlagene Therapiealgorithmus unterscheidet zwischen leichten, moderaten und schweren Symptomen, denen jeweils entsprechend der verfügbaren Evidenz spezifische Therapiemaßnahmen zugeordnet werden. Allerdings bezeichnen die Autoren die Studienlage insgesamt als nur mittelmäßig verlässlich. Die Schwere einer Hyperemesis gravidarum kann man mit spezifischen Tools bestimmen (PUQE = Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea), aber auch mit der einfachen VAS (visuelle Analogskala von 0 = keine Symptome bis 10 = schwerste Symptome).

Bei leichten Symptomen kann man Ingwer, der frisch, als Tabletten oder Kapseln zum Einsatz kommt, empfehlen. Vier randomisierte kontrollierte Studien (RCT) verglichen Ingwer mit Placebo und alle fanden eine bessere Symptomlinderung durch Ingwer als mit Placebo (unabhängig von der Zubereitungsform). In einer Studie sah man lediglich eine Symptomverbesserung, aber keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Erbrechen. Vier weitere Studien verglichen Ingwer mit Vitamin B<sub>6</sub>: Zwei berichteten über günstigere Nausea-Scores mit Ingwer, zwei fanden keinen Unterschied. Im Vergleich zu Akupressurbändern gegen Seekrankheit ergab eine weitere von den Autoren ausgewertete Studie eine Überlegenheit für Ingwer.

Zusammenfassend war die Gabe von Ingwer mit der Besserung von leichten Symptomen verbunden (Empfehlung Level A, Klasse IIa). Typischerweise empfiehlt man die Einnahme von 250 mg Ingwer alle sechs Stunden.

Drei RCT verglichen bislang **Akupressur** mit Placebo. In zweien davon schnitt die Akupressur am bekannten Punkte P6 (distaler Unterarm beugeseitig handgelenksnah) besser ab als die Druckausübung an alternativen Körperstellen. In einer weiteren Studie war die Akupressur des KID21-Punktes (6 cm kranial des Umbilicus, 5 cm lateral der Mittellinie) von Vorteil. Insgesamt lag für die Akupressur schlussendlich eine Level-A-Klasse-IIa-Empfehlung bei leichten Hyperemesis-gravidarum-Beschwerden vor. **Nervenstimulation** und **Akupunktur** schnitten schlechter ab, denn deren Benefit für die Patientinnen blieb unklar.

**Vitamin B<sub>6</sub>** (Pyridoxin) besserte einer Studie mit 342 Patientinnen zufolge leichte bis moderate Übelkeitssymptome besser als Placebo, nicht aber das Erbrechen. In einer weiteren Studie war Hochdosis-B<sub>6</sub> (10 mg/d) einer niedrigeren Dosierung (1,28 mg/d) überlegen. Insgesamt sprach man sich für Vitamin B<sub>6</sub> als Level-A-Klasse-IIb-Option aus. Die Dosisempfehlung der Autoren lautet: 10 bis 25 mg alle acht Stunden.



*Symptomschwere-adaptiert therapieren!*

### Bei moderaten Symptomen

Bei mittelschweren Symptomen schlagen die Autoren die **Kombinationstherapie aus Vitamin B<sub>6</sub> und Doxylamin** vor, deren Empfehlungsgrad bei Level A Klasse IIa liegt. In drei RCT wurde diese Kombination getestet und zeigte sich **1.** als besser als Placebo, **2.** als insgesamt zwar wirksam, aber weniger wirksam als Ondansetron, und **3.** als besser wirksam, wenn man die Kombi präemptiv bereits vor Symptombeginn gab (versus nach Symptomaufreten). Dosierung: 10 mg Doxylamin + 10 mg Pyridoxin bis zu viermal tgl. falls notwendig.

Für **Antihistaminika** sahen die Autoren generell nur eine Evidenz von begrenzter Qualität (Level B Klasse IIa).

Eine Studie mit 159 Patientinnen verglich **Metoclopramid** mit **Promethazin** und fand für beide Substanzen eine vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf Emesis und Nausea (Level A Klasse IIa). Dosierung: Metoclopramid 10 mg alle acht Std., Promethazin 25 mg alle acht Std.

In zwei Studien verglich man **Ondansetron** mit Metoclopramid. Hierbei zeigte sich insgesamt eine vergleichbar gute Wirksamkeit, allerdings wies Metoclopramid mehr Nebenwirkungen auf, und Ondansetron erzielte an Tag 4 etwas bessere Nausea-Scores. Ondansetron wies dabei sowohl bei moderaten als auch bei schweren Symptomen eine gute Wirksamkeit auf und wird von den Autoren daher in beiden Szenarien empfohlen. Dosierung: 4 mg alle acht Std., Empfehlungsgrad Level A Klasse IIa.

### Bei schweren Symptomen

Neben dem bereits erwähnten Ondansetron kommen bei schweren Symptomen **Kortikosteroide** zum Einsatz. Die Datenbasis besteht

aus drei RCT. Prednisolon war in einer Studie Placebo *nicht* überlegen. Methylprednisolon war in einer weiteren Untersuchung Promethazin ebenbürtig, führte allerdings zu weniger Rehospitalisierungen. Im Vergleich zu Metoclopramid war Hydrokortison mit weniger Vomitus-Episoden assoziiert. In Summe war die Evidenzlage demnach unklar – dennoch können Kortikosteroide in schweren Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. Hydrokortison 100 mg i.v. 2x tgl., später Prednisolon 40 bis 50 mg tgl. mit schrittweiser Dosisreduktion bis zur kleinstmöglichen Erhaltungsdosis, Evidenzlevel A Klasse IIb).

Transdermale Clonidin-Pflaster wurden in einer kleinen Crossover-Studie (n=12) untersucht, in der Patientinnen auf kein anderes Antiemetikum angesprochen hatten. Die Verbesserung des Symptom-Scores fiel mit dem Pflaster besser aus und der Bedarf an weiteren Antiemetika und i.v.-Flüssigkeit war geringer. Dennoch stellt aktuell transdermales Clonidin kein etabliertes Behandlungsverfahren bei Hyperemesis gravidarum dar (Level B Klasse IIb). **CB**

**U** McParlin C et al.: Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. JAMA 2016; 316: 1392-1401

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170111](http://www.gyn-depesche.de/170111)

### Frage 1: KEINE einfache First-line-Maßnahme ist

- A kleine Mahlzeiten
- B Ingwer
- C Clonidin-Pflaster
- D kohlenhydratreiches Essen
- E Akupressur-Armband

### Frage 2: Metaanalyse basiert auf

- A 78 Studien
- B 8930 Studien
- C keinem RCT
- D ausschließlich Expertenmeinungen
- E Klasse-IIIa-Empfehlungen

### Frage 3: NICHT empfohlen wird bei moderaten Symptomen:

- A Metoclopramid
- B Kortikosteroide
- C Vitamin B6 + Doxylamin
- D Promethazin
- E Ondansetron

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter [www.gyn-depesche.de/cme](http://www.gyn-depesche.de/cme).

## PERSPEKTIVE

### Zellversuche erfolgreich

## Metformin demnächst bei Präeklampsie?

**Die Präeklampsie ist eine schwere Schwangerschaftskomplikation. Ein wichtiger pathophysiologischer Prozess ist die plazentare Ischämie bzw. Hypoxie. In Vorversuchen fand man positive Effekt des Antidiabetikums Metformin auf dieses Hypoxie-Geschehen – und Metformin gilt als in der Schwangerschaft unbedenklich. Ist Metformin bald *das* neue Präeklampsie-Medikament?**

Die Versuche, über die nun berichtet wurden, führte man in vitro an humanen Zellen in der Petrischale durch. Auch wenn die Ergebnisse positiv ausfielen, dürfte es bis zur routinemäßigen klinischen Anwendung noch einige Studien und Jahre dauern ... Aber eins nach dem anderen.

Bei der Präeklampsie kommt es zur vermehrten Freisetzung von sFlt-1 und sEng (lösliche Fms-ähnliche Tyrosinkinase-1; lösliches Endoglin) in den mütterlichen Blutkreislauf. So entstehen u. a. Endotheldysfunktion, Hypertonie und Multiorganversagen. Metformin kann, so zeigten es Vorversuche, auf diese Kaskade einwirken, indem es in den Mitochondrien die Atmungskette beeinflusst. Also nahmen die Forscher Pla-

zenta-, Endothel- und Plazentazottengewebe und versetzten es mit Metformin.

Metformin zeigte sich in der Lage, sFlt-1 und sEng in den Geweben zu reduzieren. In einem weiteren Versuch beobachtete man eine Bradykinin-Wirkung: Diese war unter Einfluss eines Plazenta-Mediums verschlechtert, und dieser Effekt konnte wiederum von Metformin abgeschwächt werden.

Metformin hat, so schlussfolgern die Autoren aufgrund ihrer präklinischen Ergebnisse, das Potenzial, eine Präeklampsie zu verhindern oder zu therapieren. **CB**

**S** Brownfoot FC et al.: Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 ... Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 356.e1-15

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161123](http://www.gyn-depesche.de/161123)

## Fetales Wohlergehen

## Sensibilität für Kindsbewegungen erhöhen

**Reduzierte fetale Aktivität kann ein Hinweis auf bevorstehende Komplikationen sein. Wie man das Bewusstsein der Mutter für Kindsbewegungen schärfen kann, und ob das überhaupt Sinn macht, untersuchte eine norwegische Arbeitsgruppe.**

Die Autoren fanden 16 Studien, die mögliche Interventionen zur besseren maternalen Wahrnehmung fetaler Aktivität testeten. In den meisten wurden verschiedene Methoden zur fetalen Bewegungszählung eingesetzt. Allerdings erwies sich die Qualität der Studien als gering bis mäßig mit großer Heterogenität.

Deshalb konnten die Autoren nur eingeschränkte Schlussfolgerungen ziehen. Eine große randomisierte Studie mit knapp 70 000 Teilnehmerinnen und zwei nicht-randomisierte Studien mit über 80 000 Teilnehmerinnen fanden keinen oder keinen signifikanten Effekt der Intervention auf das Totgeburtsrisiko – vier andere mit insgesamt 35 000 Teilnehmerinnen dagegen schon. In Studien, die die Auswirkungen der fetalen Bewegungszählungen auf die maternale pränatale Bindung untersuchten,

zeigte sich zum Teil ein positiver Einfluss, zum Teil aber auch nicht. Hinweise, dass die vermehrte Aufmerksamkeit maternale Ängste schüren könnte, ergaben sich in keiner Studie. Daten zur Kosteneffizienz lagen nicht vor.

Konkrete Empfehlungen können aus den Ergebnissen des systematischen Reviews nicht abgeleitet werden. Die indirekte Evidenz sprach aber dafür, dass fetale Bewegungszählungen – gleich welcher Art – das perinatale Outcome verbessern. Zumindest sollten Schwangere über die Bedeutung der Kindsbewegungen informiert und dazu angehalten werden, beim Verdacht auf eine eingeschränkte fetale Aktivität den Arzt aufzusuchen. **CW**

**U** Winje BA et al.: Interventions to enhance maternal awareness of decreased fetal movement: a systematic review. BJOG 2016; 123: 886-98

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161107](http://www.gyn-depesche.de/161107)

## Zweitgravida und BMI

## Gewicht halten, Kind Nummer zwei zuliebe

Für beste Überlebenschancen des zweiten Kindes sollten Mütter zwischen den Schwangerschaften ihren BMI halten. Das arbeitete eine Kohortenstudie heraus. Bei **initialem Übergewicht der Mutter verbesserte die BMI-Reduktion vor der Folgeschwangerschaft allerdings das Outcome.**

In die Studie gingen die Geburtsregisterdaten von 456 711 Müttern ein, die ihr erstes und zweites Kind zwischen 1992 und 2012 in Schweden geboren hatten. Die Autoren ermittelten und verglichen die BMI in beiden Frühschwangerschaften. Insgesamt war ein stabil bleibender BMI (maximale Veränderung  $\pm 1$  Einheit) mit der geringsten Mortalität assoziiert – dieser Wert galt als Referenzwert.

Das Kernergebnis: Beim BMI-Zuwachs von 4 oder mehr Einheiten erhöhte sich das Totgeburtsrisiko signifikant um 55%, wobei dieses Risiko linear zum BMI anstieg. Die Säuglingssterblichkeit in dieser Gruppe war leicht (um 23%) erhöht.

Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen der initial übergewichtigen und initial normalgewichtigen Mütter stellte sich heraus, dass ein BMI-Zuwachs bzw. -verlust das Risiko unterschiedlich beeinflusste. Bei Übergewichtigen halbierte eine BMI-Reduktion um 2 Einheiten das Risiko für neonatale Mortalität (RR 0,49). Bei Normalgewichtigen war ein vergleichbarer Gewichtsverlust mit einer erhöhten Säuglingssterblichkeit assoziiert (RR 1,57).

Mögliche Ursachen nannten die Autoren auch: Mehr Fettgewebe führt zur vermehrten Ausschüttung an Zytokinen, was unter anderem eine Frühgeburtlichkeit begünstigt. Verlieren initial übergewichtige Frauen erheblich an Gewicht, sinkt die Zytokinproduktion. Bei schlanken Frauen sinkt der BMI oft durch Erkrankungen, was eine Folgeschwangerschaft gefährden kann. **PP**

**█** Chattingius S, Villamor E: Weight change between successive pregnancies and risks of stillbirth and infant mortality ... Lancet 2016;387:558-65.  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/160633](http://www.gyn-depesche.de/160633)

**Neueste Studienergebnisse**  
tagesaktuell per E-Mail

**Jetzt registrieren:**  
[www.gyn-depesche.de/newsletter](http://www.gyn-depesche.de/newsletter)

## PRAXIS-TIPP

## Gestationsdiabetes

## Bei Allergie auf anderes Insulin umstellen

Eine allergische Reaktion auf ein Insulinpräparat ist selten und wird oft nicht durch das Insulin selbst, sondern durch einen der Zusatzstoffe ausgelöst. Deshalb ist eine Umstellung auf ein anderes Insulinpräparat sinnvoll.

Eine Insulinallergie ist eine sehr seltene Komplikation einer Insulintherapie, kann aber im Einzelfall durchaus lebensbedrohlich sein, vor allem dann, wenn es sich um eine sofort einsetzende Typ-1-Allergie oder um eine IgE-induzierte allergische Reaktion i. S. einer Anaphylaxie handelt. Die allergische Reaktion wird nicht immer durch das Insulin selbst induziert. Auslöser können auch Zusatzstoffe sein. Mit einem Wechsel auf ein anderes Insulinpräparat kann das Problem deshalb oft gelöst werden. Unter den Insulinanaloga ist das Risiko deutlich geringer. In schweren Fällen bei Typ-1-Diabetikern müssen im Einzelfall aber auch andere Maßnahmen wie Hyposensibilisierung oder Gabe von Antihistaminika ergriffen werden.

Bei Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes ist das Risiko für eine allergische Reaktion grundsätzlich geringer, da die Schwangerschaft mit einer physiologischen Immunsuppression assoziiert ist. Weltweit sind bisher weniger als 20 Fälle mit einer allergischen Reaktion auf Insulin bei Frauen mit Gestationsdiabetes veröffentlicht. Dazu gehören drei Patientinnen, bei denen innerhalb einer Woche nach Beginn von Insulin detemir eine lokalisierte allergische Reaktion an der Injektionsstelle aufgetreten war. Bei allen drei Patientinnen wurde die Insulintherapie auf Insulin glargin umgestellt. **PS**

**█** Morton A, Laurie J: Allergic reactions to insulin detemir in ... Aust Fam Physician 2016; 45: 485-6  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161259](http://www.gyn-depesche.de/161259)

## Zweitgravida nach Präeklampsie

## Echokardiographie zeigt Rezidivrisiko an

Nach einer Präeklampsie vor Schwangerschaftswoche 35 zeigt die maternale Echokardiographie, ob bei einer Folgeschwangerschaft ein Rezidiv droht. Ein niedriges Schlag- und Herzzeitvolumen sowie eine höhere Gefäßelastizität sprechen einer italienischen Fall-Kontroll-Studie zufolge für ein größeres Risiko.

75 normotensive Mütter, die in den ersten 34 Schwangerschaftswochen an einer Präeklampsie erkrankt waren, wurden 12 bis 18 Monate nach der Entbindung ihres ersten Kindes mittels Echokardiographie untersucht. Jeder Patientin wurden zwei Mütter mit gleichem Alter und BMI gegenübergestellt, deren Erstschwangerschaft komplikationslos verlaufen war. Die Patientinnen zeigten zwischen den Schwangerschaften eine asymptomatische kardiale Dysfunktion, die Kontrollgruppenmitglieder nicht. Keine Kontrollgruppenmitglieder und 22 Patientinnen (29%) erkrankten an Präeklampsie. Die Schwere der ersten Erkrankung hatte keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko, dafür offenbar die Ausprägung der kardialen Dysfunktion. Das durchschnittliche Schlagvolumen der Patientinnen mit Rezidiv betrug 63 ml, das der Patientinnen ohne Rezi-

div 70 ml, das der Kontrollgruppe 73 ml. Beim Herzzeitvolumen erreichten Patientinnen mit Rezidiv Durchschnittswerte von 4,6 versus 5,2 versus 5,3 Litern. Bei Patientinnen mit Rezidiv wurde durchschnittlich eine Gefäßelastizität (TVR) von 1638 versus 1383 versus 1341 dyn x sec<sup>-1</sup> x cm<sup>-5</sup> ermittelt.

„Die Schwangerschaft ist ein Stressmodell für das kardiovaskuläre System, und der schädliche Effekt der Erstschwangerschaft könnte bei einigen prädisponierten Patientinnen persistieren“, schlussfolgern die Autoren. Die Echokardiographie könnte helfen, besonders gefährdete Patientinnen zu identifizieren. **PS**

**█** Valensise H et al.: Persistent maternal cardiac dysfunction after preeclampsia identifies patients at risk for recurrent preeclampsia. Hypertension 2016; 67: 748-53

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/160632](http://www.gyn-depesche.de/160632)

## HIV-Infektion

**Keine fetale Gefährdung durch Zidovudin**

Eine antiretrovirale Therapie mit Zidovudin im ersten Trimenon führte in Studien nicht zu einer erhöhten Fehlbildungsrate. Ob sich die In-utero-Exposition auf das Risiko anderer fetaler Komplikationen auswirkt, untersuchte jetzt eine US-amerikanische Studiengruppe.

Aus dem „Antiretroviral Pregnancy Registry“ gingen prospektive Daten von 14 684 Einlingsschwangerschaften HIV-positiver Frauen hervor. 12 780 erhielten Zidovudin in Mono- oder Kombinationstherapie, 1904 andere antiretrovirale Medikamente. Nach einer intrauterinen Zidovudin-Exposition kam es in jeweils 1,2 bis 1,4% der Fälle zu einem Schwangerschaftsabbruch, einem Spontanabort oder einer Totgeburt. Nach einer antiretroviralen Therapie ohne Zidovudin lag die Lebendgeburtensrate deutlich niedriger: Der Anteil an Fehlgeburten betrug 7,6%, an induzierten Aborten 5,1% und an Totgeburten 1,5%. Allerdings wa-

ren die Frauen in dieser Gruppe im Schnitt rund zwei Jahre älter als in der Zidovudin-Gruppe, was nach Ansicht der Autoren zu diesem Effekt beigetragen haben könnte. Signifikant höher war nach Zidovudin dagegen das Risiko für ein Geburtsgewicht unter 2500 g (16,4 vs. 14,1%, relatives Risiko 1,17). Frühgeburten (<37. SSW) traten mit 12,3 bzw. 12,4% in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf.

Insgesamt, so schließen die Studienautoren, scheint das Risiko fetaler, nicht fehlbildungsbedingter Komplikationen durch eine antiretrovirale Therapie mit Zidovudin in der Schwangerschaft nicht anzusteigen. Dennoch müsse die Indikation unter Abwägung der Risiken für Mutter und Kind gestellt werden. **CW**

☒ Vannappagari V et al.: Association between in utero zidovudine exposure and nondefect adverse birth outcomes: analysis of prospectively collected data from the Antiretroviral Pregnancy Registry. BJOG 2016; 123: 910-6

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161106](http://www.gyn-depesche.de/161106)

**Neueste Studienergebnisse**  
tagesaktuell per E-Mail

**Jetzt registrieren:**  
[www.gyn-depesche.de/newsletter](http://www.gyn-depesche.de/newsletter)

## Weißkittel-Hypertonie

**Mehr als Schein**

Die Indizien nehmen zu, dass auch ein Weißkittel-Hochdruck (WKH) konkrete Auswirkungen auf Herz und Gefäße hat.

Griechische Experten gingen der Rolle des Biomarkers Cystatin C bei WKH nach. Die Studie in Athen schloss 204 Patienten mit WKH und 183 ohne ein. Die hämodynamischen Parameter waren im Schnitt bei WKH in Richtung pathologischer Werte verändert; das Cystatin C war höher als bei Normotension.

Welche Rolle das Cystatin C für die kardiovaskuläre Pathophysiologie spielt, ist noch weitgehend unklar. Man weiß aber, dass eine chronische Nephropathie mit Cystatin-C-Veränderungen einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen bei WKH darstellt. Die WKH fördert offenbar chronische Nierenerkrankungen. Als sensibler Parameter für eine sich verschlechternde Nierenfunktion kann Cystatin C dienen. **WE**

☒ Androulakis E et al.: Subclinical organ damage in white-coat hypertension ... J Clin Hypertens (Greenwich) 2016; Epub Jul 21; doi: 10.1111/jch.12882

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161055](http://www.gyn-depesche.de/161055)

Diese Anzeige ist  
in der PDF-Version  
nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

Herr Alfred Neudert  
Tel.: 089/436630-30  
[neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

HIV-positive Frauen

### Mit AMH Menopause vorhersagen

Eine HIV-Infektion kann zu einer früheren Menopause führen. Bei HIV-infizierten Frauen kann die Menopause aber zusätzliche negative Effekte haben, wie z. B. ein weiteres Absinken der CD4-Zellen. Nun fanden die Autoren mit dem Anti-Müller-Hormon (AMH) einen validen Marker zur Prognose des Menopausen-Alters bei HIV-positiven Frauen.

2461 HIV-positive Frauen wurden in die Kohortenstudie eingeschlossen. Man entnahm die Daten der Women's Interagency HIV Study. Es zeigte sich, dass der Wert des Serum-AMH im Alter von 40 Jahren signifikant mit dem Alter bei Eintritt in die Menopause assoziiert war, in der Art und Weise, dass ein höherer AMH-Wert für eine spätere Menopause sprach (siehe Abb. 1). Auch nach multivariater Analyse blieb dieser Zusammenhang valide.

Mit jeder Verdoppelung des AMH erhöhte sich das Menopausen-Eintrittsalter um das 1,5-fache. Innerhalb der 10. Perzentile des mit 40 Jahren gemessenen AMH betrug das mediane Menopausenalter 45 Jahre, innerhalb der 90. Perzentile 52 Jahre. Weitere unabhängige Faktoren für eine frühe Menopause waren Rauchen, HCV, HIV-RNA-Level und AIDS.

Die Autoren denken, dass der von ihnen gefundene Zusammenhang zwischen AMH und Menopausenalter auch für andere chronische Erkrankungen außer HIV gelten könnte. Bewiesen aber ist das freilich noch nicht. **CB**

**█** Scherzer R et al.: Use of antimüllerian hormone to predict the menopausal transition in HIV-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 46.e1-11  
 Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170171](http://www.gyn-depesche.de/170171)

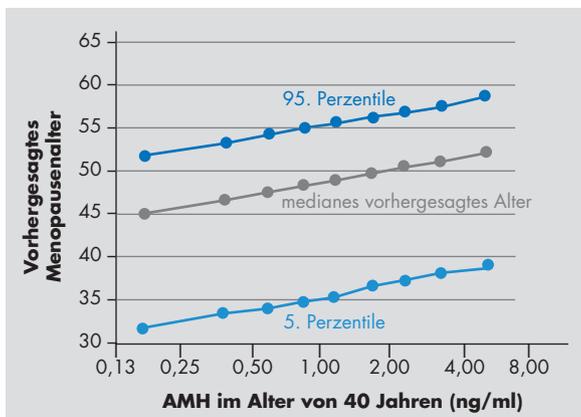


Abb 1: Menopausenalter und AMH hängen zusammen

Postmenopausaler Hormonersatz

### Frühe Östrogentherapie schützt Gefäße

Der Effekt der Hormonersatztherapie (HRT) auf kardiovaskuläre Erkrankungen ist abhängig vom richtigen Timing. Ein früher Beginn kann offenbar die Progression der Atherosklerose bremsen, wie eine US-amerikanische Studie belegt.

An der kalifornischen ELITE-Studie (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) nahmen 643 gesunde postmenopausale Frauen teil. Bei 271 von ihnen lag die Menopause weniger als sechs Jahre zurück, beim Rest bereits mehr als zehn Jahre. Randomisiert erhielt in beiden Gruppen jeweils etwa die Hälfte der Frauen täglich 1 mg 17-Estradiol oral plus bei intaktem Uterus an zehn Tagen pro Monat 45 mg mikronisiertes Progesteron in Form eines Vaginalgels. Die Vergleichsgruppe bekam Plazebo. Alle sechs Monate wurde per Ultraschall die mittlere Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (CIMT) bestimmt.

Nach einem Follow-up von im Mittel knapp fünf Jahren war die CIMT in den Studiengruppen unterschiedlich stark gewachsen. Bei den früh menopausalen Frauen nahm sie unter Plazebo um 0,0078 mm jährlich zu, mit Hormontherapie aber nur um 0,0044 mm. War die letzte Periodenblutung zu Studienbeginn dagegen schon mehr als zehn Jahre her, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Plazebo- und der HRT-Gruppe. Ein signifikanter Effekt der Östrogentherapie auf den Kalzium-Score der Koronararterien oder den Befund der CT-Koronarangiographie war allerdings auch bei einem frühen Beginn nicht nachweisbar. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Mammakarzinome, Myokardinfarkte, tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien – traten unter HRT und Plazebo etwa gleich häufig auf.

Dass der Zeitpunkt des Beginns einer Östrogentherapie über einen möglichen kardioprotektiven Effekt entscheidet, wird schon länger vermutet. Mehrere Metaanalysen randomisiert-kontrollierter Studien hatten ergeben, dass die HRT bei jüngeren, früh postmenopausalen Frauen das KHK-Risiko senkt, bei älteren dagegen nicht. In einem gewissen Widerspruch zu den Ergebnissen der ELITE-Studie stehen dagegen die 2012 veröffentlichten KEEPS-Daten (Kronos Early Estrogen Prevention Study): Hier wurde bei einer Niedrigdosistherapie mit

0,45 mg konjugierten Östrogenen oder 50 µg Estradiol transdermal (plus oralem Progesteron) kein signifikanter Einfluss auf die CIMT-Progression festgestellt. Möglicherweise, so die Interpretation der ELITE-Autoren, lag die Östrogendosis für eine nachweisbare Wirkung auf die Gefäßwände hier zu niedrig.

Obwohl in früheren Studien nachgewiesen wurde, dass die sonographisch gemessene CIMT-Zunahme mit der Progression der koronaren Atherosklerose und dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse korreliert, fanden die Autoren jedoch keine signifikanten Unterschiede bei den Ergebnissen der CT-Koronarangiographie. Dies könnte an der geringen Teilnehmerzahl bei dieser Untersuchung und kurzen Nachbeobachtungszeit liegen. Zudem waren keine Baseline-Messungen verfügbar. **CW**

**█** Hodis HN et al.: Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221-31  
 Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170103](http://www.gyn-depesche.de/170103)

KOMMENTAR

Die Ergebnisse der ELITE-Studie sind ein Beleg für die sogenannte Timing-Hypothese: Offensichtlich kann sich eine früh in der Postmenopause begonnene Hormontherapie günstig auf die Progression der Atherosklerose auswirken. Bei einem späteren Einsatz gilt das nicht mehr. Biologisch erklären lässt sich dies durch eine nachlassende Reaktionsfähigkeit der Rezeptoren im Gefäßsystem auf Östrogen aufgrund der fehlenden Exposition nach der Menopause. Die klinische Relevanz der Ergebnisse bleibt allerdings fraglich. Denn: Die CIMT-Progression ist nur ein Surrogatparameter. Um einen Einfluss der HRT auf die Inzidenz koronarer Ereignisse nachzuweisen, war die Studie nicht ausreichend dimensioniert. Ob ein Herzinfarkt auftritt oder nicht, hängt zudem nicht nur von der Plaque-Entstehung, sondern von weiteren Faktoren ab – etwa der Plaqueruptur und Thrombosebildung. Letztere könnte eine Östrogentherapie sogar fördern. Die geltenden Empfehlungen zu HRT und kardiovaskulärer Prävention erscheinen also nach wie vor vernünftig.

*Keaney JF et al.: Postmenopausal hormone therapy and atherosclerosis – time is of the essence. Ebd. 1279-80*

## Beim Neugeborenen erkennen und behandeln

### Opiat-Entzugssymptome

Die Inzidenz des neonatalen Abstinenz- oder Entzugssyndroms (NAS) hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Zwei kanadische Professorinnen fassten zusammen, was es bei der Diagnose und Therapie zu beachten gilt.

In den USA verfünffachte sich von 2000 bis 2012 die Zahl der NAS-Diagnosen; in anderen Ländern wurden ähnliche Steigerungen beobachtet. Auslöser ist die In-utero-Exposition mit illegalen, als Schmerzmittel eingesetzten oder im Rahmen einer Substitutionstherapie verabreichten Opiaten. Die Evidenz spricht dafür, dass Buprenorphin zu weniger schweren Entzugssymptomen als Methadon beim Neugeborenen führt.



Typisch Entzug: schrilles Schreien

### Zittern, Unruhe, Niesen

Zum NAS kommt es bei 55 bis 94% aller Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft Opiode eingenommen haben. Es wirkt sich vor allem auf das zentrale und vegetative Nervensystem sowie den Gastrointestinaltrakt aus: Zu den Symptomen zählen Zittern, Unruhe, schrilles Schreien, schwallartiges Erbrechen, erhöhter Muskeltonus, Gewichtsverlust, Schwitzen, Fieber, Niesen und marmorierte Haut. Auch Krampfanfälle und Atemstörungen können auftreten. Typischerweise manifestiert sich das klinische Bild innerhalb weniger Tage nach der Geburt. Allerdings kann sowohl der zeitliche Beginn der Symptomatik als auch deren Schwere erheblich variieren. Ausschlaggebend hierfür scheinen unter anderem die Art des Opioids, die Dosis und der Zeitpunkt der Exposition zu sein. So können beispielsweise Opiate mit einer längeren Halbwertszeit – etwa Methadon und Buprenorphin – zu einem verzögerten Symptombeginn führen. Zusätzliche auf den Fetus einwirkende Substanzen wie SSRI, Benzodiazepine oder Nikotin beeinflussen ebenfalls die Symptomatik. Bei Opioid-exponierten Neugeborenen sollte der postpartale Klinikaufenthalt verlängert werden. Die Beobachtung über einen Zeitraum von fünf Tagen scheint adäquat.

Schwangerschaften mit einem erhöhten NAS-Risiko zu identifizieren, ist allerdings nicht immer einfach. Aus Furcht vor sozialen

und juristischen Konsequenzen verschweigen die meisten Frauen illegalen Drogenkonsum.

Erleichtert wird ihnen die Offenlegung durch eine respektvolle, empathische und nicht wertende Gesprächsatmosphäre. Mehr Genauigkeit bietet eine ergänzende toxikologische Untersuchung der Schwangeren oder des Neugeborenen. Beim Kind erlaubt die Analyse von Mekonium oder Haarproben die Detektion einer Exposition seit Beginn des dritten bzw. zweiten Trimenons. In Nabelschnurblut oder Urin lassen sich Drogenrückstände dagegen nur einige Stunden/Tage nachweisen.

Zur objektiven klinischen Beurteilung von Neugeborenen mit NAS stehen verschiedene Bewertungsinstrumente zur Verfügung. Nach wie vor am weitesten verbreitet ist das „Finnegan Neonatal Abstinence Scoring Tool“ im Originalformat von 1975 mit 21 Elementen. Modifizierte Versionen wie die 7-Punkte-Kurzform „Finnegan Neonatal Abstinence Syndrome Scale“ von 2013 oder die MOTHER-NAS-Skala erscheinen für den klinischen Alltag oftmals besser geeignet.

### Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Ziel jeder Intervention beim NAS ist es, eine normale Entwicklung des Neugeborenen zu fördern und negative Auswirkungen (Krampfanfälle, mangelhafte Mutter-Kind-Bindung) zu verhindern. Dabei stehen nicht-pharmakologische Maßnahmen zunächst an erster Stelle. Dazu gehören eine reizarme Umgebung mit reduzierter Licht- und Geräuscheinwirkung, das Clustern von Versorgungsmaßnahmen, um längere Ruhephasen zu schaffen, Rooming-in und intensiver Körperkontakt. Auch das enge Wickeln in ein Tuch („Pucken“) und das Anbieten eines Beruhigungsschnullers werden empfohlen. Generell fehlen jedoch große randomisierte Studien, die die Wirksamkeit solcher Maßnahmen evaluieren. Gut be-

legt ist dagegen, dass gestillte Kinder an weniger schweren NAS-Symptomen leiden, seltener eine pharmakologische Therapie benötigen und schneller nach Hause entlassen werden können. Nimmt die Mutter an einem Substitutionsprogramm teil, sollte sie daher zum Stillen angehalten werden, sofern keine Kontraindikationen dagegensprechen.

### Medikamentöse Optionen

Bei etwa 60 bis 80% aller Neugeborenen mit NAS ist eine medikamentöse Therapie indiziert, um schwere Symptome wie Krampfanfälle, Fieber, Gewichtsverlust oder Dehydrierung zu lindern. Als First-line-Therapie wird allgemein entweder orales Morphin oder Methadon eingesetzt. Neuere Studien deuten darauf hin, dass sublinguales Buprenorphin im Vergleich zu Methadon die Behandlungsdauer und den Klinikaufenthalt verkürzt. Tinctura opii und Diazepam werden heute aufgrund von Sicherheitsbedenken und mangelnder Wirksamkeit nicht mehr empfohlen. Spricht das Kind auf die Monotherapie nicht ausreichend an, können als Second-line-Therapie zusätzlich Phenobarbital oder Clonidin gegeben werden. Sowohl die Aufdosierung des Opioids als auch der schrittweise Entzug sollten nach einem standardisierten Protokoll erfolgen. Dies scheint neueren Studien zufolge für das Outcome der Kinder entscheidender zu sein als die Wahl des Medikaments. Nach Beendigung der pharmakologischen Therapie können eine engmaschige medizinische Nachsorge im häuslichen Umfeld und psychosoziale Betreuung erfolgen.

CW

McQueen K et al.: Neonatal abstinence syndrome. N Engl J Med 2016; 375: 2468-79

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170090](http://www.gyn-depesche.de/170090)

#### Frage 4: KEIN NAS-Symptom ist:

- A Sedierung
- B schrilles Schreien
- C Fieber
- D Zittern
- E Niesen

#### Frage 5: NICHT zur Therapie sinnvoll:

- A sublinguales Buprenorphin
- B reizarme Umgebung
- C Aktivkohle
- D orales Morphin
- E Schnuller

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter [www.gyn-depesche.de/cme](http://www.gyn-depesche.de/cme).

PERSPEKTIVE

Vulvovaginale Atrophie

**Neue topische Therapie getestet**

**In den USA wurde eine neue, anwenderinnenfreundliche Darreichungsform zur lokalen Östrogenbehandlung der vulvovaginalen Atrophie getestet: eine Softgel-Vaginalkapsel.**

An der randomisierten Doppelblindstudie nahmen 50 postmenopausale Frauen mit mindestens einem mittelschweren oder schweren Symptom einer vulvovaginalen Atrophie teil. Sie erhielten 14 Tage lang täglich eine vaginale Softgel-Kapsel mit 10 µg 17β-Estradiol oder Placebo. Vor und nach der Behandlungsphase wurden die Beschwerden abgefragt sowie Vaginalmukosa, Zellbild und Vaginal-pH untersucht.

In der Verumgruppe stieg der Anteil der Superficial- und Intermediärzellen um 35,5 bzw. 18,7 Prozentpunkte an, während er unter Placebo weitgehend unverändert blieb. Im Gegenzug ging die Zahl der Parabasalzellen um 54,4 Prozentpunkte zurück. Der Vaginal-pH sank signifikant um 0,97 versus 0,34. Bei der Untersuchung wurden die Integrität des Vaginalepithels und die Sekretion als weniger atrophisch eingestuft.

Keine signifikante Verbesserung zeigte sich dagegen bei den subjektiv als besonders belastend empfundenen Beschwerden. Bei einer getrennten Betrachtung der Einzelsymptome fand sich jedoch eine Verringerung von Scheidentrockenheit und Dyspareunie. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Die nachgewiesene Verbesserung des vaginalen Maturationsindex und den Rückgang der atrophischen Effekte durch die Softgel-Kapsel halten die Studienautoren für klinisch relevant. Eine vorangegangene pharmakologische Studie hatte bereits gezeigt, dass die systemische Östrogenkonzentration bei der Softgel-Kapsel zwei- bis dreimal geringer als bei einer Vaginaltablette ist – ein weiterer, wohl auch klinisch relevanter Vorteil. **CW**

**R** Pickar JH et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 pilot trial evaluating a novel, vaginal softgel capsule containing solubilized estradiol. *Menopause* 2016; 23: 506-10  
 Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161275](http://www.gyn-depesche.de/161275)

Endometriumhyperplasie

**Rezidivrate unabhängig vom Gestagenregime**

**Hinsichtlich der Remissionsraten bei Endometriumhyperplasien ohne Atpyie hat sich das Levonorgestrel-IUD im Vergleich zu oralen Gestagenen als erfolgreicher erwiesen. In Norwegen untersuchte man jetzt die Rezidivraten.**

Randomisiert erhielten 153 Patientinnen mit einer Endometriumhyperplasie und geringem bis mittleren Malignitätsrisiko eine sechsmonatige Therapie entweder mit einem LNG-IUD oder mit oralem Medroxyprogesteronacetat (MPA) in kontinuierlicher oder zyklischer Administration.

Während der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit traten 55 Rezidive auf (41%). Knapp zwei Drittel davon wurden im ersten halben Jahr nach vollendeter Therapie diagnostiziert; Karzinome waren nicht darunter. Die Rückfallquote lag in allen drei Behandlungsgruppen etwa gleich hoch. Als unabhängige Prognosefaktoren erwiesen sich der Menopausenstatus und der Östrogenspiegel.

Allerdings weisen die Studienautoren darauf hin, dass die Stichprobengröße zu gering war, um Unterschiede von weniger als 30% bei den Rezidivraten mit ausreichender Aussagekraft nachzuweisen. Ursprünglich war die Studie nur darauf ausgelegt, die histologische Regression der Hyperplasie zu dokumentieren. In diesem Punkt hatte sich das LNG-IUD wie erwartet als überlegen herausgestellt. **CW**

**R** Ørbo AN et al.: Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG* 2016; 123: 1512-9

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161283](http://www.gyn-depesche.de/161283)

KOMMENTAR

In einer 2013 veröffentlichten Studie ergab sich – im Gegensatz zur hier vorliegenden Studie – nach einer oralen Gestagentherapie im Vergleich zum LNG-IUD ein fast dreimal so hohes Rezidivrisiko. Allerdings wurde die Spirale damals fünf Jahre in situ belassen. Zudem stellte sich als unabhängiger und potenziell modifizierbarer Risikofaktor für eine Rezidivierung ein BMI über 35 kg/m<sup>2</sup> heraus. Um die Rückfallgefahr zu minimieren, ist daher eine fünfjährige Therapie mit dem LNG-IUD sowie eine Gewichtsreduktion bei adipösen Patientinnen zu empfehlen. Bei einem erhöhten Rezidivrisiko, Progression der Hyperplasie oder Atpyien sollte die Patientin außerdem langfristig überwacht werden.

*Gallos ID: Risk of relapse of endometrial hyperplasia is high and long-term treatment and follow up are recommended. Ebd. 1520*

Chronische Beckenschmerzen

**Evolution hinkt hinterher**

**Für chronischen Beckenschmerz gibt es zahlreiche Gründe. Evolutionsmediziner sehen dabei eine tieferliegende Ursache: die zu langsame evolutionäre Anpassung an eine gestiegene Zahl von Menstruationszyklen.**

Eine längere Lebenserwartung, eine frühere Menarche, eine geringere Zahl von Schwangerschaften und Laktationsperioden – all diese Faktoren haben dazu geführt, dass sich die Menstruationszyklen im Leben einer Frau im Lauf der Menschheitsgeschichte vervielfacht haben. Dysmenorrhoe ist besonders bei Patientinnen mit chronischen Beckenschmerzen weit verbreitet: In einer Studie klagten 62% der Betroffenen über starke, seit Jahren bestehende Menstruationsschmerzen – bei kutaner Allodynie sogar 89%. Möglicherweise mündet der wiederkehrende viszerale Schmerz durch eine Sensibilisierung der Nozizeptoren auf Entzündungsmediatoren langfristig in eine persistierende Hyperalgesie.

Für diese Hypothese spricht, dass die Schmerzsensibilisierung umso ausgeprägter war, je länger die Dysmenorrhoe bereits bestand. Zudem fanden die Autoren heraus, dass die Suppression der Menstruation bei Patientinnen mit chronischen Beckenschmerzen mit einer Reduktion der Allodynie assoziiert war.

Der Theorie der Autoren: Chronischer Beckenschmerz ist die Folge einer evolutionären Maladaptation der Schmerzphysiologie an die gestiegene Zykluszahl und die damit verbundenen Menstruationsschmerzen. **CW**

**U** Jarrell J et al.: Evolutionary considerations in the development of chronic pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 201-3

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161285](http://www.gyn-depesche.de/161285)



Bei bakterieller Vaginose: Gesunde Vaginalflora gezielt fördern

## Vaginalsuppositorien mit Laktobazillen

Im fortpflanzungsfähigen Alter leidet etwa jede fünfte Frau mindestens einmal an einer bakteriellen Vaginose. Dabei ist die Döderleinflora reduziert, die Anaerobier breiten sich aus. Nach einer Antibiotika-Behandlung kommt es bei vielen Frauen zu einem Rezidiv. Um die Zahl der Laktobazillen zu erhöhen, den pH-Wert zu senken und die unerwünschten Keime zurückzudrängen, eignen sich Vaginalsuppositorien mit Laktobazillen und einem Prebiotikum wie SymbioVag®.

Viele Frauen mit bakterieller Vaginose erhalten leitliniengerecht<sup>1</sup> Antibiotika, die zunächst bei der Mehrzahl der Betroffenen die unerwünschten Bakterien abtöten und so zur Besserung der Symptome führen. Die Heilungsraten für eine Therapie mit Metronidazol und Clindamycin liegen zwischen 50 und 80%. Jedoch erleiden über 50% der antibiotisch behandelten Patientinnen innerhalb des nächsten halben Jahres ein Rezidiv. Laktobazillenhaltige Vaginalsuppositorien können die natürliche Vaginalflora gezielt unterstützen.

### Keimspektrum verschoben

Eine bakterielle Vaginose ist durch eine veränderte Zusammensetzung der bakteriellen Gemeinschaft gekennzeichnet. Die sonst dominierenden Laktobazillen (Döderleinflora) sind nur noch in geringen Zellzahlen vorhanden. Dagegen vermehren sich die anaeroben Bakterien um das 100- bis 1000fache. Besonders *Atopobium vaginae* und *Gardnerella vaginalis* bereiten Probleme. Oft ist der pH-Wert bei einer Vaginose erhöht, was die Vermehrung der anaeroben Keime begünstigt.

### Biofilm schützt Pathogene

Die beiden pathogenen Arten *Atopobium vaginae* und *Gardnerella vaginalis* sitzen in der Regel auf den Epithelzellen der Vagina in einem Biofilm. Darin sind sie vor den Antibiotika geschützt und können sich nach der Antibiose erneut vermehren. Der Rückfall erfolgt vor allem dann, wenn die schützenden Milchsäurebakterien weiterhin vermindert sind.

Hier können Vaginalsuppositorien mit Laktobazillen helfen. In einer Studie wurde die Fähigkeit von Laktobazillen, Biofil-

me mit hohen Zellzahlen von *Gardnerella vaginalis* aufzubrechen, entdeckt.<sup>2</sup> Aber nicht nur im Anschluss an eine Antibiose, auch alleine können Milchsäurebakterien erfolgreich gegen eine bakterielle Vaginose wirken, wie eine Studie mit SymbioVag® zeigte.<sup>3</sup>

### Studie mit Vaginalzäpfchen

Die multizentrische Studie untersuchte die Wirksamkeit des Vaginalsuppositoriums bei 103 Frauen zwischen 18 und 56 Jahren. Sie litten an einer bakteriellen Vaginose (entspr. der Amsel-Kriterien). Ihr Scheiden-pH-Wert lag über 4,6. Die Studienteilnehmerinnen führten zehn Abende hintereinander vor dem Schlafengehen jeweils ein Zäpfchen in die Scheide ein. Die Suppositorien enthalten zwei H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-produzierende Lactobacillus-Arten, das prebiotisch wirkende Inulin und Calciumlactat zur Erstansäuerung. Drei bis sieben Tage nach der Anwendung stellten sich die Frauen ihrem Arzt erneut vor.

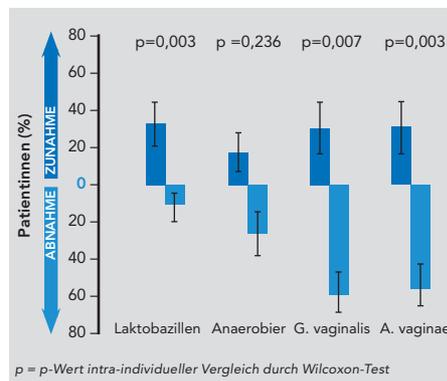


Abb. 1: Prozentzahl der Patientinnen mit Veränderungen in den Zellzahlen von Laktobazillen, Anaerobiern gesamt, *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae* nach zehntägiger Anwendung von SymbioVag®

	Amingeruch	Fluor	Jucken
besser	92,3	87	81,1
unverändert	6,4	11,7	18,9
schlechter	1,3	1,3	0

Tab. 1: Selbsteinschätzung der Studienteilnehmerinnen nach zehntägiger Anwendung von SymbioVag® – Veränderung der Symptome in Prozent (%)

### Mehr Laktobazillen, weniger Symptome

Bei mehr als 80% der Studienteilnehmerinnen sank nach der zehntägigen Anwendung von SymbioVag® der pH-Wert in der Vagina. Die Zellzahlen der Laktobazillen nahmen signifikant zu. Die Zäpfchen reduzierten die beiden Vaginose-Leitkeime um 55 bzw. 60% (Abb. 1). Auch weitere Vaginose-assoziierte Anaerobier wurden weniger. Clue cells verschwanden bei mehr als der Hälfte der Frauen und bei fast 60% zeigte der Test auf Amine eine Besserung.

Bei den subjektiven Symptomen stuften mehr als 90% der Studienteilnehmerinnen den Amingeruch als besser ein. Der Ausfluss nahm bei 87% der Probandinnen ab und bei mehr als 80% ließ der Juckreiz nach (Tab. 1). Die Verträglichkeit klassifizierten fast 92% der beteiligten Ärzte und 89% der Frauen als sehr gut oder gut.

**Fazit:** Das synbiotische Vaginalsuppositorium SymbioVag® kann bei einer bakteriellen Vaginose effektiv den pH-Wert senken, die Zahl der Laktobazillen erhöhen und die Symptome lindern.

### Literatur

[1] S1-Leitlinie Bakterielle Vaginose (BV) in Gynäkologie und Geburtshilfe, Stand 07/2013, AWMF online 015/028; [2] Mastromarino P et al.: Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol* 2013; 36: 229-38; [3] Schwiertz A et al.: Effectiveness and tolerability of a synbiotic vaginal suppository for the treatment of bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)* 2015; 5: 275; doi: 10.4172/2161-0932.1000275

### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß  
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München  
Druck: Vogel Druck, Höchberg  
© 2017 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der SymbioPharm GmbH, Herborn



## Schlechte Fette – schlechte Stimmung

**30-01-2016:** Patienten mit Depressionen, niedrigen HDL- und erhöhten Triglyzerid-Werten wiesen in einer Auswertung der Whitehall-II-Studie später seltener einen Rückgang der depressiven Symptome auf als Patienten mit normalen Blutfettwerten. Andere Komponenten des metabolischen Syndroms verzögerten das Abklingen depressiver Symptome nicht.

## Je später desto besser

**29-01-2017:** Wer bereits mit 14 Marihuana raucht, schneidet mit 20 schlechter in kognitiven Tests ab als Jugendliche, die später oder gar nicht mit dem Kiffen anfangen. Beeinträchtigt waren vor allem das Kurzzeitgedächtnis und das Arbeitsgedächtnis.

## Nägel nicht vergessen

**27-01-2017:** Bei Psoriasis sollte der Blick nicht nur auf die Haut gerichtet sein. 61% der Patienten mit Hautbefunden weisen auch eine Nagelpsoriasis auf, bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis liegt der Anteil sogar bei 80 bis 90%.

## Anti-Malaria-Baum

**25-01-2017:** Rindenextrakt des Olon-Baums (*Zanthoxylum heitzii*) aus Zentralafrika enthält das gegen die Mücke *Anopheles gambiae* wirksame Pellitorin und möglicherweise weitere Anti-Malaria-Substanzen. Allerdings fehlt es noch am Interesse der pharmazeutischen Industrie, diese Befunde aufzugreifen.

## Frauen ran an den Ball

**25-01-2017:** Frauen mit leichtem Bluthochdruck vor den Wechseljahren, die über mindestens ein Jahr regelmäßig Fußball spielen, reduzierten in einer aktuellen Studie ihre Hypertonie sowie die Körperfettmasse gegenüber nicht fußballspielenden Kontrollen deutlich. Sie zeigten auch eine verbesserte Knochenmineralisierung sowie andauernde Verbesserungen der Blutfettwerte und der Leistungsfähigkeit.

## Vegane Frühchen

**20-01-2017:** Eine vegetarische oder vegane Ernährung kann zu einem Vitamin-B12-Mangel führen, der bei Schwangeren das Wohl des werdenden Kindes bedroht. Eine Datenanalyse von 11 216 Schwangerschaften belegt bei Vitamin-B12-Serumwerten von <148 pmol/l ein um 21% erhöhtes Frühgeburtsrisiko.

## SYNOPSIS

### Kleine Studie mit neuen Daten

## Metformin bei PCOS

**Metformin ist ein Insulinsensitizer und zur Glucosekontrolle bei Typ-2-Diabetikern indiziert. Aber der Substanz werden auch positive Effekte bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) nachgesagt – in diesen Fällen dann off-label verabreicht. Nun analysierten Autoren aus dem Iran, wie Metformin bei PCOS-Patientinnen auf BMI, Schilddrüsenwerte und andere Parameter wirkt.**

Adipositas und Insulinresistenz gelten als für PCOS wichtige etiologische Faktoren, 60 bis 70% aller PCOS-Patientinnen weisen eine Insulinresistenz auf. Viele Patientinnen mit PCOS sind aber auch adipös und leiden unter einem metabolischen Syndrom. Wegen dieser Zusammenhänge könnte Metformin einen positiven Einfluss auf PCOS haben, was klinisch bekannt ist: Die Ovulationsrate kann unter Metformin zunehmen und sogar die Schwangerschaftsrate steigen.

32 Patientinnen mit PCOS im mittleren Alter von 31,2 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. PCOS wurde entsprechend der Rotterdam-Kriterien diagnostiziert. Die Patientinnen erhielten für drei Monate Metformin, zunächst 500 mg/d, danach hochtitriert auf 1500 mg/d. BMI, TSH, T3 und T4

wurden zu Beginn, drei Monate nach Metformin-Start und drei Monate nach Metformin-Beendigung gemessen.

Während der Behandlung mit Metformin nahmen sowohl BMI als auch TSH signifikant ab. T3 und T4 stiegen leicht an. Nach dem Absetzen fielen die TSH-Werte wieder auf das Baseline-Niveau, T3 und T4 fielen unter ihre Startwerte. Nebenbefundlich stellte man fest, dass unter Metformin „Hypersomnie“ und „trockene Haut“ abnahmen. Auch wenn die Studie nicht sehr detailliert veröffentlicht ist, gibt sie doch Hinweise, wie Metformin bei PCOS wirkt. **CB**

**█** Nemati M et al.: The metformin-induced changes on BMI, TSH, and thyroid hormone profile of patients with ... *Reprod Syst Sex Disord* 2016; 5: 3  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170300](http://www.gyn-depesche.de/170300)

## Bakterielle Vaginose

## Senkt Antibiose die Frühgeburtlichkeit?

**Es gibt keine verlässliche Leitlinienaussage, ob man mit einer Antibiose bei bakterieller Vaginose (BV) in der Schwangerschaft die Raten an Frühgeburten reduzieren kann. Das ist schlecht, denn dass eine BV das Risiko von Frühgeburten erhöht, ist bekannt. Nun versuchten sich Autoren an einer Metaanalyse – und fanden eher schwache Daten.**

Die Forscher aus Kopenhagen identifizierten neun Leitlinien, 34 Reviews und 18 RCT (randomisiert kontrollierte Studien), die sie für geeignet hielten. Dennoch, die Qualität der Evidenz der gefundenen Ergebnisse war schlecht bis sehr schlecht. Hauptursache war, dass keine der berichteten relativen Risiken für Frühgeburtlichkeit statistisch signifikant waren.

Für die Behandlung der BV während der Schwangerschaft mit Metronidazol fand man ein relatives Risiko (RR) von 1,11 bei Schwangerschaften mit niedrigem Risiko; bei Hochrisikoschwangerschaften lag das RR bei 0,96. Für Clindamycin berechnete sich das RR mit 0,87 (ein RR nahe 1 bedeutet kein Unterschied).

Aktuell kann man nach diesen Daten, so die Autoren, nur eine starke Empfehlung GEGEN Metronidazol zur Vermeidung von Frühgeburtlichkeit bei BV aussprechen. Für Clindamycin gebe es eine schwache Empfehlung GEGEN dessen Einsatz in diesem Szenario.

Immerhin, es gibt auch keine Evidenz, dass Clindamycin oder Probiotika schädlich bzgl. der untersuchten Endpunkte sind. Bei Hochrisikoschwangerschaften fand sich hingegen eine sehr schwache Evidenz für die Erhöhung der perinatalen Mortalität. **CB**

**█** Haahr T et al.: Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 850-60  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170299](http://www.gyn-depesche.de/170299)

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

Herr Alfred Neudert  
Tel.: 089/436630-30  
neudert@gfi-online.de



Überaktive Blase

# Es müssen nicht immer Antimuskarinika sein

Die häufigste Therapieoption bei der Reizblase sind Muskarinrezeptor-Antagonisten – trotz oftmals schlechter Akzeptanz und hoher Nebenwirkungsrate. Ein US-amerikanisches Expertenteam fasste jetzt die Behandlungsalternativen und die Evidenz für die Wirksamkeit von nicht-antimuskarinergen Therapieoptionen zusammen.

Bis zu 17% der weiblichen Bevölkerung leiden an einer überaktiven Blase. Typische Symptome sind imperativer Harndrang, Pollakisurie und Nykturie, oft kombiniert mit Dranginkontinenz. Zur medikamentösen Therapie der Reizblase werden in erster Linie Antimuskarinika eingesetzt. Sie hemmen die Wirkung von Acetylcholin an den muskarinergen Rezeptoren in der Blasenwandmuskulatur; deshalb werden sie auch als Anticholinergika bezeichnet. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Tachykardie und Verwirrheitszuständen sind sie allerdings nicht unumstritten. Auch die Adhärenz der Patientinnen lässt häufig zu wünschen übrig. Ein kürzlich veröffentlichtes systematisches Review belegte zudem, dass Antimuskarinika die Zahl der täglichen Blasenentleerungen im Schnitt nur um knapp zwei reduzieren und selten die Symptome komplett zum Verschwinden bringen. Alternati-



Geht's auch nebenwirkungsärmer? Ja, ohne Anticholinergika

ve Behandlungsmethoden stehen inzwischen in kaum mehr zu überblickender Vielzahl zur Verfügung. Ihre Wirksamkeit ist jedoch oft unzureichend wissenschaftlich belegt – auch wenn sich Hinweise mehreren, dass beispielsweise Botulinumtoxin A oder eine Nervenstimulation ähnlich effektiv wie Antimuskarinika sein kann.

Ein US-amerikanisches Expertenteam machte sich daran, die verfügbaren Daten in einem systematischen Review zusammenzufassen. Sie screeneten verschiedene medizinische Datenbanken wie Medline und Cochrane nach entsprechenden Studien mit zwei Studienarmen und mindestens 100 Teilnehmern. Insgesamt 99 Studien, größtenteils randomisiert-kontrollierte, gingen in die quantitative Auswertung ein.

In 13 Studien wurde der Effekt einer physikalischen Therapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe oder zu einem anderen Verfahren untersucht. Mehrfach zeigte sich, dass die

Wirksamkeit des Beckenbodentrainings durch zusätzliche Maßnahmen wie Biofeedback, Elektrostimulation oder individuelle Anleitung deutlich gesteigert wurde. Auch die Kombination mit einer feucht-heißen Auflage auf dem unteren Rücken erwies sich als erfolgreich. Im Vergleich zu Oxybutynin bewirkte das Beckenbodentraining eine gleichwertige Verringerung der Drangsymptomatik und Miktionshäufigkeit. In Bezug auf nächtliches Wasserlassen und die maximale Blasenkapazität war Oxybutynin jedoch überlegen. Die antimuskarinische Therapie war erwartungsgemäß häufiger mit Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Sehstörungen und Verwirrung verbunden.

Gewichtsverlust durch Diät und sportliches Training, Anweisungen zur Reduktion des Koffeinkonsums sowie eine 25- bis 50%ige Verringerung der Flüssigkeitszufuhr stellten sich jeweils als wirksame Lebensstiländerungen heraus. Die Effektivität eines Blasenstrainings in Kombination mit Beckenbodenübungen ließ sich durch eine zusätzliche perkutane posteriore Tibialisstimulation noch erhöhen. Dies galt sowohl für das subjektive als auch für das objektiv messbare Outcome und war nicht mit einer höheren Zahl von Nebenwirkungen verbunden.

Ona- und Abobotulinumtoxin A reduzierten in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien die Dranginkontinenz, die Dringlichkeit und Häufigkeit des Wasserlassens sowie die Nykturie. Urodynamische Parameter wie Miktionsvolumen, -zeit oder Restharn verbesserten sich ebenfalls, genauso wie die Lebensqualität. Eine Dosierung von 100 Einheiten Onabotulinumtoxin A war wirksamer als 50 Einheiten. Bei 200 Einheiten und mehr stieg dagegen das Risiko von Nebenwirkungen wie Harnretention, erhöhtem Restharnvolumen und Bedarf für intermittierende Katheterisierungen. Im direkten Vergleich mit Antimuskarinika erwies sich Onabotulinumtoxin A als gleichwertig hinsichtlich der Verringerung der Dranginkontinenz und als überlegen hinsichtlich einer subjektiv empfundenen Heilung.

Die funktionelle und die extrakorporale Magnetstimulation verbesserten im Vergleich zu Placebo die urodynamischen Parameter, die im Miktionsprotokoll erfassten Symptome und die Lebensqualität.

Das Betasympathomimetikum Mirabegron (in Deutschland nicht mehr vertrieben) reduzierte in zwei Studien in Dosierungen von 25

LEITLINIEN DER REVIEW-GRUPPE DER SOCIETY OF GYNECOL. SURGEONS

Therapie der überaktiven Blase ohne Antimuskarinika

Starke Empfehlung (1A):

- Botulinumtoxin A (Ona- oder Abobotulinumtoxin A) zur Verbesserung der Drangsymptomatik, der urodynamischen Parameter, der Pollakisurie und Nykturie sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Beachtung der möglichen Nebenwirkungen wie Harnretention. Empfohlene Dosierung: 100 Einheiten Onabotulinumtoxin A

Empfehlungen mit hoher Evidenzstärke (2A):

- Beckenbodentraining in Kombination mit feucht-heißen Auflagen
- Beckenbodentraining nicht nur mit schriftlicher Anleitung verordnen, sondern mit Biofeedback oder verbalem Feedback
- Mirabegron (25-100 mg/Tag) zur Reduktion der Inkontinenz und Nykturie sowie zur

Steigerung des Miktionsvolumens unter Beachtung der Nebenwirkungen

- Solabegron (125 mg/Tag) zur Verbesserung der Inkontinenzsymptome unter Beachtung der Nebenwirkungen
- perkutane posteriore Tibialisstimulation

Empfehlungen mit mäßiger Evidenzstärke (2B):

- Änderung des Lebensstils mit Gewichtsreduktion durch Diät und Bewegung, Verzicht auf Koffein, Verringerung der Flüssigkeitsmenge um 25 bis 30% (wenn angebracht) und Beckenbodentraining mit Biofeedback oder verbaler Instruktion
- Akupunktur
- extrakorporale Magnetstimulation
- sakrale Neuromodulation
- transvaginale Elektrostimulation

bis 100 mg die Inkontinenzsymptomatik. Bei den höheren Dosierungen stieg unter Mirabegron allerdings die Inzidenz von Infektionen der oberen Atemwege, Übelkeit, Schwindel und Rückenschmerzen. Im Vergleich zum Antimuskarinikum Tolterodin (4 mg) erwies sich Mirabegron (100 mg) als wirksamer.

Die perkutane posteriore tibiale Nervenstimulation zeigte sich als wirksames und nebenwirkungsarmes Verfahren zur Verbesserung der Drangsymptomatik, Miktionshäufigkeit, Inkontinenz und Lebensqualität. Der Effekt entsprach in etwa dem von Oxybutynin. Die sakrale Neuromodulation schnitt im Vergleich zur anticholinergen Therapie sogar besser ab. Allerdings war der implantierte Schrittmacher zur Stimulation der Sakralnerven häufiger mit veränderten Stuhlgewohnheiten, Missbehagen und Schmerzen verbunden. Die transvaginale Elektrostimulation brachte ebenfalls eine Verbesserung der subjektiven und objektiven Symptome.

Aus den Ergebnissen ihres Reviews leiteten die Studienautoren Therapieempfehlungen für die klinische Praxis ab (siehe Kasten). Ihr Fazit: Patientinnen mit einer Reizblase profitieren am meisten von reversiblen Methoden mit belegter Wirksamkeit, schnellem Wirkungseintritt und minimalen Nebenwirkungen. Die Evidenz spricht nach ihrem Dafürhalten vor allem für die Physiotherapie mit Biofeedback und die Tibialisstimulation. **CW**

**U** Olivera CK et al.: Nonantimuscarinic treatment for overactive bladder: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 34-57  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170089](http://www.gyn-depesche.de/170089)

### Frage 6: Die Leitlinien der Review-Gruppe nennen mit höchstem Empfehlungsgrad (1A):

- A sakrale Neuromodulation
- B Beckenbodentraining
- C Akupunktur
- D Lebensstiländerung
- E Botulinumtoxin A

### Frage 7: KEINE Nebenwirkung von Anticholinergika ist typischerweise

- A Verwirrtheit
- B Mundtrockenheit
- C Verstopfung
- D Bradykardie
- E Tachykardie

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter [www.gyn-depesche.de/cme](http://www.gyn-depesche.de/cme).

## Cranberry-Kapseln

### Ohne Wirkung

**Eine Bakteriurie oder Pyurie findet man bei älteren Frauen, die in Heimen versorgt werden, häufig. Zur Wirksamkeit von Cranberry-Präparationen in dieser Population gab es bislang kontroverse Studienergebnisse. Nun wurde eine methodisch gute Arbeit veröffentlicht und untermauerte die Erkenntnis, dass Cranberry wohl kaum wirksam ist.**

Die Studie wurde doppelblind und randomisiert durchgeführt und wies den Vorteil auf, dass es klare Definitionen von Bakteriurie und Pyurie gab. Eingeschlossen wurden 147 ältere Frauen, die im Pflegeheim lebten. 31,4% von ihnen wiesen bei Studieneinschluss eine Bakteriurie und Pyurie auf. Randomisiert erhielten alle entweder zwei Cranberry-Kapseln oral pro Tag oder Plazebo (eine Kapsel Verum = 36 mg

#### KOMMENTAR

Einige frühere Studien zeigten ebenfalls keinen Benefit für Cranberry in dieser Population. Aber es gibt auch positive Ergebnisse, z. B. eine 50%ige Reduktion von HWI durch Cranberry nach gynäkologischen Operationen. Dennoch, Cranberry-Produkte sollten nicht mehr zur HWI-Prävention empfohlen werden.

*Nicolle LE: Cranberry for prevention of urinary tract infection? Time to move on. Ebd. 1873-4*

Proanthocyanidin, aktiver Bestandteil von Cranberry). Während des einjährigen Follow-up erhob man regelmäßig den Urinstatus.

Nicht-adjustiert lag die Bakteriurie+Pyurie-Rate behandelt bei 25,5% und unbehandelt bei 29,5%. Auch adjustiert nach Pflegeheim und weiteren Cofaktoren zeigte sich kein signifikanter Unterschied: 29,1% vs. 29,0%. Ebenfalls keine Unterschiede gab es bezüglich symptomatischer Harnwegsinfekte (10 vs. 12 Fälle), Mortalität (17 vs. 16 Patientinnen), Hospitalisierung (33 vs. 50), multiresistenter Keime in der Blase (9 vs. 24 Episoden) und Antibiotika-Gabe (692 vs. 909 Antibiotika-Tage).

In der untersuchten Population von älteren Frauen in Pflegeheimen hatten Cranberry-Kapseln insgesamt keinen positiven Einfluss auf Harnwegsinfektionen. **CB**

**R** Juthani-Mehta M et al.: Effect of cranberry capsules on bactiuria plus ... *JAMA* 2016; 316: 1879-87  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170282](http://www.gyn-depesche.de/170282)

## Urethral-Koitus

### Eine ungewöhnliche Inkontinenz-Ursache

**Eine 38-jährige Patientin stellte sich wegen Harninkontinenz und Dyspareunie in einer Klinik in Teheran vor. Bei der Untersuchung fand man unauffällige sekundäre Geschlechtsmerkmale, aber anstelle einer Vagina wies die Patientin eine Megalourethra auf, mit der sie jahrelang urethralen Koitus vollzogen hatte. Als zugrunde liegende Erkrankung stellte sich ein Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-Syndrom (MRKH) heraus.**

Nicht zuletzt in der durchgeführten Bildgebung (Sonographie und MRT) wurde das MRKH-Syndrom evident: Es lag eine Aplasie der Vagina vor, sowie bilateral unauffällige Ovarien und ein rudimentärer Uterus bicornis. Das äußere Genitale war unauffällig mit normaler Vulva, normalen Labien und einer unauffälligen Klitoris. Die Megalourethra zeigte allerdings einen inkompetenten Verschlussmechanismus für Urin, was zur Inkontinenzsymptomatik bei leichten körperlichen Alltagsaktivitäten führte. Der Karyotyp war 46XX.

Nachdem die MRKH-Syndrom-Diagnose gestellt war, wurde die Patientin chirurgisch behandelt. Man führte eine Urethroplastik mit-

tels Urethra-Plication und eine Anti-Inkontinenz-Operation mittels autologer Faszien-schlinge um den Blasenhal durch. Abschließend wurde eine Neo-Vagina aus einem Urethra-Flap gebildet.

Urethraler Koitus kommt insgesamt selten vor, meistens bei Patientinnen mit Müller-Anomalien. Als Komplikationen können Urethradilatation, Trauma, Inkontinenz und Harnwegsinfektionen auftreten, bis hin zur Pyelonephritis. Einige Patientinnen haben aber auch gar keine Beschwerden. **CB**

**F** Sharifiaghdas F et al.: An unusual cause of urinary incontinence: ... *Investig Clin Urol* 2016; 57: 367-71  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170281](http://www.gyn-depesche.de/170281)

## Impressum

### Herausgeber:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

### Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

**Telefon:** 089/43 66 30 - 0

**Telefax:** 089/43 66 30 - 210

**E-Mail:** info@gfi-online.de

**Internet:** www.gyn-depesche.de

### Geschäftsführung:

Michael Himmelstoß

### Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Christian Bruer (verantw.)

Dipl.-Biol. Univ. Olivia Hesse

Chefin vom Dienst: Petra Beuse

Erwin Hellinger

### Anzeigenleitung:

Klaus Bombös, Tel.: 0177/7 31 12 54

E-Mail: bomboes@gfi-online.de

Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203

E-Mail: zeiler@gfi-online.de

### Anzeigenverwaltung:

Alfred Neudert, Tel.: 089/43 66 30 - 293

E-Mail: neudert@gfi-online.de

**Anzeigenpreisliste:** 2017 vom 1. Okt. 2016

**Erscheinungsweise:** 6 Ausgaben im Jahr

**Grafik und Satz:** vm-grafik, München

**Druckerei:** Vogel Druck und Medien-service GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

**Bezugsbedingungen:** 6 Ausgaben p.a.

€ 44 zzgl. € 7,40 Inlandspost;

Auslandspost: € 18,80, ISSN: 1435-5507

Die Zeitschrift und ihre Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Herausgebers.

Mit der Annahme eines Textes und seiner Veröffentlichung in dieser Zeitschrift geht das ausschließliche, unbeschränkte Nutzungsrecht auf den Herausgeber über. Es schließt die Veröffentlichung in Druckerzeugnissen sowie die Vervielfältigung und Verbreitung jeder (auch elektronischer) Art ein. Der Herausgeber kann diese Rechte auf Dritte übertragen.

Die Verwendung oder Nichtverwendung von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichen etc. berechtigt in keinem Fall zu der Annahme, dass solche Namen als frei betrachtet und damit von jedermann benutzt werden können.

Als Sonderveröffentlichung oder mit Namen oder Kürzel des Verfassers gekennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskripte wird keine Gewähr übernommen.

Angaben über Dosierungen und Applikationsformen sind anhand wissenschaftlicher Informationen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt für diese Angaben keine Gewähr.

Die Rechte für die Nutzung von Artikeln für elektronische Pressespiegel oder Online-Presseschauen erhalten Sie über die PMG Presse-Monitor GmbH (Tel. 030/28 49 30 oder www.presse-monitor.de).

**Verleger:** Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2017



## PRAXIS-TIPP

### Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern

## Frauen besser antikoagulieren

**Frauen mit Vorhofflimmern haben ein höheres Schlaganfallrisiko als männliche Patienten. Als Risikogruppe könnten sie am meisten von einer systemischen Antikoagulation profitieren. Diese ist aber häufig inadäquat.**

Im Rahmen einer Metaanalyse untersuchten Forscher die bestehende Evidenz zum Einfluss des Geschlechts auf das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern (VHF). Eingeschlossen waren 30 Studien, davon fünf randomisiert kontrollierte und 24 Beobachtungsstudien. Nach Sichtung der Daten kam man zu dem Schluss, dass das weibliche Geschlecht einen unabhängigen Risikofaktor für Schlaganfälle bei VHF-Patienten darstellt. Allerdings wurde das höhere Risiko von weiblichen gegenüber männlichen Patienten in neueren Studien wieder etwas geringer eingeschätzt. Wurde in der Framingham-Studie im Jahr 2003 noch von einer Risikoerhöhung von 90% gesprochen, lag der Wert in der ATRIA-Studie (2005) und in einer weiteren großen Kohortenstudie (2012) bei rund

50%. Auch gemäß den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) ist das weibliche Geschlecht nur dann ein Risikofaktor, wenn ein weiterer vorhanden ist.

Einigen Studien zufolge werden weibliche gegenüber männlichen VHF-Patienten in der Praxis seltener mit systemischer Antikoagulation behandelt, und auch die Qualität der Antikoagulation ist häufig schlechter. Vermutlich fürchten Ärzte ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Frauen. Die Evidenz dafür fiel in bisherigen Studien allerdings gemischt aus. Insgesamt sprechen die Daten sogar eher dafür, dass Frauen mehr als Männer von einer Antikoagulation profitieren. **OH**

**U** Cheng EY et al.: Gender differences of thromboembolic events ... Am J Cardiol 2016; 117: 1021-7  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/160573](http://www.gyn-depesche.de/160573)

## Eisenmangelanämie

## Fast jeder achte Deutsche betroffen

**Rund 800 000 Tote pro Jahr sind auf Eisenmangelanämie (iron deficiency anemia, IDA) zurückzuführen. Wie häufig IDA in der allgemeinen Bevölkerung in Westeuropa vorkommt, ist bisher nur wenig untersucht. Aktuellen Daten zufolge ist die Inzidenz in Deutschland aber höher als bisher vermutet.**

Anhand nationaler Patientendatenbanken ermittelten Forscher die jährlichen Inzidenzraten der Eisenmangelanämie in Deutschland, Spanien und Belgien (Zeitraum 2006 bis 2011) sowie Italien (Zeitraum 2000 bis 2013). Insgesamt rangierte die jährliche Inzidenz in den vier untersuchten Nationen von 7,25 bis 13,96 pro 1000 Personenjahre. In Italien nahm die Inzidenzrate zwischen 2002 und 2013 von 5,9 auf 8,93 pro 1000 Patientenjahre zu (Zuwachs 51,4%). In Belgien wurde im untersuchten Zeitraum ein Anstieg von knapp 25% verzeichnet (von 6,55 auf 8,18 pro 1000 Patientenjahre). Spitzenreiter waren allerdings Spanien und Deutschland mit 14,14 bzw. 12,42 Fällen pro 1000 Patientenjahre. Dies entspricht einer Inzidenzzunahme von 13% zwischen 2007 und 2011 in Deutschland.

Erwartungsgemäß fiel die IDA-Inzidenz in allen Ländern bei Frauen deutlich höher aus als bei Männern (bis zu 17,27 bzw. 6,70 pro 1000 Patientenjahre in Deutschland). Ein größeres Risiko trugen neben Schwangeren auch junge und ältere Personengruppen (U-förmiger Zusammenhang). Übergewicht erhöhte das Risiko für IDA um das Zwei- bis Dreifache. Weitere mit IDA assoziierte Risikofaktoren waren Erschöpfung, Kopfschmerzen, Alopezie, Xerostomie und Menometrorrhagie.

Ausgehend von früheren Daten wird eine IDA vermutlich sehr oft unterdiagnostiziert, zumal sie oft asymptomatisch verläuft oder die Anzeichen oft unspezifisch sind. **OH**

**S** Levi M et al.: Epidemiology of iron deficiency anaemia in ... Eur J Haematol 2016; 97(6): 583-93.  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170011](http://www.gyn-depesche.de/170011)



Seltener Tumor unterschiedlicher Dignität

# Phylloidtumoren der Brust

Phylloidtumoren der Brust (PTB, auch Cystosarcoma phylloides) zählen generell zu den seltenen Neubildungen der Mamma. Sie machen etwa 2 bis 3% aller fibrösen Brustneubildungen aus und zwischen 0,3 und 1,0% aller Brusttumoren. Die Diagnostik kann erschwert sein, da PTB in der Bildgebung Fibroadenomen gleichen können. Die Prognose und das weitere postoperative Procedere hängen vom histologisch bestimmten Subtyp ab. Eine besondere Bedeutung kommt tumorfreien Resektionsrändern bei, während der Stellenwert der adjuvanten Radiation unterschiedlich bewertet wird.

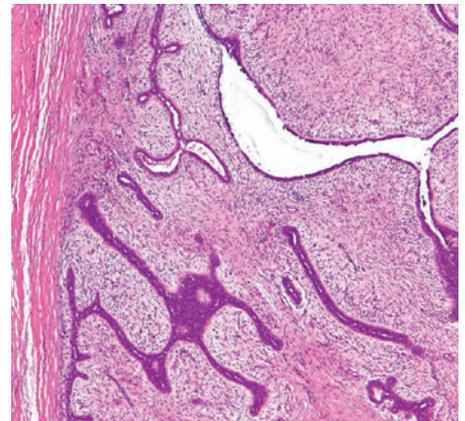
Am häufigsten sind Frauen zwischen 35 und 55 Jahren von einem PTB betroffen. Die Lokalisation ist meist unilateral, der Tumor uninodulär und schmerzlos. Er beginnt initial zunächst langsam zu wachsen. Das Tumorumfassen kann dabei sehr variieren (1 bis 40 cm sind beschrieben). Darüber, ob die Prognose von der Tumorgröße abhängt, gibt es widersprüchliche Studien.

Über die genaue Bezeichnung der PTB sowie deren Klassifikation wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Die 2003 von der WHO vorgestellte Einteilung in benigne, grenzwertige (borderline) und maligne PTB hat sich mittlerweile etabliert (vgl. Kasten). Prognostisch fällt die hohe Lokalrezidivrate von bis zu 40% (über alle Subtypen hinweg) am meisten ins Gewicht. Borderline und maligne PTB zeigen dabei ein höheres Maß an Malignität – ohne adäquate Therapie schreiten sie im Wachstum schnell voran und metastasieren (25 bis 31% Metastasierungsrate). Die Metastasierung erfolgt dabei überwiegend über den Blutweg und nicht über Lymphknoten und betrifft Lunge, Weichteile, Knochen oder Pleura.

PTB bestehen aus epithelialen und mesenchymalen Anteilen (Metaplasien); man kann sie als Sonderform des Fibroadenoms der Mamma verstehen, da sie manchmal eine Fibroadenom-artike Struktur aufweisen. Aber es können auch Anteile von invasiven duktalem Karzinomen, lobulären Karzinomen oder ein Carcinoma in situ auftreten. Die Einteilung erfolgt anhand histologischer Merkmale (Zellatypie, exzessives Wachstum, Mitosen, Tumorränder). In zahlreichen Studien wurden prognostische Faktoren erarbeitet – aber in kaum einer Untersuchung fand man ein identisches Set an relevanten Faktoren (z. B. mitotische Aktivität, Hyperplasie, Atypie, Tumornekrosen, Residualtumor).

## Die präoperative Diagnostik kann erschwert sein

Die unterschiedlichen klinischen und pathologischen Eigenschaften machen die Diagnostik oft nicht gerade einfach. Bildgebung und Biopsie sind zur Planung zunächst wegweisend. Allerdings lässt sich in der Bildgebung (Sonographie, MRT, Röntgen) kaum zwischen Fibroadenomen und PTB unterscheiden. Dennoch, die Sonographie ist das Mittel der Wahl: Hier imponiert ein PTB als knotige lobulierte



Histologisch ähnelt der Phylloidtumor dem Fibroadenom

len. Eine routinemäßige Lymphknotendissektion ist nicht angezeigt, da LK-Metastasen nur sehr selten vorkommen. Auch Lokalrezidive können häufig gut chirurgisch angegangen werden, wenn keine Metastasen vorliegen. Eine postoperative Bestrahlung kann im Rezidivfall erwogen werden. Liegen Metastasen

vor, werden diese analog zum Vorgehen bei Weichteilsarkom-Metastasen behandelt.

Über das Ausmaß der Resektion sind sich Studien uneinig. Einige Autoren empfehlen nur bei Borderline- und malignen Tumoren eine weiträumige Exzision, andere bei allen Subtypen, auch dem benignen. Es gibt aber auch Stimmen, die für eine generelle Mastektomie bei malignen PTB sprechen. Ziem-

lich einig ist man sich darin, dass im Rezidivfall eine Mastektomie erfolgen sollte. Ob es einen statistischen Vorteil für die Patientinnen hat, zu mastektomieren, konnte eine weitere Studie nicht nachweisen (die Autoren betonten in diesem Fall die Wichtigkeit tumorfreier Schnittränder). Das wurde auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt, die bei allen Rezidiv-Patienten positive (=tumorbehaftete) Schnittränder nachwies und einen positiven Schnittrand als unabhängigen Risikofaktor für das Rezidiv herausarbeiteten, der zudem das krankheitsfreie Überleben direkt beeinflusst.

## Adjuvante Therapie

Der Wert einer postoperativen adjuvanten Therapie wird uneinheitlich gesehen. In einer Arbeit wurde beispielsweise kein Überlebensvorteil für die adjuvante Gabe von Doxorubi-

GRADING-KRITERIEN	Histologischer Typ		
	benigne	grenzwertig (borderline)	maligne
Stroma-Zellatypie	leicht	moderat	schwer
Interstitielle Zellhyperplasie	leicht	moderat	schwer
Mitosen	<4/10 HPF	4-9/10 HPF	≥10/10 HPF
Tumorränder	frei	frei oder infiltriert	infiltriert

(HPF= high power field, Hauptgesichtsfeld bei größter Vergrößerung)

Raumforderung mit glattem Rand und soliden echoarmen Bereichen, in denen verstreut echofreie Zonen vorkommen können. Maligne PTB weisen sonographisch nicht die typischen Zeichen der Mammakarzinome auf, obwohl Mikrokalzifikationen vorkommen können.

Mittels Feinnadelbiopsie versucht man, die Diagnose und Dignität zu bestimmen. Allerdings ist das mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da man in der Histologie epitheliale fibroadenomatöse Tumoranteile finden kann, und die Anzahl der Biopsien begrenzt ist. Die präoperative diagnostische „Trefferquote“ soll bei nur ca. 50% liegen.

## Therapie: chirurgisch

Die primäre Behandlung des PTB besteht in der chirurgischen Resektion. Man sollte mindestens 1 cm freie Absetzungsränder erzie-

cin und Dacarbacin gefunden. Auch die Effektivität einer adjuvanten Bestrahlung zur lokalen Tumorkontrolle zeigt unterschiedliche Ergebnisse.

Es gibt allerdings Studien, die bei hochmalignen PTB eine Senkung des Rezidivrisikos durch postoperative Radiatio fanden. Dem SEER-Register (Surveillance, Epidemiology and Results Program) kann man entnehmen, dass etwa 50% aller Patientinnen mit malignem PTB zunächst brusterhaltend operiert werden. Weniger als 5% der Operierten erhalten dann eine adjuvante Bestrahlung. In einer weiteren Untersuchung sah man einen signifikanten Vorteil für die Bestrahlung bei folgendem Vorgehen: Tumoren >2 cm werden lokal reseziert, bei Tumoren >10 cm erfolgt eine Mastektomie und folgend führt man eine Radiatio durch. In einer weiteren Studie zum Thema „Radiatio“ konnte ein Unterschied im 5-Jahres-Überleben von 61 vs. 25% zugunsten der Bestrahlung nachgewiesen werden, allerdings verhinderte die kleine Fallzahl der Studie ein signifikantes Ergebnis.

**U** Zhou ZR et al.: Phyllodes tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence. *J Thorac Dis* 2016; 8: 3361-8  
 Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170110](http://www.gyn-depesche.de/170110)

**Frage 8: Phylloidtumoren werden laut WHO eingeteilt in**

- A** T1, T2, T3 oder T4
- B** benigne, grenzwertig oder maligne
- C** ulzeriert oder nicht-ulzeriert
- D** resektabel oder nicht-resektabel
- E** phylloidal oder aphylloidal

**Frage 9: Eine Metastasierung**

- A** erfolgt meist hämatogen
- B** betrifft meist Axilla-Lymphknoten
- C** in die Lunge kommt nie vor
- D** erfolgt immer ossär
- E** erfolgt wie beim Mammakarzinom

**Frage 10: Maligne Phylloidtumoren sind NICHT gekennzeichnet durch:**

- A** Infiltration der Tumorränder
- B** schwere Stromazellatypie
- C** schwere interstitielle Hyperplasien
- D** weniger als 4 Mitosen/10 HPF
- E** mindestens 10 Mitosen/10 HPF

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter [www.gyn-depesche.de/cme](http://www.gyn-depesche.de/cme).

Langzeit-Daten von Mammakarzinom-Patientinnen

**Auf 10 Jahre verlängerte Letrozol-Therapie**

**Hormonrezeptor-positive Brustkrebspatientinnen im frühen Stadium erhalten für fünf Jahre einen Aromataseinhibitor (first line oder nach Tamoxifen). Sollte man die Letrozol-Gabe auf insgesamt zehn Jahre ausdehnen? Die Antwort lieferte die MA.17R-Studie.**

Die Studie wurde randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert an über 1900 Patientinnen durchgeführt. Alle hatten Letrozol bereits für fünf Jahre bekommen und erhielten dann entweder Letrozol oder Plazebo für weitere fünf Jahre. Während der erweiterten Nachbeobachtung kam es zu 165 ipsilateralen Rezidiven oder kontralateralen Karzinomen und 200 Todesfällen. Das Risiko, innerhalb der zweiten fünf Jahre ein Rezidiv/kontralateralen Brustkrebs zu erleiden, reduzierte sich mit Letrozol versus Plazebo um 34% (HR 0,66; 95% vs. 91%; p=0,01). Die jährliche Rate an kontralateralen Karzinomen betrug mit Letrozol

0,21% und mit Plazebo 0,49%, was ebenfalls einen signifikanten Unterschied darstellte.

Das Gesamtüberleben hingegen wies zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf (93% vs. 94%). Dafür kam es unter Letrozol zu mehr knochenbezogenen Nebenwirkungen. Am meisten profitieren wohl Frauen ohne Tamoxifen, die nach den ersten fünf Jahren Aromatasehemmer-Therapie nach einer Therapiepause wieder mit Letrozol beginnen, so die Autoren. **CB**

**R** Goss PE et al.: Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016; 375: 209-19  
 Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170328](http://www.gyn-depesche.de/170328)

Schutz vor Krebs und Übertherapie

**HPV-basiertes Screening**

**Die HPV-Testung ist in vielen Ländern bereits Bestandteil der Zervixkarzinom-Vorsorge, und wird nach einem G-BA-Beschluss zukünftig auch in Deutschland ins primäre Zervixkarzinom-Screening integriert.**

„Der etablierte Pap-Test stößt inzwischen an seine Grenzen. Nachdem die Infektion mit dem humanen Papilloma-Virus (HPV) als alleinige Ursache des Zervixkarzinoms ausgemacht wurde, und der Krebs heute durch Impfungen verhindert werden kann, stehen nun Anpassungen des Vorsorgeprogramms an die neuen Gegebenheiten bevor“, erklärte *Prof. Christian Dannecker*, München, im Rahmen einer Fortbildungsveranstaltung von Roche Diagnostics. Das bisherige „opportunistische“ Programm soll in ein organisiertes Screeningverfahren überführt werden, das ein Einladungswesen, Bereitstellung verbesserter Informationen sowie Qualitäts- und Erfolgskontrolle umfasst. Die aktuellen Eckpunkte für das zukünftige Screening hat der G-BA im September 2016 vorgestellt: Frauen zwischen 20 und 35 Jahren haben Anspruch auf die jährliche zytologische Untersuchung; Frauen ab 35 soll alle drei Jahre eine Kombinationsuntersuchung aus einem HPV-Test und einer zytologischen Untersuchung angeboten werden. Dieses Prozedere soll nach einer mindestens sechsjährigen Übergangsphase überprüft werden.

Schon jetzt sind innovative molekularbiologische Nachweisverfahren, darunter der HPV-DNA-Nachweis, – im Idealfall mit gleichzeitiger Genotypisierung für die beiden aggressivsten Typen HPV 16 und 18 – sowie Biomarker-Nachweise in Form von Immunozyto- und immunohistologischer Färbungen für die Detektion bereits vorliegender zervikaler Läsionen (p16/Ki-67-Positivität) verfügbar.

Für Frauen mit unklarem zytologischen Befund bietet der hochsensitive und hochspezifische Test auf p16 und Ki-67 laut Dannecker einen besonderen klinischen Nutzen: Er erhöht die Genauigkeit zur Detektion hochgradiger Läsionen gegenüber der Pap-Zytologie. Dabei reduziert man die Anzahl der unnötig zur Kolposkopie überwiesenen Frauen signifikant, beeinflusst dabei aber die Rate nachgewiesener hochgradiger Läsionen nicht negativ. **AY**

**SYMPOSIUM**

Laborforum Frankfurt-Oberursel, 4.11.2016, Veranstalter: Roche Diagnostics  
 HPV-Test: Corbas®  
 p16+Ki-67-Test: CINtec® Plus  
 Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170008](http://www.gyn-depesche.de/170008)



## 16. Meeting der International Gynecologic Cancer Society, IGCS

# Prophylaktische Salpingektomie – Fertilitäts-erhaltende Chirurgie

Auf dem diesjährigen Kongress der International Gynecologic Cancer Society (IGCS) in Lissabon, den mehr als 2500 Teilnehmer besuchten, wurde besonders Wert auf interaktive Sessions gelegt. Neben den Hauptsitzungen, Videopräsentationen zu Operationstechniken gab es täglich umfangreiche Posterpräsentationen, die den Fortschritt im Kampf gegen den gynäkologischen Krebs eindrücklich zeigten. Es gab dabei neue Daten zur Frage, was Patientinnen von einer prophylaktischen Salpingektomie zur Ovarialkarzinom-Prophylaxe halten, wie in Deutschland die Ovarialkarzinom-Nachsorge vorzuziehen ist, und Kasuistiken zur Frage, ob Fertilitätserhalt bei Granulosazelltumor im Stadium III eine sinnvolle Sache ist.

### Prophylaktische Salpingektomie bei Cholezystektomie

In einer Grazer Pilotstudie wurden 20 Frauen im Alter von mehr als 45 Jahren, bei denen eine elektive, benigne laparoskopische Cholezystektomie (LCHE) geplant war, im Vorfeld nach ihrer Einstellung zu einer begleitenden



**Frauen unter 50 Jahre schätzen auch die sichere Kontrazeption durch Salpingektomie**

Univ.-Prof. Karl Tamussino,  
Graz

prophylaktischen Salpingektomie befragt. Ein klinischer Psychologe führte 30- bis 60-minütige Face-to-face-Interviews durch: Erfragt wurden Aspekte wie Angst vor Fertilitätsverlust, vor Veränderung des Körperbildes oder vor dem Verlust der Weiblichkeit an sich. Die Möglichkeit, durch diese Maßnahme das Risiko eines Ovarialkarzinoms zu reduzieren, wurde von 19 Patientinnen (95%) in Erwägung gezogen, berichtete Univ.-Prof. Karl Tamussino, Graz. 11% hatten keinerlei Bedenken, sich die Eileiter entfernen zu lassen, neun würden

auf der Stelle dem Eingriff zustimmen, nur eine Patientin lehnte diese Maßnahme ab. Als Begründung gaben die Frauen an erster Stelle die Risikoreduktion an.

Hintergrund: Eine Salpingektomie gilt als ein das Ovarialkarzinomrisiko reduzierender Eingriff. Man geht heute von einer Entstehung der Ovarialkarzinome (high grade und serös)



**Die Mehrheit der Patientinnen (86,9%) waren mit der Nachbetreuung zufrieden**

Dr. Jacek Grabowski,  
Berlin

aus einer gemeinsamen Vorläuferläsion aus Ovarien, Tuben und Peritoneum aus. Bei etwa 60% aller high-grade-serösen Ovarialkarzinome lassen sich invasive Läsionen im Bereich der Fimbrien nachweisen.

### Follow-up bei Ovarialkarzinom

Dr. Jacek Grabowski, Berlin, präsentierte eine Übersichtsstudie der NOGGO (Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V.). Diese bislang größte Übersichts-

studie beleuchtete die Arzt/Patientinnen-Kommunikation im Follow-up bei Ovarialkarzinom. Insgesamt wurden die Daten von 563 Frauen anhand eines anonymisierten Erhebungsbogens mit 14 Fragepunkten analysiert. Von den teilnehmenden Patientinnen waren 74% mit einem Ersttumor und 24% mit einem Rezidiv in Behandlung (Operation/Chemotherapie). Das Ergebnis: Nach der Erst-OP wurden 55% der Patientinnen weiterverfolgt, 18,1% während der Chemotherapie. Doch 10,3% erhielten keine weiteren Informationen zur Möglichkeit einer Nachsorge. Angst oder Depression wurden von 20,6% der Patientinnen berichtet, 38,5% gaben Schlaflosigkeit an.

### Fertilitätserhalt bei juvenilem Granulosazelltumor

Fruchtbarkeitserhaltende Operationstechniken bei juvenilen Granulosazelltumoren des Ovars im Stadium III werden sehr kontrovers diskutiert. In ausgewählten Fällen waren die Überlebensrate nicht beeinträchtigt durch die Schonung der nicht-befallenen Tuben, Ovarien und Uteri. John L. Powell, Wrightsville Beach, USA, schilderte zwei Kasuistiken zu Teenagern, deren entsprechend kategorisierter Tumor konservativ behandelt wurde. Die 13 Jahre alte Patientin gebar später drei Kinder, die damals 17-Jährige brachte im Lauf der Jahre vier Kinder zur Welt – beide Patientinnen leben bis heute.

### Follow-up nach Fertilitäts-erhaltender Chirurgie

Die Arbeitsgruppe um Dr. Jirí Sláma, Prag, überprüfte die Sensitivität verschiedener Methoden im Follow-up bei Zervixkarzinom nach Fertilitäts-erhaltender Chirurgie, die Lymphadenektomie, abdominale/vaginale Trachelektomie oder Konisation umfasste. In dreimonatigen Intervallen wurden u. a. Kolposkopie, Pap-Abstrich, HPV-Test mit 16/18-Typisierung und eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Die Dauer des Follow-up lag im Median bei 37 Monaten. Die höchste Sensitivität zur Aufdeckung von Rezidiven erreichte die Kolposkopie in Verbindung mit HPV-Test. Andere Methoden waren weniger verlässlich, so kam der Pap-Test speziell nach Trachelektomie auf eine Falsch-positiv-Rate von 27,7%.

In zwei Jahren wird das IGCS-Meeting in Kyoto, Japan, stattfinden (19. bis 21. Oktober 2018).

VW

UNITING THE GLOBE IN THE FIGHT AGAINST GYNECOLOGIC CANCER

16<sup>TH</sup> BIENNIAL MEETING OF THE

INTERNATIONAL GYNECOLOGIC  
CANCER SOCIETY

## PRAXIS-TIPP

## Kolposkopische Zervixbeurteilung

**Läsionsgröße als Dysplasie-Marker**

**In 13 bis 30% aller Zervix-Exzisionspräparate findet man histologisch keine Dysplasien – man hat ggf. übertherapiert. Daher evaluierten Munmany M et al. aus Barcelona, ob man mit einer kolposkopischen Größenbestimmung der Zervix-Läsion die Wahrscheinlichkeit vorhersagen kann, dass sich im Präparat später keine Dysplasie findet.**

Die untersuchte Kohorte umfasste 116 Patientinnen, die sich wegen einer biopatisch gesicherten CIN einer LLETZ-Konisation unterziehen mussten (large loop excision of the transformation zone). Histologische/kolposkopische Einschlusskriterien waren 1. HSIL/CIN 2 oder 3 oder LSIL/CIN 1 bestehend seit mindestens zwei Jahren, 2. Übergang Plattenepithel/Zylinderepithel komplett einsehbar, 3. Zervix-Läsion komplett einsehbar. Nach der LLETZ wurden die Frauen in zwei Gruppen aufgeteilt: 1. kein CIN-Nachweis im OP-Präparat (No-CIN-Gruppe; 24,1% der Frauen); 2. Positive CIN-Histologie nach Konisation (CIN-Gruppe; 75,9%). Während der Kolposkopie wurde die Größe der verdächtigen Läsion gemessen und der HPV-Status ermittelt.

In der NoCIN-Gruppe waren die kolposkopisch gesehenen Läsionen signifikant kleiner als in der CIN-Gruppe (25,7 vs. 84,5 mm<sup>2</sup>). Mit dem Fehlen einer CIN-positiven Histologie im Präparat waren eine Läsionsgröße  $\leq 12$  mm<sup>2</sup> und ein HPV-Nachweis eines anderen Typus als 16 oder 18 assoziiert. In der multivariaten Analyse war lediglich eine Läsionsgröße  $\leq 12$  mm<sup>2</sup> mit einem verzehnfachten Risiko verbunden, im OP-Präparat keine Dysplasien zu finden.

Sieht man in der Kolposkopie nur eine kleine verdächtige Zervixläsion, könnte das für einen fehlenden CIN-Nachweis im Konisationspräparat prädiktiv sein. Das in Beracht ziehend, könnten Übertherapien vermieden werden, so die Autoren. **CB**

**K** Munmany M et al.: Small lesion size measured by colposcopy may predict absence of cervical loop excision ... BJOG 2017; 124: 495-502  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170176](http://www.gyn-depesche.de/170176)

## Mammakarzinom

**Großer Tumor – schnelle Antikörperelimination**

**Erstmals konnte nachgewiesen werden, dass die Pharmakokinetik des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab auch vom Tumordurchmesser abhängt.**

Eine französische Arbeitsgruppe untersuchte bei 79 Patientinnen mit HER2-positivem, nicht metastasiertem Mammakarzinom die Pharmakokinetik von Trastuzumab, also wie schnell die Serumkonzentration des Wirkstoffes während und nach der Therapie abnahm. Alle Patientinnen erhielten eine initiale Dosis von 4 mg/kgKG i.v., gefolgt von fünf wöchentlichen Infusionen mit 2 mg/kgKG.

Überraschend war, dass die Halbwertszeit von Trastuzumab in dieser Kohorte nur 11,8 Tage betrug. In der Literatur wird sie mit 28 Tagen angegeben – ein Wert, der aus Studien mit metastasiertem Brustkrebs stammt. Außerdem zeigte sich mit zunehmender Tumorgroße eine größere Eliminationsgeschwindigkeit. Als aussagekräftigster Parameter hierfür erwies sich das Produkt aus maximaler Tumurlänge

und -breite. Stieg dieser Wert von 50 auf 5000 mm<sup>2</sup>, so beschleunigte das die Clearance um 50%. Die Halbwertszeit von Trastuzumab sank dadurch von 13,7 auf 11,7 Tage.

Ein ähnlicher Einfluss der Tumorgroße auf die Pharmakokinetik war aus früheren Studien bereits für andere monoklonale Antikörper bekannt, etwa für Rituximab und Cetuximab. Eine mögliche Erklärung ist die sogenannte zielstrukturvermittelte Arzneimittelverfügbarkeit (target mediated drug disposition, TMDD): Weil Trastuzumab mit hoher Affinität an HER2 bindet, verschwindet es umso schneller aus dem Blutkreislauf, umso mehr Rezeptoren an der Tumoroberfläche vorhanden sind. **CW**

**R** Bernadou G et al.: Influence of tumour burden on trastuzumab pharmacokinetics in HER2 positive non-metastatic ... Br J Clin Pharmacol 2016; 81: 941-8  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170108](http://www.gyn-depesche.de/170108)

## Brustkrebstypisierung

**Neuer hochpräziser diagnostischer Test**

**Um das individuelle Risiko einer Patientin mit Mammakarzinom einschätzen zu können, ist eine Bestimmung der Biomarker ER, PR, HER2 und Ki-67 wichtig. Ein neuer Test zur Brustkrebstypisierung lieferte in Studien präzise Ergebnisse und könnte die gängigen Nachweisverfahren möglicherweise ersetzen.**

„Der Nachweis von Ki-67 gibt den Ausschlag für die Entscheidung für eine rein endokrine Therapie (bei Luminal-A-Tumoren) oder für eine zusätzliche Chemotherapie (bei Luminal-B-Tumoren)“, erläuterte Prof. Michael Untch, Berlin, auf einer Veranstaltung der Firma Biontech. Insbesondere bei Ki-67 können bedingt durch Labormethodik und Tumorerogenität die Ergebnisse variieren.

„Die Grenze der immunhistochemischen Verfahren liegt in der schwierigen Standardisierbarkeit sowie in der eingeschränkten Quantifizierbarkeit der Färbungen“, erklärte Prof. Zsuzsana Varga, Zürich. Ein neuer Ansatz, der dieses Problem lösen könnte, ist die molekulare Bestimmung der mRNA-Expression der vier Biomarker ER, PR, HER2 und Ki-67 mittels RT-qPCR (Reverse-Transkription-quantitative-Echtzeit-PCR). „Mit dem neuen Test könnten sich diese Marker, auch Ki-67, künftig standardisiert bestimmen lassen“, so Varga.

In einer prospektiven Evaluierungsstudie verglich man die Ergebnisse der Bestimmung von ER, PR, HER2 und Ki-67 mit einem neuen Test mit denen der immunhistochemischen (ICH) bzw. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Beide Testvarianten erzielten bei HER2-positiven und ER/PR/HER2-negativen Subtypen eine hohe Übereinstimmung (90 bzw. 100%). Bei der Bestimmung des Luminal-A- bzw. Luminal-B-Subtyps lagen molekularer und immunhistochemischer Test jedoch weit auseinander (Luminal-A 40%, Luminal-B 70%). Die Bestimmung mit dem neuen Test erreichte dabei eine 90%-ige Übereinstimmung mit den tatsächlich vorliegenden Tumoren. **OH**

## FACHPRESSEKONFERENZ

„MammaTyper® – Paradigmenwechsel in der Brustkrebstypisierung?“, Frankfurt/Main, 26.1.2017, Veranstalter: Biontech  
Multigentest zur Brustkrebstypisierung: MammaTyper®  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170181](http://www.gyn-depesche.de/170181)

## Endometriumkarzinom-Risiko

**Bedeutung prämenopausaler Blutungsstörungen**

Bei postmenopausalen Frauen sollte man irreguläre vaginale Blutungen (PMB, postmenopausal bleeding) wegen des Risikos eines dahintersteckenden Endometriumkarzinoms immer abklären. Treten bei prämenopausalen Frauen Blutungsstörungen auf, ist das weitere Vorgehen nicht so klar definiert. Nun zeigte eine aktuelle Studie, dass das Endometriumkarzinom-Risiko in solchen Fällen so gering ist, dass man durchaus ein konservatives Vorgehen vertreten könnte.

Die Literatur-Übersichtsarbeit identifizierte 65 Studien, die sich bis August 2015 mit dem Thema „Endometriumkarzinom“ (ECa) und „prämenopausale abnorme Blutungen“ (PAB) beschäftigten. Das Gesamtrisiko für die Ent-

wicklung eines ECa lag in der PAB-Kohorte bei 0,33%. Schlug man Fälle mit atypischen Hyperplasien dazu, waren es 1,31%. Im Vergleich zu Frauen mit intermenstruellen Blutungen (IMB, alle Blutungen, die zu irgendeiner Zeit des Zyklus außerhalb der normalen Menses auftraten) wiesen Patientinnen mit HMB (heavy menstrual bleedings) ein niedrigeres ECa-Risiko auf (0,11% vs. 0,52%). In den fünf Studien, die sich mit atypischen Hyperplasien bei HMB-Patientinnen beschäftigten, fand man keinen Fall.

Das Gesamtrisiko für prämenstruelle Frauen mit abnormen Blutungen für ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Hyperplasie ist gering. Daher könne man vertreten, diese

Patientinnen zunächst medikamentös zu behandeln, so die Autoren. Wenn diese Behandlung nicht effektiv ist, und wenn insbesondere IMB bei älteren Patientinnen auftreten, sollte man der Sache aber weiter nachgehen. **CB**

**█** Pennant ME et al.: Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG* 2017; 124: 404-11

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170177](http://www.gyn-depesche.de/170177)

**KOMMENTAR**

Zu den hier beschriebenen ECa-Risikofaktoren für prämenopausale Frauen gehören unbedingt auch Adipositas und eine positive Familienanamnese für ECa und Kolon-Ca. Zudem sollte man bedenken, dass auch Amenorrhoe oder Infertilität erste ECa-Zeichen sein können.

*Duska LR: Recognising endometrial cancer in pre-menopausal women. Ebd. 412*



Diese Anzeige ist  
in der PDF-Version  
nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

Herr Alfred Neudert  
Tel.: 089/436630-30  
[neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

Mammakarzinom ohne Chemo?

**Gen-Score sagt Mortalität zuverlässig voraus**

Mittlerweile sind mehrere Genexpressionstests verfügbar, die die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Mammakarzinom-Patientin nicht von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren wird, genauer vorhersagen, als das mit der klassischen TNM-Klassifikation möglich ist. Einer dieser Tests, der anhand von 21 Genen einen sogenannten Recurrence-Score berechnet, wurde nun in einer großen Kohorte prospektiv validiert und schloss auch Patientinnen-Subgruppen ein, die in klinischen Studien oft unterrepräsentiert sind.

Das SEER-Register ist eine der größten onkologischen Versorgungsdatenbanken der USA („Surveillance, Epidemiology, and End Results“). Nun wurden aus diesem Register Daten von Mammakarzinom-Patientinnen ausgewertet, deren Therapie in Abhängigkeit des 21-Gen-Assays abgeleiteten Recurrence-Score durchgeführt wurde: über 38 000 Patientinnen (40 bis 84 Jahre) mit einem nicht metastasierten Brustkrebs (N0, HR+, HER-). Für diese Kohorte berechnete man prospektiv die brustkrebspezifische Mortalität (BCSM) und wertete diese entsprechend der Recurrence-Score-Strata von <18, 18 bis 30 und ≥31 aus.

Die nicht adjustierte 5-Jahres-BCSM für die drei Strata lag bei 0,4%, 1,4% und 4,4%. Berechnete man die BCSM unter Beachtung von Alter, Tumorgröße, Grading und ethnischer Abstammung der Patientin, konnte der Recurrence-Score die BCSM verlässlich und signifikant vorhersagen (p<0,001). Man sah sich zu-

sätzlich Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen an (Mikrometastasen und bis zu drei positive LK): Hier lag die BCSM bei 1,0%, 2,3% und 14,3% und wurde vom berechneten Score ebenfalls signifikant vorhergesagt (p<0,001).

Über nahezu alle Subgruppen hinweg konnte der Recurrence-Score des 21-Gen-Assays die brustkrebspezifische Mortalität innerhalb von fünf Jahren vorhersagen. Insbesondere die Daten zu älteren (≥70) und jüngeren (<40 Jahre) Patientinnen sowie die Unterscheidung zwischen N0- und N1-Status waren hierbei neue Aspekte. Unabhängig von diesen Einfluss-Variablen stellte ein Cut-off-Wert von <18 eine verlässliche Grenze dar, bei der die 5-Jahres-Mortalität (brustkrebspezifisch) bei <1,3% bzw. <1,7% lag (N0 bzw. N1). **CB**

**█** Petkov VI et al.: Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *npj Breast Cancer* 2016; 2: 16017

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170073](http://www.gyn-depesche.de/170073)

Verdächtiger Knoten in der Brust

**Karzinom entpuppt sich als Histoplasmose**

Mediziner der Harvard Medical School präsentierten den Fall einer Patientin mit Verdacht auf Mammakarzinom. Der Pathologe fand jedoch keine malignen Zellen.

Eine 53-jährige Frau mit SLE, assoziierter Nephritis und chronischer Niereninsuffizienz stellte sich mit persistierenden Schmerzen und einem Knoten im oberen äußeren Quadranten der linken Brust vor. Aufgrund des klinischen Bilds, des Alters und der Vorgeschichte bestand Verdacht auf Mammakarzinom.

Die Stanzbiopsie ergab jedoch eine nekrotisierende granulomatöse Entzündung mit Kalzifizierungen ohne Evidenz für maligne Zellen. Weil die Patientin aufgrund ihres SLE unter immunsuppressiver Therapie stand, wurden eine granulomatöse Mastitis, Vaskulitis oder Sarkoidose als unwahrscheinlich erachtet. Eine Gomori-Methenamin-Silberfärbung machte dann eine Vielzahl sprossender, hefeähnlicher Zellen von *Histoplasma capsulatum* sichtbar. **CW**

**█** Johnston KT et al.: Case 29-2016: a 53-year-old woman with pain and a mass in the breast. *N Engl J Med*; 375: 1172-80

Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/161317](http://www.gyn-depesche.de/161317)

LITERATURDIENST

**Bestellung der Originalarbeiten**

- Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online bei PubMed lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. [www.gyn-depesche.de/150935](http://www.gyn-depesche.de/150935)).
- Alternativ schicken wir Ihnen gerne eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse <http://www.gyn-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten/>.
- Gerne können Sie die Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z. B. Gyn-Depesche 1/2017) und der am Ende genannten Nummer (z. B. 150935) per Post beim Verlag anfordern.

GfI. Gesellschaft für med. Information  
 Leserservice  
 Paul-Wassermann-Str. 15  
 81829 München

Bitte schicken Sie uns hierfür 10,- Euro in Briefmarken und einen adressierten Rückumschlag zu.

**Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.**

**Die Gyn-Depesche regelmäßig lesen**

Wenn Sie die Gyn-Depesche regelmäßig erhalten möchten, füllen Sie bitte online das Formular [www.gyn-depesche.de/abo](http://www.gyn-depesche.de/abo) aus, oder schicken Sie uns Ihre Bestellung per Fax an 089 / 43 66 30-210

- Ich möchte die Gyn-Depesche abonnieren. Bitte schicken Sie mir alle 6 Ausgaben pro Jahr bis auf Widerruf zum aktuellen Jahresbezugspreis von 43,- Euro (zzgl. 7,40 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

## Zur Reduktion des Mammakarzinom-Risikos

### Mädchen, esst mehr Ballaststoffe!

Ob eine ballaststoffreiche Kost das Brustkrebsrisiko senkt oder nicht, konnten bisherige Studien nicht zweifelsfrei belegen. Konzentriert man sich jedoch auf die Ernährung in jungen Jahren, lässt sich ein Zusammenhang erkennen.

Im Rahmen der Nurses' Health Study II gaben im Jahr 1991 über 90 000 Frauen im Alter von 25 bis 42 Auskunft über ihre Essensgewohnheiten. Knapp die Hälfte wurde sechs Jahre später noch einmal befragt. Anhand der täglichen Ballaststoffaufnahme teilte man die Teilnehmerinnen in Quintile ein. Während des 20-jährigen Follow-up traten 2833 Fälle eines invasiven Mammakarzinoms auf.

Die Frauen, die 1991 als junge Erwachsene besonders viel Faserstoffe zu sich genommen hatten, wiesen ein um 19% geringeres Brustkrebsrisiko auf als diejenigen mit einer ballaststoffarmen Ernährung. Pro 10 g mehr Ballaststoffaufnahme verringerte sich das Risiko rechnerisch um 13%. Schwächer ausgeprägt war die Assoziation zwischen dem Fasergehalt der Kost in der Jugend und Mammakarzinomen.

Ein besonders günstiger Effekt ergab sich, wenn man die durchschnittliche Ballaststoffaufnahme in beiden Lebensphasen zusammenfasste (Risikoreduktion um 25% im höchsten Quintil mit Verzehr von 24,9 g täglich im Vergleich zum niedrigsten Quintil mit 12,4 g). Für prämenopausalen Brustkrebs fand sich eine noch stärkere Assoziation. Als weitgehend unabhängig erwiesen sich die Ergebnisse dagegen von anderen Ernährungsfaktoren.

Möglicherweise verbessern Ballaststoffe die Insulinsensitivität, senken den IGF-Spiegel und/oder fördern über eine Hemmung der Beta-Glucuronidase-Aktivität die fäkale Östrogenausscheidung. **CW**

▣ Farvid MS N et al.: Dietary fiber intake in young adults and ... *Pediatrics* 2016; 137: e20151226  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170093](http://www.gyn-depesche.de/170093)

## CDK4/6-Inhibition beim Mamma-Ca

### Beginn einer neuen Therapie-Ära?

Erstmals wurde im November 2016 ein Wirkstoff, der die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6) inhibiert und so in den Zellzyklus von Tumorzellen eingreift, zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in der EU zugelassen. Die signifikante und deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Palbociclib führte zur Anerkennung der Substanz als „breakthrough therapy“. Auch in aktuellen Leitlinien (z. B. AGO 2015) wird Palbociclib bereits empfohlen.

Palbociclib ist in der EU zugelassen zur Therapie von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Die Zulassung gilt für den Einsatz in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant, wenn eine endokrine Therapie vorangegangen ist. Grundlage der Zulassung ist das PALOMA-Studienprogramm. In der randomisierten doppelblinden Phase-3-Studie PALOMA-2 erhielten 666 postmenopausale, onkologisch fortgeschrittene Mamma-Ca-Patientinnen ohne vorhergehende systemische Therapie entweder Palbociclib 125 mg 1x tgl. oral plus Letrozol 2,5 mg 1x tgl. oder Placebo plus Letrozol. Das progressionsfreie Überleben (PFS, primärer Endpunkt) verlängerte sich durch die Gabe des CDK4/6-Inhibitors signifi-

kant und deutlich von 14,5 Monaten auf 24,8 Monate ( $p < 0,001$ ). Die Gesamtansprechrate betrug dabei 42,1% in der Kombinationstherapie-Gruppe und 34,7% in der Letrozol-only-Gruppe ( $p = 0,031$ ). Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen unter Palbociclib waren Neutropenie (66,4%, davon 1,8% febril), Leukopenie (24,8%), Anämie (5,4%) und Müdigkeit (1,8%). Die Standarddosierung von Palbociclib beträgt 125 mg 1x tgl. oral. Diese kann bei Bedarf (z. B. individuelle Verträglichkeit) auf 100 mg/d bzw. 75 mg/d reduziert werden. **CB**

#### FACHPRESSEKONFERENZ

„Paradigmenwechsel in der Therapie des HR-positiven/HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs“, Berlin, 10.1.2017  
Veranstalter: Pfizer; Palbociclib: Ibrance®  
Mehr Infos: [www.gyn-depesche.de/170082](http://www.gyn-depesche.de/170082)

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

#### Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert  
Tel.: 089/436630-30  
[neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

AKTUELLE STUDIEN

Sicher und wirksam bei Hirnmetastasen

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin wird bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasierten Brustkrebs angewendet und verlängert in diesem Setting nachweislich das Gesamtüberleben gegenüber Capcitabin/Lapatinib und HER2-basierten Vergleichstherapien. Nun wurden aktuelle Ergebnisse einer Interimsanalyse der einarmigen offenen Sicherheitsstudie KAMILLA mit Daten von über 2000 Patientinnen auf dem SABCS 2016 veröffentlicht (San Antonio Breast Cancer Symposium, *Montemurro Fet al.*, Poster P1-12-10). Etwa jede fünfte Patientin wies bei Studieneinschluss eine asymptomatische oder nach Radiatio stabile ZNS-Metastase auf. Bei jeder dritten Betroffenen waren die Hirnmetastasen messbar, und es konnte das Therapieansprechen in der Zielläsion gemessen werden. Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) erfolgte mit 3,6 mg/kgKG alle drei Wochen. 84 von 126 Patientinnen sprachen im Sinne einer Verkleinerung der Zielläsion auf die Behandlung an. Das Sicherheitsprofil war zwischen Patientinnen mit und ohne ZNS-Metastasen vergleichbar; schwere neurologische Nebenwirkungen traten – wie zu erwarten – bei Patientinnen mit Hirnmetastasen etwas häufiger auf.

NEUE BÜCHER

Vulva-Erkrankungen im Überblick

Das im De Gruyter Verlag erschienene knapp 180 Seiten starke Buch „Erkrankungen der Vulva“ gibt Gynäkologen einen praktischen Leitfaden zur Diagnose und Therapie aller wichtigen Erkrankungen der Vulva an die Hand.



„ERZÄHLEN SIE ÜBER SICH. HABEN SIE IRGENDWELCHE SELTSAMEN GENE?“

Nach einem einleitenden Kapitel zur allgemeinen Anatomie werden in sechs weiteren Abschnitten verschiedene gutartige Erkrankungen, allen voran Lichen sclerosus, sowie verschiedene prä-maligne und maligne Krankheitsentitäten besprochen. Ein gesondertes Kapitel zum Vulvakarzinom geht auf neue Entwicklungen in der Behandlung und der plastischen Defektdeckung ein. Weitere Kapitel befassen sich näher mit dem malignen Melanom der Vulva sowie der palliativen Therapie. Den Abschluss bildet ein Überblick über die Histopathologie von Vulvaerkrankungen. Zahlreiche farbige Abbildungen, Tabellen und Zusammenfassungen machen die Inhalte leicht zugänglich. *Wolfgang Janni, Nikolaus de Gregorio, Lukas Schwentner, Rainer Kürzl: Erkrankungen der Vulva. Walter de Gruyter GmbH, 2016*

Folsäure in der Gynäkologie

Im Fokus des 148 Seiten starken Buches „Folsäure in der Gynä-

kologie“, das im De Gruyter Verlag erschienen ist, steht die Folsäuresupplementation im Rahmen der Schwangerschaft, die seit mehreren Jahren als wirksames Mittel zur Prävention fetaler Fehlbildungen

etabliert ist. Mit gesicherten Fakten und relevanten Studienergebnissen gibt das Buch zunächst einen Überblick über die Funktion von Folsäure und Folat sowie zum Versorgungsbedarf und den geltenden Referenzbereichen. Neben der Bedeutung der Folsäure zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten und anderen fetalen Fehlbildungen wird auch auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs und Demenz Bezug genommen. Die geltenden nationalen Empfehlungen zur Folsäuresupplementation in den verschiedenen Lebensphasen einer Frau werden diskutiert und im Zusammenhang mit relevanten Risikofaktoren wie Diabetes oder Epilepsie besprochen. Weitere Kapitel widmen sich den Risiken der Folsäureanreicherung und -überdosierung, den verschiedenen natürlichen und synthetischen Formen der Folsäure und ernährungsmedizinischen Aspekten. Im Anhang sind zahlreiche Angaben zum Folsäuregehalt verschiedener Lebensmittel sowie die Zusammensetzung in Deutschland verfügbarer Folsäure-

repräparate gelistet. *Michael Bolz, Natalie Kolodziejcki, Sabine Körber, Volker Briese: Folsäure in der Gynäkologie. Walter de Gruyter GmbH, 2016*

DIAGNOSTIK

Präeklampsie-Test hilft Entscheidungsfindung

Im akuten Fall einer Präeklampsie ist eine umgehende vorzeitige Entbindung angezeigt. Anhand eines Präeklampsie-Tests (z. B. Elecsys sFlt-1 und Elecsys PIGF), bei welchem der Proteinquotient sFlt-1/PIGF bestimmt wird, kann das Nichtauftreten einer Präeklampsie innerhalb einer Woche und die Entwicklung einer Präeklampsie in den folgenden vier Wochen vorhergesagt werden. Der sFlt-1/PIGF Quotient kann somit den Arzt dabei unterstützen, die richtigen Entscheidungen zu treffen. Der klinische Wert eines solchen Präeklampsie-Tests wurde bereits in der PROGNOSES-Studie belegt. Die kürzlich veröffentlichte PreOS-Studie zeigte nun, dass die Kenntnis des Quotienten sich auch positiv auf das klinische Management der Patientinnen auswirkte. In der multizentrischen, prospektiven, offenen Studie wurde an Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie nach klinischer Entscheidung des Studienarztes der sFlt-1/PIGF-Quotient bestimmt. Danach wurde die Entscheidung über eine stationäre Aufnahme erneut diskutiert. Diese wurde nach Kenntnis des Quotienten in 17% der Fälle geändert, wobei die Entscheidung für eine Aufnahme in 11% der Fälle zurückgenommen wurde. Ein unabhängiges Expertenkomitee bewertete alle Änderungen als korrekt. Folglich kann ein Präeklampsie-Test nicht nur die klinische Entscheidungsfindung unterstützen, sondern auch unnötige Krankenhausaufenthalte vermeiden.

Vorschau Gyn-Depesche 2/2017 vom 6.4.2017

- CME:** Urogenitale Symptome der Menopause
- CME:** Schwangerschaft bei systemischem Lupus erythematodes
- Genitaltrakt:** Endometrium-Exzision reduziert ovarielle Reserve
- Menopause:** Hormontherapie senkt Brustkrebs-Mortalität
- Kontrazeption:** Injizierbare Kontrazeptiva zur Selbst-administration
- Geburtshilfe:** Mortalität bei Gastroschisis – Wann eingreifen?

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

- Alle CME-Beiträge und die dazugehörigen Fragen finden Sie in diesem Heft auf der zu jeder Frage angegebenen Seite oder im Internet unter [www.gyn-depesche.de/cme](http://www.gyn-depesche.de/cme).
- Sie können entweder online teilnehmen oder dieses Formular komplett ausgefüllt per Post an uns senden.
- Bei mindestens sieben korrekt beantworteten Fragen haben Sie die CME-Einheit mit Erfolg absolviert und erhalten einen Fortbildungspunkt.
- Ihr Fortbildungszertifikat erhalten Sie ausschließlich digital als PDF per E-Mail.



BAYERISCHE  
LANDESÄRZTEKAMMER

**Sammeln Sie Fortbildungspunkte  
mit der Gyn-Depesche  
[www.gyn-depesche.de/cme](http://www.gyn-depesche.de/cme)**



Kennziffer: GD012017

VNR: 2760909007002240012

Einsendeschluss: 05.04.2017

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
<b>1. KEINE einfache First-line-Maßnahme ist ...</b>	<b>S. 14</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>2. Metaanalyse basiert auf ...</b>	<b>S. 14</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>3. NICHT empfohlen wird ...</b>	<b>S. 14</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>4. KEIN NAS-Symptom ist ...</b>	<b>S. 19</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>5. NICHT zur Therapie sinnvoll ...</b>	<b>S. 19</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>6. Die Leitlinien der Review-Gruppe ...</b>	<b>S. 24</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>7. KEINE Nebenwirkung ...</b>	<b>S. 24</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>8. Phylloidtumoren werden ...</b>	<b>S. 27</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>9. Eine Metastasierung ...</b>	<b>S. 27</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>10. Maligne Phylloidtumoren sind NICHT ...</b>	<b>S. 27</b>	<input type="checkbox"/>				

7

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum                      Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und an die zuständige Landesärztekammer weitergeleitet werden.

Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter [www.gyn-depesche.de/cme](http://www.gyn-depesche.de/cme) oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

**GFI. Gesellschaft für medizinische Information, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München**



PATENT-  
GESCHÜTZT  
LAKTOSE  
FREI

Mit der Erfahrung von 15 Mio. Frauenjahren!  
Machen Sie den Faktencheck auf  
[www.jenapharm.de](http://www.jenapharm.de)

Jenapharm



Einfach gut beraten.

Eine für alle: Bei der Entscheidung, Maxim® zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf VTE, berücksichtigt werden. Das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Maxim® sollte mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva verglichen werden.  
T. STC-Marktreport IMS HEALTH GmbH & Co. OHG.

**Maxim® Zusammensetzung:** 1 überzogene Tablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest. *Sonstige Bestandteile:* Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, vorverkleisterte Maisstärke, Maltodextrin, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Sacrose, Glucose-Sirup (Ph.Eur.), Calciumcarbonat, Povidon K90, Povidon K25, Macrogol 35.000, Macrogol 6.000, Talkum, Carnaubawachs, Titanoxid (E 171). **Anwendung:** - Hormonale Kontrazeption; - Behandlung von Frauen mit mittelschwerer Akne, die keine Gegenanzeigen für eine Therapie mit oralen Kontrazeptiva aufweisen, und nach Versagen von geeigneten lokalen Behandlungen. **Gegenanzeigen:** Vorliegen oder Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B.: bestehende VTE oder VTE in der Vorgeschichte (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), erbliche oder erworbene Prädisposition für VTE, groß. Operationen mit längerer Immobilisierung, hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren. Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE), z. B.: bestehende ATE oder ATE in der Vorgeschichte (z. B. Herzinfarkt) o. Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris); bestehender Schlaganfall, oder transitorische ischämische Attacke in der Vorgeschichte; erbliche oder erworbene Prädisposition für eine ATE; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte; hohes Risiko für ATE aufgrund von schwerwieg. Risikofaktoren wie: Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung, schw. Hypertonie, schw. Dyslipoproteinämie, bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis (wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie verbunden ist), bzw. Lebererkrankungen (solange Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert) oder Lebertumoren (benigne oder maligne), bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren, diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen, Überempfindlichkeit gegen Wirkstoffe od. sonst. Bestandteile.

**Nebenwirkungen:** In klinischen Studien wurde häufig berichtet über: Kopf- und Brustschmerzen. Gelegentlich traten auf: Vaginitis/Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen, erhöhter Appetit, depressive Verstimmung, Schwindel, Migräne, Hypertonie, Hypotonie, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Akne, Alopezie, Pruritus, irreguläre Abbruchblutung, Zwischenblutungen, Brustvergrößerung, Brustödem, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, Ovarialzyste, Beckenschmerzen, Müdigkeit, Gewichtszunahme. Selten traten auf: Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Mastitis, Zervizitis, Pilzinfektionen, Candidiasis, Lippenherpes, Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen, uterines Leiomyom, Brustlipom, Anämie, Überempfindlichkeit, Virelismus, Anorexie, Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression, ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie, trockenes Auge, Augenirritationen, Oscillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit, plötzlicher Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit, kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie, venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE), Lungenembolie, Thrombophlebitis, diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzezustände, Venenvarikose, Venenbeschwerden, Venenschmerzen, Asthma, Hyperventilation, Gastritis, Enteritis, Dyspepsie, allergische oder atopische Dermatitis/ Neurodermitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma, Pigmentstörungen/Hyperpigmentation, Seborrhoe, Kopfschuppen, Hirsutismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangenhaut, Spidemäus, Rückenschmerzen, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, zervikale Dysplasie, Schmerzen und Zysten der Adnexe uteri, Brustzysten, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen, Brustkorbschmerzen, periphere Ödeme, influenzaähnliche Erkrankungen, Entzündung, Pyrexie, Reizbarkeit, Erhöhung der Blutzuckerwerte, Hypercholesterolemie, Gewichtsabnahme, Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust. Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar: Stimmungsveränderungen, Libidoab- und -zunahme, Kontaktlinsenunverträglichkeit, Urtikaria, Erythema nodosum bzw. multiforme, Brustsekretion, Flüssigkeitsretention. Über folgende unerwünschte Wirkungen im Allgemeinen wurde darüber hinaus berichtet: Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Änderung der Glukosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz, Lebertumore, Leberfunktionsstörungen, Chloasma, Auslösung oder Verstärkung eines Angioödems, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zervixkarzinom, Auftreten oder Verschlechtern von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung nicht geklärt ist: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; otosklerosebedingter Hörverlust. Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist geringfügig erhöht. **Warnhinweis:** Bei der Entscheidung, Maxim zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Maxim mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden. Enthält Sacrose und Glucose. **Verschreibungspflichtig.** Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Str. 15, 07745 Jena. Stand 11/20, 02/2016