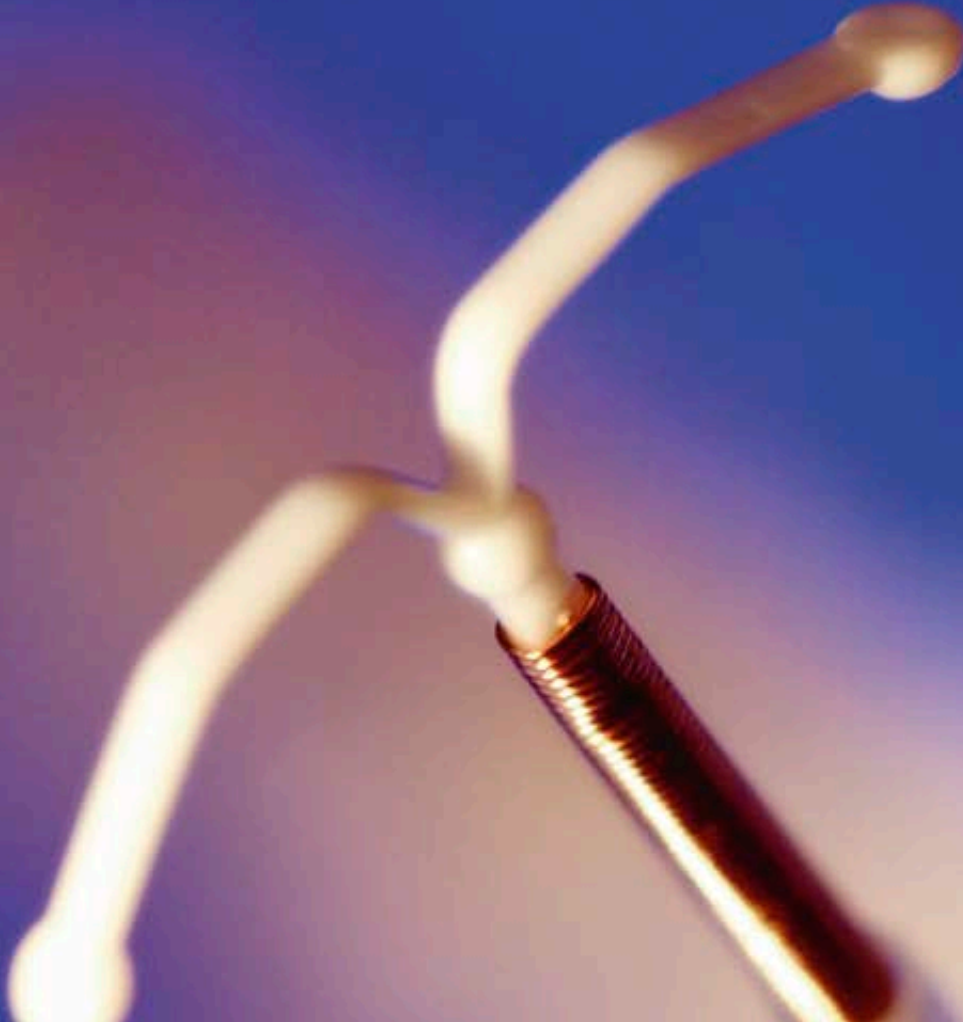


GynDepesche

Schnellinformationen: Evidenzbasiertes Wissen – Internationale Studien – Kommentare – Kongresse



KONTRAZEPTION



Herausforderung

Kontrazeption nach Krebs:
Wie beraten? 8

Hypoparathyreoidismus

Was tun bei entgleister
Kalzium-Homöostase? 14

ASS in utero

Blutdruck bis ins Kindes-
alter gesenkt 21

Menses verschieben

Kombinierte hormonelle
Kontrazeptiva geeignet? 12

Geburtsmodus-App

„Intrapartum“ sagt vaginale
Entbindung voraus 20

Es juckt!

Vaginaler
Pruritus

„ICH STEHE WIEDER
MEINE FRAU IM LEBEN.“

NEHMEN AUCH SIE DIE WECHSEL-
JAHRESBESCHWERDEN IHRER
PATIENTINNEN NICHT HIN.

Die
Nr.1*

Zeitgemäß behandeln – mit HRT: Empfehlen Sie Gynokadin® Dosiergel. SEIT 19 JAHREN BEWÄHRT.

gynokadin® Dosiergel
natürlich. transdermal. individuell.



* IMS DPM Daten UN 05/2019, ATC G03C (= Marktdaten für Estrogenmonopräparate)

Gynokadin® Dosiergel. Wirkstoff: Estradiol. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** 1 g Gel enthält 0,62 mg Estradiol-Hemihydrat (entspr. 0,6 mg Estradiol). Sonst. Bestandt.: Carbomer 980 NF, Ethanol 96%, Trolamin, gereinigtes Wasser. **Anw.:** Beschwerden bei nachlassender Estradiolproduktion der Eierstöcke in und nach den Wechseljahren bzw. nach Ovariectomie (klimakterisches Syndrom), estrogenmangelbedingte Rückbildungserscheinungen an den Harn- und Geschlechtsorganen. (Hinweis: Die Anwendung dieses Arzneimittels ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagenen darf nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen.) **Gegenanz.** Bestehender od. früherer Brustkrebs bzw. entspr. Verdacht; estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. entspr. Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom); nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich; unbehandelte Endometriumhyperplasie; frühere od. bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie); bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel (s. Fachinfo Abschn. 4.4); bestehende od. erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt); akute Lebererkrankung/ zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich relevante Leberenzymwerte nicht normalisiert haben; Porphyrie; bekannte Überempfindlichkeit gg. Wirkstoff od. sonst. Bestandteile. **Nebenw.:** Lokale Hautreizungen (Juckreiz, Hautrötung, Hautausschlag), Chloasma; Brustspannen; Fluor vaginalis; extrazelluläre Wassereinlagerung; Ödembildung; Gewichtsanstieg; migräneartige Kopfschmerzen; Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Blähungen); Erkrankungen der Gallenblase; Mastopathie, Kontaktlinsenunverträglichkeit; Verschlimmerung od. Entzündung von Krampfadern; Blutdruckanstieg; Cholestase; erhöhtes Risiko für Cholelithiasis; Leberfunktionsstörungen; Brustkrebs; Endometriumkarzinom; Ovarialkarzinom; venöse Thromboembolien; koronare Herzkrankheit; Schlaganfall; Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura; wahrscheinliche Demenz bei Frauen über 65 Jahre. Weit. Hinw. s. Fach- u. Gebrauchsinfo. **DR. KADE/ BESINS Pharma GmbH**, 12099 Berlin. Stand: 09/2016

**DR. KADE
BESINS**



Melatonin im Weltall – Nutzen auf der Erde?

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Normale Goldfische (*Carassius auratus*) – Aquaristikern wohl bekannt – mussten herhalten für eine Studie, die im Weltall durchgeführt wurde und die Auswirkungen auf die Therapie von Patientinnen auf Erden haben könnte. Aber eins nach dem anderen ...



Der langsam fortschreitende Knochenverlust unter „schwerelosen“ Bedingungen im Weltall (Mikrogravitation) ist eines der medizinischen Hauptprobleme bei lang dauernden bemannten All-Missionen. Der genaue Mechanismus ist noch nicht bekannt, aber natürlich werden Osteoklasten, Osteoblasten und ihre Rezeptoren RANK und RANKL (mit-)verantwortlich gemacht. Bisphosphonate sind auf der Erde eine etablierte Therapie bei Osteoporose, aber die Substanzen können Nebenwirkungen haben, die man im All lieber vermeiden möchte (natürlich auch auf der Erde, aber hier sind sie möglicherweise etwas besser in den Griff zu bekommen). Und hier kommt nun Melatonin ins Spiel.

Melatonin supprimiert die Osteoklastenaktivität, das war aus Versuchen bekannt. Deshalb untersuchten *Mika Ikegame et al.* aus Japan, wie sich Goldfisch-Osteoklasten im Weltall mit und ohne Melatonin in einer Petrischale verhalten (*J Pineal Res* 2019; Epub Jul 9; e12594; doi: 10.1111/jpi.12594). Dazu schickte man Goldfischgewebe mit der Atlantis-Mission STS-132 der NASA auf die ISS, wo dieses im Japanischen Labor KIBO untersucht wurde. Man fand, dass Melatonin signifikant Calcitonin stimulierte (ein Osteoklasten-inhibierendes Hormon) – zumindest bei einer Mikrogravitations-bedingten Osteoklasten-Aktivierung.

Zurück auf die Erde: Diese Goldfischdaten lassen sich aber möglicherweise nicht 1:1 auf den Menschen übertragen. Das ergab zumindest eine aktuelle Untersuchung im *International Journal of Endocrinology*. Man fand uneinheitliche Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeit von Melatonin beim Menschen (siehe Seite 24). Astronauten werden wohl – wie auch alle anderen Erdlinge – erstmal weiterhin auf die etablierten Osteoporose-Mittel setzen müssen ...

Dr. med. Christian Bruer
Chefredakteur
bruera@gfi-online.de

Vagiwell[®] Dilators

Vaginale Dehnungsstifte aus Silikon



Indikationen:

- Dyspareunie unterschiedlicher Ursachen
- Vaginismus
- Vernarbung nach Episiotomie bzw. Dammriss
- nach gynäkologischen Operationen
- während und nach Strahlentherapie/ Chemotherapie (Vulva-, Vagina-Karzinom)
- nach Scheidenoperationen mit Verkleinerung der Vagina und Narbenbildung
- Hautkrankheiten wie bestimmte Lichen-Formen, z. B. Lichen sclerosus
- Vaginoplastik/Neovagina (z. B. bei geschlechtsangleichender Operation)
- Scheidenenge (Jungfräulichkeit), die von der Betroffenen als sexuelle Störung beschrieben wird

Fachinformation und Muster kostenlos
auf Anfrage unter service@medintim.de



KESSEL MEDintim GmbH
Nordendstr. 82 – 84
64546 Mörfelden-Walldorf
Tel. +49 6105 203720
www.medintim.de



Medizinprodukt

DIE DRITTE SEITE

Generationenverband: Der Einfluss der Oma	PLOS ONE	6
Welche Medikamente in der Stillzeit?	N ENGL J MED	6
Mehr klinische Studien für Schwangere	N ENGL J MED	6

KONTRAZEPTION

CME Herausforderung nach gynäkologischem Tumor: Welche Kontrazeption?	EUR J CONTRACEPT REPROD HEALTH CARE	8
Waschen, aufbewahren, wieder einsetzen	CONTRACEPTION	9
Weniger Blutungstage mit Ulipristal	OBSTET GYNECOL	10
Östrogen begünstigt <i>S.-aureus</i> -Besiedelung	PLOS ONE	10
Unerwünschte Graviditäten	EUR J CONTRACEPT REPROD HEALTH	10

MENSTRUATION

Wenn Menses verschoben werden müssen	BMC WOMEN'S	12
Rauchen und PMS: Folgen des Lasters	PLOS ONE	12
Menstruations-Beschwerden beachten	BMJ OPEN 2019	13
Im Rhythmus bleiben	SCI REP	13

ENDOKRINOLOGIE



CME Kalzium-Homöostase in der Gravidität – Genau dosieren bei Hypoparathyreodismus	EUROP J ENDOCRINOL	14
---	--------------------	----

„Gender Gap“ bei Diagnose und Therapie	J ENDOCR SOC	15
--	--------------	----

FERTILITÄT

Konzeptionshindernisse aufgeschlüsselt	BJOG	16
Mit Trick zu höheren Erfolgsraten?	N ENGL J MED	16

SEXUALMEDIZIN

Gonorrhoe: Steigende Infektionen	N ENGL J MED	18
Erster Geschlechtsverkehr	BMJ SEX REPROD HEALTH	18
Erhöhtes STI-Risiko	BMJ SEX REPROD HEALTH	18

GRAVIDITÄT

Neonatale Adipositas: Bewegung hilft	DIABETOLOGIA	20
Geburtsmodus per App vorhergesagt	OBSTET GYNECOL	20
Fettleibigkeit: Schlafapnoe in der Schwangerschaft	AM J OBSTET GYNECOL	20
Präeklampsie: Punktesystem zur Risikobewertung	BJOG	21
ASS in utero senkt Blutdruck bis ins Schulalter	BJOG	21

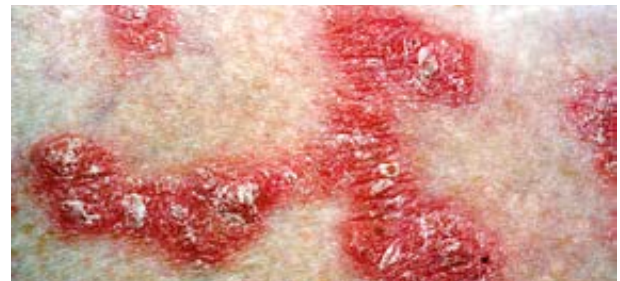
GEBURTSHILFE

Einleitung vor Termin hat Vorteile	N ENGL J MED	22
Sectio caesarea: Wundinfektionsrate bei Dicken	BJOG	22

MENOPAUSE

CME Urogenitales Menopausensyndrom – Vulvo-vaginale Symptome des Hormonentzugs	CLEVE CLIN J MED	23
Perimenopausale Depression	TRANSLATIONAL PSYCHIATRY	24
Melatonin und der Knochenabbau	INT J ENDOCRINOL	24
Männer und die Menopause	MENOPAUSE	24

GENITALTRAKT



CME Juckreiz in der Genitalregion – Oft sind Hautirritationen schuld	BMJ	26
---	-----	----

HPV und zervikale Dysplasie	BJOG	28
Mehr vaginale Blutungen unter einem DOAK	BJOG	28
Vaginoskopie ist der bessere Standard	BJOG	28

UROGYNÄKOLOGIE

LUTS: Langzeit-Antibiose bei Pyurie	INT UROGYNECOL J	30
OP bei Stressinkontinenz	JAMA	30
Dysmenorrhoe: Prädiktor für Blasensensibilität	AM J OBSTET GYNECOL	30
Harninkontinenz: Licht in die Rolle des Blasen-Mikrobioms	FRONT CELL INFECT MICROBIOL	31

VORSCHAU AUF DIE KOMMENDE AUSGABE

CME Kontrazeption: Kontrazeption mittels Fruchtbarkeitsbewusstseins-Methoden

CME Genitaltrakt: Neuroendokrine Tumoren der Zervix

Gravidität: Bildgebung bei Verdacht auf Appendizitis

Infektiologie: Schwangere vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen besser geschützt

Pränataldiagnostik: Vorgeburtlicher Mitteldarm-Volvulus

Verpassen Sie auf keinen Fall die kommende Ausgabe der **GynDepesche** – mit einem Print- oder Digital-Abonnement (Abo-Coupon auf Seite 21 oder unter www.gfi-online.de/abo).

ONKOLOGIE

Braucht adjuvante Therapie zwölf Monate?	LANCET	32
Mammakarzinom: Hohe Fibrinogenwerte vergrößern Krebsrisiko	AM J EPIDEMIOL	34
Ungewöhnliche Spätmetastasierung	AJUA	34
Checkpoint-Inhibition verlängert Überleben		34
Vulvakarzinom:		
Sonographie spürt inguinale Rezidive früher auf	BJOG	35

Brustkrebs: Erleichtert Akupunktur Behandlung?	JAMA	36
Ovarielle Keimzelltumoren:		
Hohe Geburtenrate nach BEP	AM J OBSTET GYNECOL	36
Mamma-Ca: Biomarker-Test wird erstattungsfähig		36
Merkmale eines hochaggressiven Tumortyps	GYNECOL	37
Triple-negatives Mamma-Ca: Neue Wege gehen!		37
Dem „Juli-Effekt“ auf der Spur	AM J OBSTET GYNECOL	38
Ovarial-Ca: Transfusionsbedarf	AM J OBSTET GYNECOL	40
Mamma-Ca: Überleben trotz Metastasen verbessert		40
Frühes Zervixkarzinom: Minimal-invasiv?	N ENGL J MED	41

IM FOKUS	16
STENO	37
MED-INFO	42
IMPRESSUM	41
CME Zertifizierte Fortbildung: Fragebogen	43

L-Thyroxin Henning® 25-200 Tabletten. **Wirkst.:** Levothyroxin-Na. **Zusammens.:** 1 Tbl. enth.: **Arznei. wirks. Bestandt.:** 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 Mikrogramm Levothyroxin-Na. **Sonst. Bestandt.:** Maisstärke, vorverkleisterte Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Na-Carbonat, Na-Thiosulfat, hochdisp. Siliciumdioxid, hydriertes Rizinusöl. **Anw.-geb.:** Hypothyreose jegl. Genese, Rezidivprophyl. nach Strumaresektion m. euthyreoter Fktslage, benigne Struma m. euthyreoter Funktionslage, Suppressions- u. Substitutionsther. bei SD-Malignom (v.a. nach Thyreoidektomie). **Zusätzl. 25/50/75/100:** Begleitther. bei thyreostatischer Behandl. e. Hyperthyreose nach Erreichen e. euthyreoter Fktslage. **Zusätzl. 100/150/200:** Schilddrüsensuppressionstest. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt., unbeh. Hyperthyreose, unbeh. adrenale Insuff., unbeh. hypophysäre Insuff. (sofern diese e. therapiebedürft. adrenale Insuff. z. Folge hat), AMI, akute Myokarditis, akute Pankarditis, in der Schwangerschaft keine gleichzeitige Einnahme mit Thyreostatikum. **Warnhinw. u. Vorsichtsm.:** Vor Behandl.beginn ausschließen: KHK, Ang. pect., Hypertonie, Hypophysen- u./od. NNR-Insuff., Schilddrüsenaufautonomie. Bei KHK, Herzinsuff., tachykarden Herzrhythmusstör., nicht akuter Myokarditis, lange besteh. Hypothyreose od. Pat., die bereits e. AMI hatten, auch leichtere medikamentös induzi. hyperthyreote Fktslage unbed. vermeiden (häufige Kontr. durchführen). Bei sekund. Hypothyreose klären, ob gleichzeit. NNR-Insuff. vorliegt. B. Pat. m. NNR- od. hypophysärer Insuff. kann SD-Hormonther. bei nicht ausreichender Versorgung m. Kortikosteroiden eine Addison-Krise auslösen. Äußerste Vorsicht z. Beginn d. Therapie b. Frühgeb. m. sehr niedrig. Geburtsgewicht! Aufgrund nicht ausgereifter NN-funktion Kreislaufkollaps möglich. B. Epilepsien i. d. Anamn. erhöh. Risiko für Krampfanfälle. B. Verdacht auf Autonomie d. Schilddr. TRH-Test od. Suppressionsszintigramm durchführen. Postmenopausale Frauen m. erhöht. Osteoporoserisiko Dosistitration auf d. niedrigste. wirksame Dosis einst. u. Schilddrüsensuff. häufiger kontrollieren. Schilddrüsenhormone nicht zur Gewichtsredukt. geben. Umstellung auf ein anderes schilddrüsenhormonhaltiges AM nur unter Überwachung der Labordiagnost. u. klin. Parameter. B. gleichz. Einnahme schilddrüsenfunktionsbeeinfl. AM Überwachung erforderl. Blutzucker senkende Wirkung von. Antidiabetika kann verm. sein. Am Beginn u. Ende Blutz.-Spiegel kontroll. u. Dosis anpassen. B. gleichz. Behdl. m. Cumarinderivaten regeln. Kontrollen d. Blutgerinnung erforderl. Ggf. Dosier. anpassen. **Schwangersch. u. Stillz.:** Auf SD-Hormonspiegel im Normber. achten! Therapie konsequent weiterführen, Bedarf kann östrogenbed. steigen. Als Begleitther. b. d. Behandl. e. Hyperthyreose durch Thyreostatika kontraindiziert. Während SS u. Stillz. auf Suppressionstest verzichten. **Nebenw.:** Immunsyst.: Nicht bek. Überempfindlichkeit. Herz: Sehr häufig Herzklopfen. Häufig Tachykardie, nicht bek. Herzrhythmusstör., pektanginöse Beschw. Haut/Unterhautz.: Nicht bek. Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis. Psyche: Sehr häufig Schlaflosigkeit, häufig Nervosität, nicht bek. innere Unruhe. Skelett/ Bindegew./Knochen: Nicht bek. Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Osteoporose unter suppress. Levothyroxin-Dosen, insbes. b. i. postmenopaus. Frauen über langen Zeitraum und LZT. Gefäße: Nicht bek. Hitzegefühl. Kreislaufkollaps b. Frühgeb. m. niedrig. Geburtsgewicht! Geschlechtsorg./Brustdrüse: Nicht bek. Menstruationsstör. GIT: Nicht bek. Diarrhö, Erbrechen. Unters.: Nicht bek. Gewichtsabn. Nerven: Sehr häufig Kopfschm., selten Pseudotumor cerebri (bes. b. Kindern), nicht bek. Tremor. Allgemein: Nicht bek. Hitzeunverträglichkeit, Fieber. **Verschreibungs-pflichtig.** Zulassungsinhaber: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**, 65926 Frankfurt am Main. Mitvertrieb: **Henning Berlin Arzneimittel GmbH**, 10898 Berlin; **Hoechst GmbH**, 65926 Frankfurt am Main. **Stand:** September 2017 (SADE.LETHY.17.12.3817 1801_LTH_E – SADE.LETHY.18.07.1985)

Henning
informiert

Von Anfang an

L-Thyroxin
Henning®

**Qualität und Service für die Schilddrüsenth-
rapie in der Gynäkologie**

Henning – Ihr Schilddrüsen-Experte seit über 100 Jahren

Generationenverband

Der Einfluss der Oma

Wenn sich Großmütter in der Betreuung der Enkelkinder engagieren, kann das das Wohlergehen auf beiden Seiten fördern. Wie viel Zeit die Generationen miteinander verbringen, hängt unter anderem von der demographischen und kulturellen Entwicklung ab.

Finnische Forscher werteten die Kirchenregister von acht Pfarrgemeinden des Landes seit Mitte des 18. Jahrhunderts aus. In ihre Analysen gingen 66.160 Kinder der Geburtsjahrgänge 1790 bis 1959 sowie 7.349 Großmütter ein. Bis Ende des 19. Jahrhunderts, so fanden sie heraus, blieben den Großmüttern im Schnitt nicht mehr als zwei Jahre mit den Enkeln. Danach stieg die gemeinsame Lebenszeit kontinuierlich auf 14 Jahre auf der mütterlichen Seite bzw. 11 auf der väterlichen. Das Alter der Großmütter bei der Geburt der Kinder blieb dagegen relativ konstant bei Anfang 60. Wie viele gemeinsame Lebensjahre den Generationen bleiben, wirkt sich



entscheidend auf den potenziellen Einfluss einer Mitbetreuung durch die Großmütter aus. So belegen Studien beispielsweise eine geringere Kindersterblichkeit, stabilere psychische Gesundheit und bessere kognitive Entwicklung bei Kindern, deren Oma an der Erziehung beteiligt war. Allerdings ist die Bandbreite sehr groß und in manchen Ländern wurden durchaus auch negative Effekte beobachtet. Ursache dafür, mutmaßten die Studienautoren, könnten historische und interkulturelle Unterschiede sein. **CW**

Chapman SN et al.: Grandmotherhood across the demographic transition. PLoS ONE 13(7): e0200963
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191117

Medikamentensicherheit II

Welche Medikamente in der Stillzeit?

Die gesundheitlichen Vorteile des Stillens für Mutter und Kind sind gut dokumentiert und weltweit anerkannt. Wie sich verschiedene Arzneimittel auf die Laktation auswirken, ist dagegen wenig erforscht.

Die US-amerikanische Online-Datenbank LactMed bietet auf Basis eines Konsensus-Panels Empfehlungen darüber, welche Medikamente in der Stillzeit sicher sind. Von den 1408 enthaltenen Präparaten lagen jedoch bei 54% keinerlei laktations-spezifische Daten vor; nur bei 2% beruhten die Empfehlungen auf sicherer Evidenz. Viele Frauen mit einer behandlungsbedürftigen Grunderkrankung erhalten post partum die gleichen Medikamente, die für nicht-stillende Frauen indiziert sind. Dabei fehlen Erkenntnisse z.B. über die optimale Dosierung gängiger Antihypertensiva bei stillenden Frauen.

Auch für nicht-zugelassene Therapien zur Förderung der Milchbildung, wie z. B. das off-label angewandte Metoclopramid, fehlt ein Wirksamkeitsnachweis und diverse Nebenwirkungen sind bekannt. Auch für Phytopharmaka wie Bockshornklee liegen keine Erfahrungen zum Langzeiteffekt auf die Gesundheit von Mutter und Kind vor.

Diese Wissenslücke verhindert eine adäquate Medikationsberatung und muss dringend durch entsprechende Forschung geschlossen werden. **CW**

Byrne JJ, Spong CY: „Is It safe?“ ... N Engl J Med 2019; 380: 1296-7
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191114

Medikamentensicherheit I

Mehr klinische Studien für Schwangere

Viele Frauen benötigen auch während der Schwangerschaft rezeptpflichtige Medikamente. Über deren Sicherheit, Wirksamkeit und adäquate Dosierung liegen jedoch meist zu wenig Informationen vor.

Ein Team von Fetalmedizinerinnen und Pharmakologen der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore setzte sich für mehr klinische Forschung bei schwangeren und stillenden Frauen ein. Konkret sehen die Autoren drei Möglichkeiten, diese Patientinnen-gruppe in Studien einzubinden. Weg eins wäre ein mehrstufiges Konzept, das die Einführung von eigenständigen Phase-1-Studien für Schwangere parallel zu Phase-3-Studien in der Allgemeinbevölkerung vorsieht. Einerseits besteht dabei der Nachteil, dass Daten an Schwangeren erst erhoben werden können, wenn die Phase-2-Studien eines Arzneimittels erfolgreich abgeschlossen sind. Andererseits bietet dieser Ansatz auch eine gewisse Sicherheit, dass Schwangere keinen Substanzen ausgesetzt werden, bevor ihre Sicherheit und Wirksamkeit in Phase-1- und -2-Studien bestätigt ist.

Eine zweite Strategie sieht den Einschluss von Schwangeren in späten Phase-2-Studien unter strenger Überwachung vor. Bei diesem Studiendesign könnten pharmakologische Daten für diese Patientinnengruppe früher gewonnen werden, vorausgesetzt natürlich, dass sich zuvor keinerlei Anhaltspunkte für ein teratogenes Risiko ergaben. Einen opportunistischen Ansatz bietet die dritte Alternative: Frauen, die im Rahmen einer Studie oder in der klinischen Versorgung schwanger werden, sollten ein eigenes Follow-up erhalten, das die Sicherheit und Pharmakokinetik des Medikaments in der Gravidität und post partum evaluiert. Letzterer Ansatz spiegelt die Real-World-Bedingungen am besten wider. **CW**

Eke AC et al.: Pharmacologic research in pregnant ... N Engl J Med 2019; 380: 1293-5
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191113



WIR FORSCHEN MIT ERFAHRUNG UND KOMPETENZ.


GARDASIL® 9
9-valenter Humaner Papillomvirus-Impfstoff
(rekombinant, adsorbiert)

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

Lynparza®
olaparib
100 mg/-150 mg Filmtabletten
in Kooperation mit Astra Zeneca

 **Ontruzant®**
Trastuzumab, MSD

EMEND®
Aprepitant, MSD

IVEMEND®
Fosaprepitant-Dimeglumin, MSD

Mehr Informationen unter:
www.msdconnect.de/fuerfrauen

Herausforderung nach Mamma- und gynäkologischen Tumoren


Kontrazeption, wenn Krebs überlebt wurde

Heute sieht sich der Gynäkologe öfter als früher mit der Frage konfrontiert, zu welcher Form von Kontrazeption er einer Patientin raten sollte, die ein Mammakarzinom oder einen anderen Krebs überlebt hat. Zwischen Verhütungsmethode und malignem Grundleiden kann es unliebsame Interaktionen geben.

Krebs ist zwar überwiegend eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Dennoch sind nicht wenige prämenopausale Frauen von einem solchen Leiden betroffen. Das gilt besonders für Mamma- und Zervixkarzinom sowie hämatologische Malignome; aber auch Endometrium- und Ovarialkarzinom kommen auch in jüngeren Jahren vor.

Auf der anderen Seite hat sich die Therapie bei etlichen Krebsarten in jüngster Zeit enorm verbessert. Es gibt daher mehr überlebende Frauen nach einer solchen Erkrankung. Und es wurden Methoden entwickelt, um die Fertilität junger Frauen zu erhalten, obwohl Chemotherapie, Bestrahlung und Chirurgie die ovarielle Reserve einschränken. Diese Maßnahmen müssen allerdings vor aggressiven Therapiemethoden ergriffen werden. In dieser Situation stellt sich oft die Frage nach einer geeigneten Kontrazeptionsmethode.

Von den verfügbaren Optionen könnten manche für Frauen nach Krebs nachteilig sein, entweder weil sie deren Zustand verschlechtern oder weil der Zustand oder seine Behandlung die kontrazeptive Sicherheit reduzieren. Das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) ist in der perioperativen Phase oder unter Chemotherapie erhöht; deshalb darf man keine Verhütungsmittel wählen, die dieses Risiko weiter erhöhen. Das wäre bei kombinierten Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva der Fall, aber auch bei einem injizierbarem Gestagen (Medroxyprogesteronacetat).

Ein weiteres Risiko sind Durchbruchblutungen, die sich unter Chemotherapie aufgrund niedriger Thrombozytenwerte einstellen können. Die Kontrazeption sollte solchen Blutungen vorbeugen. Chemotherapie führt auch oft zu Anämie. Diese sollte durch Blutungen nicht weiter ver-

schlechtert werden. Bei manchen Behandlungen ist das Infektionsrisiko erhöht; in diesem Fall ist ein Kupfer-IUD kontraindiziert.

Von GnRH-Agonisten verspricht man sich eine Schonung der ovariellen Reserve. Dieser Effekt ist nicht wirklich gesichert, aber da diese antigonadotropen Hormone Blutungen entgegenwirken, können sie bei Frauen mit Durchbruchblutungen erwogen werden wie auch bei solchen, deren Fertilität nicht mit spezifischeren Methoden erhalten werden kann.

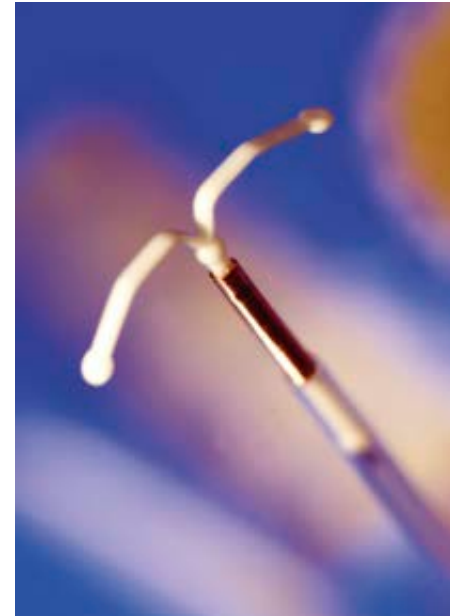
Krebstherapien (auch Bestrahlung) können sich auf die kardiovaskuläre Prognose der Patientinnen auswirken. Viele Chemotherapeutika haben Nebenwirkungen auf das Herz. Meist sind sie reversibel; bei Anthracyclinen kann man sich aber nicht darauf verlassen.

Eine Expertengruppe der European Society of Contraception hat die Literatur zum Thema Empfängnisverhütung nach Krebs ausgewertet und in einer ersten Publikation Mammakarzinom und gynäkologische Tumoren berücksichtigt.

Mammakarzinom

Das Mammakarzinom tritt meist bei postmenopausalen Frauen auf, aber 25 % der Fälle in Europa kommen im Alter unter 50 Jahren vor, 13 % unter 45 Jahren. Eine Chemotherapie z.B. mit Cyclophosphamid kann Amenorrhoe und Ovarinsuffizienz nach sich ziehen. Tamoxifen kann diese Folgen verstärken. Bei den jüngsten der betroffenen Frauen kann die Fertilität weiterbestehen, auch wenn es zu Amenorrhoe kommt; deshalb ist Kontrazeption angesagt.

Nach aggressiver Brustkrebstherapie wird oft noch für fünf Jahre Tamoxifen verabreicht. Danach könnte man an eine Schwangerschaft denken. Bei nicht mehr



Kontrazeption und Krebserkrankung können interagieren

ganz jungen Frauen mit eingeschränkter ovarieller Reserve erlaubt man das manchmal früher. Zwei Jahre Abstand zur Therapie sollten es aber immer sein. Eine neuere Metaanalyse spricht sogar dafür, dass ein Aufschub von zehn Monaten ausreicht und dass eine Schwangerschaft die Überlebenszeit nicht reduziert.

Kombinierte orale Kontrazeptiva erhöhen das Brustkrebsrisiko etwas. Hormonersatztherapie kann das Wachstum bestehender maligner Läsionen fördern. Unter MPA fand man keine solche Risikoerhöhung.

Das ideale Kontrazeptivum für Brustkrebs-Frauen sollte hormonfrei sein. Daher eignet sich das Kupfer-IUD gut. Es kann allerdings Durchbruchblutungen provozieren. Eine Barrieremethode ist akzeptabel, wenn sie zuvor effektiv war. Alle hormonhaltigen Mittel gelten als kontraindiziert (Pille, Pflaster, Vaginalring), auch gestagenhaltige Methoden. Wenn das Kupfer-IUD nicht vertragen wird, kann man aber das LNG-IUS in Betracht ziehen. – Notfall-Kontrazeption ist grundsätzlich erlaubt.

Endometriumkarzinom

Nach US-Daten sind 7,1 % der Frauen mit Uteruskrebs jünger als 44 Jahre. Es gibt dabei sehr unterschiedliche Dignitäten. Tritt

der Tumor im Rahmen eines Lynch-Syndroms (einer genetischen Disposition zu Kolonkarzinom) auf, sind meist Hysterektomie und Ovariectomie nötig. Fertilitätsschonende Therapien sind möglich, wenn es sich um gut differenzierte Formen handelt, der Krebs auf das Endometrium beschränkt ist, keine Kontraindikationen für Hormongaben bestehen und ein etwas erhöhtes Risiko für Rezidive in Kauf genommen wird. In solchen Fällen behandelt man mit hochdosiertem oralem MPA oder intrauterin mit LNG-IUS.

Bei jüngeren Frauen wirkt kombinierte orale Kontrazeption protektiv gegen Endometriumkarzinom, auch bei Frauen mit Lynch-Syndrom. Nach Therapie von Uteruskrebs ist die erste Wahl zur Kontrazeption das Kupfer-IUD. Östrogen-Gaben (Pille) sollten gemieden werden. Geeignet ist auch das LNG-IUD.

Zervixkarzinom

Dieses meist HPV-abhängige Malignom wird zu 46% bei Frauen unter 45 Jahren diagnostiziert. Die Behandlung (Chirurgie und/oder Bestrahlung) führt in der Regel zu Infertilität. Kontrazeption ist nötig, wenn man mit Konisation oder Trachelektomie auskommt.

Hormonelle Kontrazeption gilt als Risiko für Zervixkarzinom. Nach Therapie eines solchen werden der Gebrauch von Kondomen zusammen mit einer reinen Gestagen-Pille oder einem Pessar (LNG oder Kupfer) empfohlen.

Ovarialkarzinom

Diese Krebsart tritt meist bei postmenopausalen Frauen auf. Etwa 12% der Fälle betreffen in den USA die Altersgruppe unter 45 Jahren. Die häufigen aggressiven Tumorformen können nicht fertilitätserhaltend behandelt werden. Bei jungen Frauen mit Ovarialkrebs niedriger Malignität versucht man oft schonender vorzugehen.

Bei hohem Risiko für diesen Tumor (BRCA-Mutation oder Lynch-Syndrom) stellt hormonelle Kontrazeption einen Schutzfaktor dar. Nach Therapie kann zur Kontrazeption ein Kupfer-IUD eingesetzt werden. Auch

PRAXIS-TIPP

Waschen, aufbewahren, wieder einsetzen

Im vergangenen Jahr wurde in den USA der erste wiederverwendbare Vaginalring zur Kontrazeption zugelassen. Die Auswertung der bisher vorliegenden klinischen Studien bestätigt ein akzeptables Nebenwirkungsprofil.

Aus neun Studien mit insgesamt 3.052 Teilnehmerinnen wurden Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusammengefasst. 2.308 Frauen verwendeten das finale Modell des vom „Population Council“ entwickelten Vaginalsystems, das im Schnitt 150 µg Segesteronacetat und 13 µg Ethinylestradiol täglich freisetzt. Der Silikonring verblieb jeweils 21 Tage in situ, wurde danach von der Patientin gereinigt und nach einer einwöchigen Pause wieder eingesetzt. 69% der Studienteilnehmerinnen berichteten von überwiegend leichten Nebenwirkungen, die mutmaßlich in Zusammenhang mit

dem Kontrazeptionssystem standen. Am häufigsten wurden Kopfschmerzen (26%), Übelkeit (18%), vaginaler Ausfluss und Uterusspasmen (jeweils 10%) genannt. Eine partielle Expulsion des Vaginalrings trat in knapp 20% aller Behandlungszyklen auf, eine komplette in 7%. 281 Frauen (12%) brachen die Anwendung aufgrund von Nebenwirkungen ab. In vier Fällen der gesamten Studienpopulation kam es zu einer venösen Thromboembolie. **CW**

Gemzell-Danielsson K et al.: Segesterone acetate/ethinyl estradiol 12-month contraceptive vaginal system safety evaluation. *Contraception* 2019; 99: 323-8

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191110

beim LNG-IUD ist der Nutzen höher als die Risiken. Kombinierte Hormonpillen sind in vielen Fällen geeignet, sofern kein Thromboserisiko dagegen spricht.

Trophoblasten-Tumoren

In der Schwangerschaft auftretende Trophoblasten-Tumoren können gutartig (Blasennmole) oder bösartig (Chorionkarzinom) sein. Nach fertilitätsschonender Therapie kann Kontrazeption nötig werden. Wenn sich die hCG-Werte normalisiert haben (etwa ein Jahr nach Therapie), kommen im Prinzip alle üblichen Kontrazeptionsmethoden in Frage.

Während und nach Krebstherapie irgendetwelcher Art sollten Patientinnen, die keine permanente Kontrazeption anwenden, über die Möglichkeit einer Notfall-Kontrazeption informiert werden. **WE**

Gompel A et al.: Contraception in cancer survivors – an expert review Part I. Breast and gynecological cancers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019; 24: 167-74

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191132

Frage 1: Nach Krebstherapie

- ☐ A ist Kontrazeption nicht mehr nötig
- ☐ B ist die „Pille“ immer erlaubt
- ☐ C sind Barrieremethoden einzige Wahl
- ☐ D kommen IUDs nicht in Frage
- ☐ E ist Notfall-Kontrazeption möglich

Frage 2: Nach Brustkrebs

- ☐ A ist Schwangerschaft verboten
- ☐ B sind 2 Jahre Karenz indiziert
- ☐ C sind Hormonpillen erste Wahl
- ☐ D sind Gestagene unbedenklich
- ☐ E sind IUDs ungeeignet

Frage 3: Nach Ovarialkrebs

- ☐ A ist Fertilität möglich
- ☐ B ist Fertilität ausgeschlossen
- ☐ C werden Östrogene bevorzugt
- ☐ D sind IUDs kontraindiziert
- ☐ E ist nur das Kupfer-IUD erlaubt

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.

Hormonimplantat

Weniger Blutungstage mit Ulipristal

Blutungsunregelmäßigkeiten sind einer der häufigsten Gründe für einen Abbruch der Kontrazeption mit einem Etonogestrel-Implantat. Mit Ulipristalacetat (UPA) lassen sie sich offenbar in den Griff bekommen.

In einer Klinik in St. Louis (Missouri, USA) erhielten 65 Frauen mit einem subdermalen Etonogestrel-Implantat randomisiert sieben Tage lang entweder 15 mg UPA täglich oder Placebo. Alle Teilnehmerinnen trugen das Implantat seit mindestens 90 Tagen und hatten in den letzten 24 Tagen über unregelmäßige Blutungen geklagt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 30 Tage, während derer die Frauen ein Blutungstagebuch führten.

Im Schnitt gab die Verumgruppe nach der Behandlung fünf Blutungstage weniger zu Protokoll als die Placebogruppe (7 versus 12). 87,5 % zeigten sich mit dem Blutungsmuster zufrieden; in der Vergleichsgruppe waren dies nur 60 %. Bei keiner der Teilnehmerinnen kam es zu einem Anstieg des Progesteron-Serumspiegels, der eine Ovulation vermuten lassen könnte. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. 100 % der Frauen, die UPA erhalten hatten, wollten die Behandlung nach eigenen Angaben gerne weiterführen.

Zwar mussten die Studienautoren die Rekrutierung von Patientinnen auf Anweisung der FDA vorzeitig stoppen, weil sich bei der Behandlung von Uterusmyomen Hinweise auf eine Leberschädigung durch UPA ergeben hatten. Die Teilnehmerzahl reichte dennoch aus, um eine signifikante Reduktion der Blutungstage durch UPA zu belegen. Ob die wiederholte Behandlung ebenfalls die Leberfunktion beeinträchtigen kann und ob die beobachteten Effekte auch längerfristig erhalten bleiben, sollen weitere Studien zeigen. **CW**

Zigler RE et al.: Ulipristal acetate for unscheduled bleeding in etonogestrel implant users. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 888-94

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191116

PRAXIS-TIPP

Östrogen begünstigt *S.-aureus*-Besiedelung

Bei manchen Menschen findet sich *Staphylococcus aureus* auf der Mukosa im Nasen-Rachenraum wieder, bei anderen nicht. Man weiss, dass die Wahrscheinlichkeit einer nasalen Kolonisation mit *S. aureus* steigt, wenn Frauen hormonelle Kontrazeptiva einnehmen. Es kommt dabei aber auf die Zusammensetzung an.

Am höchsten ist die Prävalenz von nasalem *S. aureus* im Jugendalter, mit etwa 40 bis 50 %. Da Daten zum Einfluss hormoneller Kontrazeptiva in dieser Arbeitsgruppe bisher fehlten, ging eine norwegische Arbeitsgruppe diesem Zusammenhang an zwei Studienkohorten junger Frauen im Alter von 17 bis 21 Jahren genauer auf den Grund. Insgesamt 436 Teilnehmerinnen wurden auf nasalen *S. aureus* getestet.

Während 42 % der Frauen, die nicht hormonell verhüteten, *S.-aureus*-Trägerinnen waren, führte die Einnahme

kombinierter hormoneller Kontrazeptiva zur Verdopplung des Risikos einer nasalen Kolonisation (OR 2,31). Frauen, die ausschließlich mit Gestagen verhüteten, wiesen den Erreger dagegen tendenziell seltener auf als nicht hormonell verhütende Frauen (Prävalenz 34 %). Die Risikohöhe stieg insgesamt mit der Menge an Östrogen im Präparat, während Gestagen diesem Effekt tendenziell entgegensteuerte. **OH**

Stensen DB et al.: Hormonal contraceptive use and *Staphylococcus aureus* ... *PLoS One* 2019; 14(7): e0218511

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191162

Unerwünschte Graviditäten

Kommt es auf den Pillen-Typ an?

Bei „perfekter“ Einnahme kann die Rate unerwünschter Schwangerschaften unter kombinierten oralen Kontrazeptiva (COC) bei nur 0,3 % liegen. Im „wirklichen Leben“ muss man mit etwa 0,75 % rechnen. Die Annahme liegt nahe, dass die kontrazeptive Sicherheit etwas mit der Zusammensetzung und Dosierung des jeweiligen Präparates zu tun hat.

Autoren aus zwei epidemiologischen Instituten in Berlin legen die Ergebnisse einer nichtinterventionellen Studie (INAS-SCORE) vor, in der prospektiv die kontrazeptive Wirksamkeit einer „Pille“ mit Dienogest und Estradiolvalerat (DNG/OEV) im Vergleich zu anderen oralen Kontrazeptiva (darunter solche mit Levonorgestrel als Gestagen-Komponente) getestet wurde.

Die 30.098 Teilnehmerinnen wurden aus sieben europäischen Ländern rekrutiert. In der zwölfmonatigen Beobachtungszeit wurden 287 unerwünschte Schwangerschaften registriert. Unter DNG/OEV waren die Versagerraten niedriger als unter den Vergleichspräparaten. Ein Unterschied bestand auch dann, wenn man nur die Sub-

gruppe der Frauen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren analysierte. Hier betrug der Pearl-Index für das Prüfpräparat 0,37 und für Pillen mit Levonorgestrel 0,76. Der größte Unterschied zeigte sich bei Frauen im Alter bis zu 25 Jahren. In der Phase der höchsten Fertilität schlägt der Nutzen eines kurzen hormonfreien Intervalls wahrscheinlich am stärksten durch.

Die Autoren legen den Ärzten, die Kontrazeptiva verschreiben, nahe, bei der Wahl des Präparates zur Verhütung neben der Verträglichkeit auch die kontrazeptive Sicherheit zu berücksichtigen. **WE**

Barnett C et al.: Unintended pregnancy rates differ according to combined oral contraceptive ... *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019; 24: 247-250
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191134



Roche

Evidenz und Erfahrung – 12 Jahre Avastin® in der Gynäkoonkologie.



Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Bevacizumab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Bevacizumab 25 mg/ml enthält 100 mg/400 mg Bevacizumab in 4 ml/16 ml. Sonstige Bestandteile: α, α -Trehalose 2 H₂O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. In Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. Zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie. In Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren. In Kombination mit Interferon alfa 2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV. In Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platin sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. In Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben. In Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin, oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile, CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, periphere, sensorische Neuropathie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Augenerkrankung, erhöhter Tränenfluss, Hypertonie, (venöse) Thromboembolie, Dyspnoe, Rhinitis, Epistaxis, Husten, Rektalblutung, Stomatitis, Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Wundheilungsstörungen, exfoliative Dermatitis, trockene Haut, Hautverfärbung, Arthralgie, Myalgie, Proteinurie, Ovarialsuffizienz, Asthenie, Fatigue, Pyrexie, Schmerzen, Schleimhautentzündung, Gewichtsabnahme, Sepsis, Abszess, Zellulitis, Infektion, Harnwegsinfekt, Anämie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, Dehydratation, Apoplex, Synkope, Schläfrigkeit, kongestive Herzinsuffizienz, supraventrikuläre Tachykardie, (arterielle) Thromboembolie, Blutungen, tiefe Venenthrombose, Lungeneinblutung/Bluthusten, Lungenembolie, Hypoxie, Dysphonie, Magen-Darm-Perforation, Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Proktalgie, palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken, Lethargie, nekrotisierende Faszitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Enzephalopathie, renale thrombotische Mikroangiopathie, pulmonale Hypertonie, Perforation der Nasenscheidewand, Magen-Darm-Ulzera, Gallenblasenperforation, Kiefernekrose, nicht-mandibuläre Osteonekrose, fetale Anomalien. Veränderungen der Laborwerte: Hyperglykämie, erniedrigter Hämoglobinwert, Hypokaliämie, Hyponatriämie, reduzierte Leukozytenzahl, erhöhte International Normalised Ratio (INR), erhöhter Serumkreatininspiegel sowohl mit als auch ohne Proteinurie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.

Roche Pharma AG
Hämatologie/Onkologie
D-79639 Grenzach-Wyhlen

© 2019. Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

 **AVASTIN®**
bevacizumab

Hormonelle Regime

Wenn die Menses verschoben werden müssen

Es gibt praktische Gründe, die Monatsblutungen um einige Zeit zu verschieben, unter anderem auch religiöse. Oft werden dafür kombinierte hormonelle Kontrazeptiva eingesetzt. Sie sind aber nicht ideal für diesen Zweck.

Nach den Regeln des Islam dürfen menstruierende Frauen nicht an religiösen Riten teilnehmen, keinen Geschlechtsverkehr ausüben und nicht die Pilgerreise nach Mekka antreten. Bei den orthodoxen Juden ist eine Frau während der Menstruation und sieben Tage danach unrein, wonach sie erst nach einem rituellen Bad wieder mit ihrem Mann schlafen darf. Für Frauen mit verlängerten Menses, abnormen Blutungen oder einer kurzen follikulären Phase kann das zu „religiöser Infertilität“ führen. Traditionelle Jüdinnen legen großen Wert darauf, die Ehe in der Hochzeitsnacht zu vollziehen, wobei keine Blutung dazwischenkommen darf. Um dies sicherzustellen, wird wenige Monate vor der Hochzeit mit Einnahme der „Pille“ begonnen. Bei dieser Methode gibt es viele Versager in Form von Durchbruchblutungen.

Eine empfehlenswerte Alternative scheint das oral wirksame Gestagen Norethindron zu sein, was nun in einer kleinen Studie am St. Vincent’s Medical Center in Manhattan untersucht wurde. Die Teilnehmerinnen wünschten eine Verschiebung der Menses aus verschiedenen Gründen, unter ihnen auch heiratswillige orthodoxe Jüdinnen.

Vier solcher Patientinnen erhielten 5 mg Norethindronacetat dreimal täglich, beginnend am Tag 12 des Zyklus (oder früher) vor der Hochzeit. Zum Vergleich dienten vier verheiratete Frauen mit dem gleichen ethnischen Hintergrund, die zum Zweck der Kontrazeption mit oralen Hormonpillen starteten. 23 begannen die Norethindron-Einnahme drei bis sechs Wochen vor einem Event, bei dem sie blutungsfrei sein wollten. 23 weitere bekamen ein orales Kontrazeptivum. Die vier jüdischen Bräute waren in der Hochzeitsnacht sowie sieben Tage davor blutungsfrei. Die Menstruation setzte etwa an Tag 3 nach dem Absetzen ein. Die randomisierten Frauen hatten unter Norethindron keinerlei Spottings, mit Ausnahme einer postkoitalen Blutung und einer falsch getimten Teilnehmerin. Von den Kontrollen berichteten zehn über Spottings trotz regelmäßiger Pilleneinnahme. Die Frauen mit der Gestagen-Methode waren sehr zufrieden mit dem Ergebnis.

Die Entzugsblutungen fielen unter Norethindron stärker aus als unter Pilleneinnahme. Die Fertilität stellte sich sehr schnell wieder ein. Wenn weiter Verhütung gewährleistet sein soll, kann man auf langwirkende Kontrazeptiva übergehen.

WE

Dean J et al.: Norethindrone is superior to combined oral contraceptive pills in short-term delay of menses ... BMC Women’s Health 2019; 19: 70
 Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191298

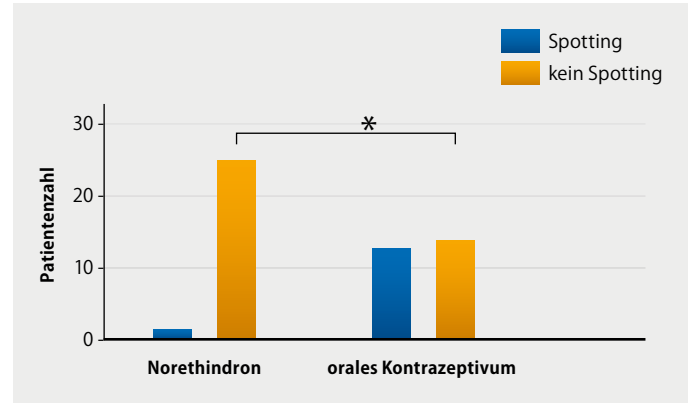


Abb. 1: Häufigkeit vaginaler Blutungen oder Spottings unter einer Therapie mit 5 mg Norethindron vs. oralen Kontrazeptiva

Rauchen und PMS

Die Folgen des Lasters

Dass regelmäßiger Tabakkonsum die weiblichen Reproduktionsorgane schädigt und die Fertilität mindert, ist nichts Neues. Über den Einfluss von Tabak auf die Entstehung des prämenstruellen Syndroms (PMS) ist dagegen erstaunlich wenig bekannt.

Die Intensität der PMS-Beschwerden steigt proportional mit dem Östrogen- und Progesteron-Spiegel. Da Tabak nachweislich in die Synthese und Regulation verschiedener Sexualhormone eingreift, liegt ein Zusammenhang zur Entstehung des PMS nahe. An 285 PMS-Patientinnen sowie 285 gesunden Kontrollen wurde nun untersucht, ob und in welchem Maß der Raucherstatus sowie die Anzahl an Packungsjahren zur Entwicklung des PMS beitragen. Die Datenerhebung erfolgte anhand des Premenstrual Syndrome Screening Tools (PSST), einem Fragebogen zur Identifikation von Frauen mit prämenstrueller Symptomatik.

Verglichen mit Frauen, die nie zur Zigarette gegriffen hatten, war das Risiko für PMS unter aktiven als auch ehemaligen Raucherinnen fast zweifach erhöht (OR 1,78 bzw. 1,98). Besonders häufig betroffen waren Frauen mit einer Raucheranamnese zwischen drei und acht Packungsjahren (OR 2,34), während Raucherinnen mit weniger als drei Packungsjahren ein geringeres Risiko trugen (OR 1,79).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die zusätzliche Analyse von 88 Patientinnen mit prämenstrueller Dysphorie (PMDD), einer besonders schweren Form des PMS. So berichteten aktive Raucherinnen und Ex-Raucherinnen häufiger von PMDD-typischen Symptomen als Nie-Raucherinnen (OR 2,92 bzw. 1,7).

Im Gegensatz zur einzig bislang verfügbaren prospektiven Studie zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung kein dosisabhängiger Effekt des Tabakkonsums auf das PMS-Risiko.

RG

Fernández MDM et al.: Tobacco consumption and premenstrual syndrome: A case-control study. PLoS One 2019; 14(6): e0218794
 Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191141

Leistungsfähigkeit

Menstruations-Beschwerden beachten

Regelbeschwerden sind sehr vielfältig und bei Frauen weit verbreitet. Eine internet-basierte Querschnittsstudie aus den Niederlanden untersuchte jetzt den Einfluss dieser Beschwerden auf die Leistungsfähigkeit von Frauen.

Die 32.748 Teilnehmerinnen wurden über soziale Netzwerke rekrutiert und basierend auf Selbsteinschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit während der Menstruation in die Gruppen Absentismus (Abwesenheit von Arbeit oder Schule) und Präsentismus (Anwesenheit auf Arbeit oder in der Schule trotz gesundheitsbedingter Leistungsmin- derung) eingeteilt.

Insgesamt berichteten 13,8% (n=4.514) der Frauen über Absentismus während ihrer Periode, 3,4% (n=1.108) sogar über regelmäßige Abwesenheit in dieser Zeit, was im Mittel 1,3 durch Absentismus bedingte Fehltag pro Jahr ergab. 80,7% (n=26.438) der Frauen gaben Präsentismus und reduzierte Produktivität in der Zeit ihrer Periode

an, was im Mittel 23,2 Tagen pro Jahr entsprach. Präsentismus führte zu einem durchschnittlichen Produktivitätsverlust von beachtlichen 33%.

Somit verursachten Menstruationsbeschwerden einen in hohem Maße beachtlichen Produktivitätsverlust. Der Präsentismus bewirkte einen stärkeren Leistungsabfall als der Absentismus. Die Auswirkungen dieser Symptome sollten somit in diesem Zusammenhang mehr Beachtung finden und mehr Flexibilität in der Gestaltung des Arbeits- und Schulalltags ermöglicht werden.

GH

Schoep ME et al.: Productivity loss due to menstruation-related symptoms ... BMJ Open 2019; Jun 27; 9(6): e026186

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191139

SYNOPSIS

Im Rhythmus bleiben

Das hormonelle Auf und Ab des weiblichen Menstruationszyklus wirkt sich auch auf den Metabolismus von Frauen im reproduktiven Alter aus. Dies könnte zum Teil erklären, warum Frauen vor allem in der Lutealphase unter Beschwerden leiden.

Eine europäische Arbeitsgruppe analysierte nun einen Zyklus lang die Metabolite in den Körperflüssigkeiten von 34 gesunden Frauen im reproduktiven Alter, die während der Menstruation (M), während der follikulären (F), der periovulären (O) und der lutealen (L) Phase beprobt worden waren. 39 Aminosäuren und Aminosäurederivate sowie 18 Lipidverbindungen nahmen in ihrer Konzentration während der Lutealphase ab. Der für den Aufbau der Gebärmutter-schleimhaut erhöhte Bedarf an Lipiden und Proteinen würde auch die Essgelüste in dieser Zeit erklären; und ebenso auch die Schwankungen in den

Spiegeln der lipidbasierten Endocannabinoiden erklären, die während der Lutealphase beobachtet wurden. Vermutlich lässt sich dadurch auch das Auftreten von PMS-Symptomen erklären. Die Spiegel an Vitamin D und Vitamin B6 zeigten sich dagegen während der Menstruation deutlich erhöht.

Möglicherweise könnte eine in der zweiten Zyklushälfte erhöhte Zufuhr an Protein, Vitamin B 6, Omega-3- und -6-Fettsäuren sowie Glutathion hier einen wertvollen Beitrag leisten. OH

Draper CF et al.: Menstrual cycle rhythmicity ... Sci Rep 2018; 8: 14568

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191136



„Die PMDD ist keine psychische Erkrankung“

Prof. Torbjörn Bäckström, Universität Umeå, Schweden

Sehr geehrter Herr Prof. Bäckström, vor kurzem hat die WHO der PMDD (prämenstruelle Dysphorie) einen eigenen ICD-Klassifizierungscode gegeben. Was sagen Sie als Pionier der PMDD-Forschung dazu?

Prof. Bäckström: Das wurde höchste Zeit! Meine Forschung hat längst bewiesen, dass PMDD eine von Gynäkologen zu behandelnde endokrinologische Erkrankung ist, und keine psychische Erkrankung. In der ICD-11 wird PMDD klar mit ihrem eigenem Code GA34.41 als gynäkologische Krankheit eingestuft. Dies ist ein großer Fortschritt!

Welchen Rat würden Sie Gynäkologen mit Patientinnen geben, die an Stimmungsschwankungen oder Depressionen leiden?

Den Patientinnen zu helfen, den zyklischen Charakter ihrer Krankheit zu erkennen, ist extrem wichtig. In unserer Phase-IIb-Studie mit Sepranolon, unserem körpereigenen Wirkstoff gegen PMDD, bewerteten Freiwillige zwei Menstruationszyklen lang jeden Tag ihre Symptome, um so ihre Krankengeschichte zu dokumentieren. Die neue Klassifikation besagt, dass der zeitliche Zusammenhang der Symptome mit den lutealen und menstruellen Phasen des Zyklus durch ein Symptomtagebuch nachweisbar ist.

Was verursacht PMDD?

PMDD wird durch ein Progesteron-Stoffwechselprodukt, Allopregnanolon, hervorgerufen, das im Gelbkörper produziert wird und bei empfindlichen Patientinnen negative Stimmungen verursacht. Die Symptome verschwinden, wenn das Hormon fehlt (z. B. in anovulatorischen Menstruationszyklen), und treten wieder auf, wenn Allopregnanolon wieder vorhanden ist. Reproduktive Hormone beeinflussen bis zu 150 verschiedene Symptome im Gehirn – es ist die Aufgabe des Gynäkologen, sie zu verstehen und zu behandeln, wie die WHO mit der ICD-11 richtig erkannt hat.

Mit freundlicher Unterstützung der Asarina Pharma AB, Solna, Schweden

Entgleiste Kalzium-Homöostase in der Schwangerschaft



Genau dosieren bei Hypoparathyreoidismus

Die Unterfunktion der Nebenschilddrüsen ist ein seltenes Problem in der Schwangerschaft, dann aber eine Herausforderung. Bei der Substitution von Kalzium und Calcitriol muss man sehr individuell vorgehen. Unter adäquater Einstellung des Kalziumspiegels ist die Prognose für Mutter und Kind aber gut.

Der unbehandelte Hypoparathyreoidismus (HP) gravider Frauen kann eine erhebliche Morbidität von Mutter und Fetus nach sich ziehen. Die Interaktionen mit den physiologischen Veränderungen der Kalzium-Homöostase machen das Monitoring anspruchsvoll. Die zu applizierenden Dosen von Kalzium und Calcitriol müssen häufig adjustiert werden, um Hypo- wie Hyperkalzämie zu vermeiden.

Die Pathophysiologie verstehen

Die Serumwerte von ionisiertem Kalzium wie auch des Albumin-korrigierten Kalziums bleiben in der ungestörten Schwangerschaft im Normalbereich. Die Spiegel von Calcitriol, der physiologisch aktiven Form des Prohormons Vitamin D₃, steigen hingegen an; das führt zu einer gesteigerten Kalzium-Resorption im Darm und zu

tem Kalzium und Calcitriol oft niedriger als bei dieser Störung außerhalb der Gravidität. Es gibt aber auch Kasuistiken, bei denen Schwangere mit dieser Unterfunktion mehr von Supplementen brauchten. Man diskutiert verschiedene Gründe für diese Variationen. Auf jeden Fall ist ein engmaschiges Monitoring nötig.

Risiken für den Fetus

Die Plazenta versorgt den Feten mit den für die Knochenbildung nötigen Mineralien (Kalzium, Phosphat, Magnesium). Selbst wenn der Kalziumspiegel der Mutter relativ niedrig ist, wird so viel extrahiert, wie gebraucht wird; dabei kann das mütterliche Skelett demineralisiert werden. Bei hochgradigem Hypoparathyreoidismus der Mutter mit stark erniedrigtem Serum-Kalzium kann es aber zu Hypokalzämie des Feten kommen. Dieser entwickelt dann einen Hyperparathyreoidismus; sein Skelett wird demineralisiert. Es kann zu intrauterinen Frakturen kommen. Der HP ist auch ein Risikofaktor für Fruchttod in der Schwangerschaft.

Postpartal normalisieren sich die Calcitriol-Serumwerte. Die erhöhten Estradiol-Werte gehen zurück. Die Auswirkungen dieser Vorgänge auf die Kalzium-Homöostase sind variabel. Engmaschige Kontrollen sind weiter indiziert. Man sollte die Supplementierung von Kalzium und Calcitriol aber nicht zu oft verändern, weil das die Adaptationsprozesse beeinträchtigt.

Wenn die Kalziumwerte in der Schwangerschaft gut unter Kontrolle waren und sich der Säugling gut entwickelt, kann man auf weitere Tests verzichten. Wenn das Baby aber Auffälligkeiten zeigt, sollte man bei ihm das Kalzium messen; es könnte sein, dass es in der Schwangerschaft einen Schaden der Nebenschilddrüsen erlitt und eine Hypo- oder Hyperkalzämie entwickelt.

ÜBERBLICK „HYOPARA“

Der „normale“ Hypoparathyreoidismus (HP) beruht auf einer zu niedrigen Sekretion von Parathormon (PTH), der Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) auf reduzierter PTH-Wirkung. Dem primären HP liegen unterschiedliche genetische Veränderungen zugrunde, dem sekundären eine Schädigung der Nebenschilddrüsen (wie z. B. bei Thyreoidektomie). Der PHP wird autosomal-dominant vererbt. Der HP in der Schwangerschaft ist eine seltene Sonderform.

Zur Labordiagnostik gehören die Serumparmeter Kalzium, Phosphat, AP, intaktes PTH, Magnesium, Kreatinin und der Kalzium/Kreatinin-Quotient im Urin. Ausgangspunkt sind eine Erniedrigung von Kalzium und eine Erhöhung von Phosphat.

Weitere nützliche Untersuchungen sind Röntgen des Handskeletts, Echokardiographie, EKG, Audiometrie und Nierensonographie. In einigen Fällen ist molekulare Diagnostik auf Gendefekte indiziert.

Zur medikamentösen Dauertherapie eignet sich Calcitriol (20 bis 40 ng/kg KG pro Tag), alternativ Alfacalcidol-Tropfen (50 ng/kg KG pro Tag). Zusätzlich wird Kalzium oral appliziert (20 bis 30 mg/kg KG, maximal 1.500 mg). Bei HP strebt man Kalzium-Serumwerte im unteren Normalbereich an, bei PHP im oberen Bereich.

In der Akuttherapie (bei manifester Hypokalzämie) wird empfohlen, Kalziumglukonat (10%ige Lösung, 1 bis 2 mg/kg KG) langsam intravenös zu geben.

Kalzium-Zielwerte: eher niedrig

In der Schwangerschaft muss der Kalziumspiegel der Mutter im niedrig-normalen Bereich gehalten werden (niedrig, um höhere Kalziumverluste über die Nieren zu vermeiden). Zur manifesten Hypokalzämie darf es aber nicht kommen, damit die Nebenschilddrüsen des Feten nicht supprimiert werden. Eine Hyperkalzämie der Mutter ist ebenfalls schädlich für den Feten; sie würde seine Nebenschilddrüsen stimulieren.

Die Therapie des HP in graviditate stützt sich auf die Supplementierung von Kalzium und Calcitriol. Mit Parathormon-Zufuhr bestehen keine ausreichenden Erfahrungen; sie gilt als ein Risiko in der Schwangerschaft.

Wie geht man vor?

Man orientiert sich am Albumin-korrigierten oder am ionisierten Kalzium im Serum. Der Wert sollte in der Schwangerschaft alle drei bis vier Wochen gemessen werden, bei Dosisänderungen von Kalzium oder Calcitriol alle ein bis zwei Wochen. Calcitriol erreicht ein Steady State nach einigen Tagen. Erst danach kann man den Effekt auf



einer erhöhten Kalzium-Ausscheidung mit dem Urin. Zur Hyperkalziurie trägt auch der Rückgang des Spiegels von Parathormon (PTH) bei, verursacht durch Anstiege von Calcitriol und PTH-related protein (PTHrP). Die Hyperkalziurie in der Schwangerschaft birgt ein erhöhtes Risiko für Nierensteine.

Bei Hypoparathyreoidismus in der Schwangerschaft ist der Bedarf an supplementier-

den Kalziumstoffwechsel realistisch einschätzen. Dabei ist zu bedenken, dass das Serum-Kalzium auch von Faktoren wie Ernährung und körperlicher Betätigung beeinflusst wird.

Unter Therapie sollten die Serumwerte von Phosphat, Magnesium und 25-Hydroxy-Vitamin D sowie das Kalzium im 24-Stunden-Urin im Normalbereich liegen.

Thiazide stören die Homöostase von Kalzium; diese Diuretika sollen in der Schwangerschaft abgesetzt werden. Eine Substitution von PTH (1-84) oder PTH (1-34) sollte in der Schwangerschaft nicht erfolgen. Die Patientin sollte über die Zeichen von Hypo- oder Hyperkalzämie Bescheid wissen und umgehend einen Arzt zu Laborkontrollen aufsuchen, wenn sie derartige Symptome bemerkt.

Für eine optimale Betreuung der Schwangeren mit HP und ihres Kindes sollten Endokrinologe, Geburtshelfer und Pädiater eng zusammenarbeiten. **WE**

Khnan AA et al.: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations ... *Europ J Endocrinol* 2019; 180: R37-R44
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191108

Frage 4: HP in graviditate

- ☐ A ist ein häufiges Problem
- ☐ B ist gefährlich für Mutter und Kind
- ☐ C geht mit Hyperkalzämie einher
- ☐ D macht keine klinischen Symptome
- ☐ E verstärkt sich nach Entbindung

Frage 5: Bei HP in graviditate

- ☐ A muss man K⁺ im Serum oft messen
- ☐ B zählt nur Ca⁺⁺ im Urin
- ☐ C misst man die Kreatinkinase
- ☐ D braucht man immer ein MRI
- ☐ E soll Ca⁺⁺ niedrig-normal sein

Frage 6: Gegen HP in graviditate

- ☐ A setzt man Calcitriol ein
- ☐ B gibt man Kalzium immer i.v.
- ☐ C muss man PTH einsetzen
- ☐ D sind Thiazide erste Wahl
- ☐ E setzt man Gentherapie ein

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.

Schilddrüsenerkrankungen

„Gender Gap“ bei Diagnose und Therapie

Patientinnen mit Hypothyreose sind von der ärztlichen Wahrnehmung und Behandlung ihrer Erkrankung oft enttäuscht. Das könnte auf einem geschlechtsbezogenen Verzerrungseffekt beruhen, mutmaßte ein Endokrinologen-Team aus Chicago.

Sowohl funktionelle als auch strukturelle Schilddrüsenerkrankungen kommen bei Frauen deutlich häufiger vor als bei Männern: Bei Hypo- und Hyperthyreose liegt die Prävalenz etwa zehnmal, bei Knoten und Karzinomen rund dreimal so hoch. Besonders anfällig für Funktionsstörungen sind Frauen während der Schwangerschaft und post partum. Auf der anderen Seite können Schilddrüsenerkrankungen die Fertilität erheblich beeinträchtigen.

Hypo- und Hyperthyreosen können sekundär schwerwiegende psychiatrische Symptome verursachen, die in der Vergangenheit nicht selten zur Diagnose einer typisch weiblichen „Hysterie“ geführt haben. Wie eine Online-Umfrage mit 10.664 weiblichen und 502 männlichen Teilnehmern zeigte, sind Frauen um fast 70 % häufiger unzufrieden mit der Behandlung ihrer Hypothyreose. Oft beruht dies beispielsweise auf Gewichtsproblemen, Fatigue, Stimmungsschwankungen und Gedächtnisschwierigkeiten, die in Zusammenhang mit der Therapie gebracht werden.

„Sex Bias“ scheint daher bei der Hypothyreose durchaus eine Rolle zu spielen. Um dessen Einfluss zu untersuchen und potenzielle Wissenslücken aufzudecken, ist die Sammlung geschlechtsspezifischer Daten in Studien notwendig. Das Bewusstsein eines solchen „Gender Gaps“ kann helfen, die Frustration von Patientinnen mit Schilddrüsenerkrankungen zu verringern. **CW**

McAninch EA et al.: Does sex bias play a role for dissatisfied patients with hypothyroidism? *J Endocr Soc* 2018; 2: 970-3
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191118

Eferox®

Lösung zum Einnehmen 100 µg / 5 ml · 100 ml

Wirkstoff: Levothyroxin-Natrium



- 100ml-Flasche entspricht 2000 µg
- Kinder-gesicherte Verschlusskappe
- Dosierspritze bis 5 ml mit 0,1 ml Teilstichen (± 2 µg L-Thyroxin)
- Haltbarkeit 36 Monate bei 2–8°C Lagertemperatur
- Haltbarkeit nach Anbruch 8 Wochen

Eferox® Lösung zum Einnehmen 100 Mikrogramm/5 ml Lösung (Rp). Wirkstoff: Levothyroxin-Natrium. Zus.: 5 ml Lsg. zum Einnehmen enth.: 100 µg Levothyroxin-Natrium. Sonst. Bestandt.: Glycerol, Citronensäure-Monohydrat, Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 219), Natriumhydroxid, Gereinigtes Wasser. Anw: Hypothyreose (angeboren oder erworben), nichttoxische diffuse Struma, Struma lymphomatosa Hashimoto (Hashimoto-Thyreoiditis), Suppressionstherapie beim Schilddrüsenkarzinom. Gegenanz.: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriummethyl-4-hydroxybenzoat od. ei. d. sonst. Bestandt., unbehandelte Hyperthyreose, unbehandelte adrenale Insuffizienz, unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (sofern diese eine therapiebedürftige adrenale Insuffizienz zur Folge hat), akuter Myokardinfarkt, akute Myokarditis, akute Pankarditis, Kombinationstherapie mit Levothyroxin und einem Thyreostatikum während der Schwangerschaft. Schwangerschaft/Stillzeit: Keine gleichz. Anw. v. Thyreostatika; keine diagnostischen Schilddrüsen-suppressionstests; kann währen der Stillzeit angewendet werden. Nebenwirk.: Sehr häufig: Herzklappen; Schlaflosigkeit; Kopfschmerzen. Häufig: Tachykardie; Nervosität. Selten: Pseudotumor cerebri (besonders bei Kindern). Nicht bek.: Überempfindlichkeit; Herzrhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden; Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis; innere Unruhe; Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Osteoporose unter suppressiven Levothyroxin-Dosen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, hauptsächlich bei einer Behandlung über einen langen Zeitraum; Hitzegefühl, Kreislaufkollaps bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht; Menstruationsstörungen.; Diarrhö, Erbrechen.; Gewichtsabnahme; Tremor.; Hitzeunverträglichkeit, Fieber, Fieberanfälle; Natriummethyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen. Enthält Glycerol, Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 219). Packungsbeilage beachten. (verschreibungspflichtig). (Stand Februar 2018). Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8–10, 13435 Berlin.

Mit kognitiver Reserve der Demenz vorbeugen. Pathologische Gehirnveränderungen müssen nicht zur Demenz führen. In einer Autopsiestudie zeigte sich, dass Personen mit einer hohen kognitiven Reserve, definiert als ein hohes Bildungsniveau über das Leben hinweg und soziale Aktivitäten im letzten Lebensdrittel, bei bestehender Alzheimer-Pathologie im Gehirn ein fast halbiertes Demenzrisiko (HR 0,57) haben gegenüber Personen ohne eine solche kognitive Reserve. Noch deutlicher schützte eine hohe kognitive Reserve vor einer Demenzentwicklung nach Hirninfarkten (HR 0,34).

Xu H et al.: Association of lifespan cognitive reserve indicator with dementia risk in the presence of brain pathologies. *JAMA Neurology* 2019; Epub Jul 14; doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2455

Körperliche Aktivität schützt auch. Bei 182 klinisch normalen älteren Erwachsenen (mittleres Alter 73,4 Jahre) fand eine andere Studie protektive Effekte einer höheren körperlichen Aktivität vor dem Nachlassen der kognitiven Leistungsfähigkeit im Zusammenhang mit Ablagerung von Amyloid beta im Gehirn (Abeta). Eine hohe körperliche Aktivität war assoziiert mit einem langsameren Abeta-assoziierten kognitiven Abbau und langsamerem Volumenverlust von grauer Hirnsubstanz und Hirnrinde. Unabhängig davon war auch ein niedrigeres vaskuläres Risiko mit einem geringeren Abeta-abhängigen kognitiven Abbau und Hirnvolumenverlust assoziiert.

Rabin JS et al.: Associations of physical activity and β -amyloid with longitudinal cognition and neurodegeneration in clinically normal older adults. *JAMA Neurology* 2019; Epub July 16; doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1879

Demenzgenen ein Schnippchen schlagen kann man entsprechend mit einem günstigen Lebensstil, wie eine retrospektive Kohortenstudie mit 196.383 Personen im Alter von im Mittel 64,1 Jahren zeigt, die über acht Jahre beobachtet wurden. 61,8% der Probanden hatten einen günstigen Lebensstil (aktuell Nichtraucher, regelmäßig körperlich aktiv, gesunde Ernährung, mäßiger Alkoholkonsum). Jeder fünfte der Probanden wies ein hohes polygenes Demenzrisiko auf. Von diesen Probanden entwickelten bei günstigem Lebensstil 1,13% im Untersuchungszeitraum eine Demenz, bei sehr ungünstigem Lebensstil 1,78%. Über alle Probanden hinweg war ein ungünstiger Lebensstil unabhängig von genetischen Charakteristika ein Demenzrisikofaktor.

Lourida I et al.: Association of lifestyle and genetic risk with incidence of dementia. *JAMA* 2019; Epub Jul 14; doi: 10.1001/jama.2019.9879

Metabolisches Syndrom

Konzeptionshindernisse aufgeschlüsselt

Man weiß, dass Adipositas ein Faktor ist, der die Zeit verlängert, bis es mit dem Kinderwunsch klappt. Das metabolische Syndrom geht oft mit Fettsucht einher, aber nicht immer. Es war lange unklar, ob es per se die Fertilität beeinträchtigt.

Basierend auf einer multizentrischen Studie (SCOPE) aus Großbritannien, Irland, Australien und Neuseeland wurden Daten von 5.519 schwangeren Nulliparaen mit niedrigem Risiko für Komplikationen retrospektiv analysiert hinsichtlich der Zeit bis zur Empfängnis bei regelmäßiger Kohabitation (time to pregnancy, TTP, in Monaten) bzw. der Häufigkeit von hartnäckiger Infertilität. Dies wurde dann mit verschiedenen Komponenten des metabolischen Syndroms korreliert.

Bei 12,4% der Teilnehmerinnen lag ein metabolisches Syndrom vor. Für sie ergab sich im Vergleich zu stoffwechselgesunden Frauen eine signifikant verlängerte TTP (errechnete time ratio 1,30). Dieser Wert – er entspricht etwa einem Monat Verzögerung – war ähnlich bei Schwangeren

mit und ohne Adipositas. Bei Frauen mit metabolischem Syndrom ergab sich ein erhöhtes relatives Risiko für Infertilität gegenüber Stoffwechselgesunden (RR 1,62 bzw. 1,73 mit bzw. ohne Adipositas).

Von den Komponenten des metabolischen Syndroms schlugen für diese Risikoerhöhung erniedrigtes HDL-Cholesterin und erhöhte Triglyzeride im Serum am stärksten zu Buche.

Eine weitere Aufklärung über den Zusammenhang zwischen Blutfetten und Fertilität wäre nötig, um Frauen mit Kinderwunsch gezielt hinsichtlich präventiver Maßnahmen beraten zu können.

WE

Grieger JA et al.: Metabolic syndrome and time to pregnancy ... *BJOG* 2019; 126: 852-62
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191221

PRAXIS-TIPP

Mit Trick zu höheren Erfolgsraten?

Bei der In-vitro-Fertilisation (IVF) kann man heute mit einer Quote von 25 bis 30% Lebendgeburten pro Zyklus rechnen – weniger als gewünscht. Experten haben postuliert, dass man zu mehr Implantationen kommt, wenn man das Endometrium durch eine kleine Wunde präpariert.

Ein „Kratzer“ (scratch) sollte durch die Entnahme einer Biopsie aus dem Endometrium mit Hilfe eines dazu gebräuchlichen Instruments (Pipelle) erzeugt werden.

In einer Multicenterstudie wurden 1.364 Frauen rekrutiert, die sich einer IVF mit Transfer von frischen oder tiefgefrorenen Embryos unterzogen. Bei ihnen wurde im Verhältnis 1:1 an Tag 3 des Zyklus, der der Übertragung vorausging, eine Pipelle-Biopsie oder keine solche Intervention vorgenommen. Beim primären Beurteilungskriterium,

der Zahl der Lebendgeburten, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (jeweils 26,1%). Auch in Subgruppen festgestellt, wie etwa bei Frauen, bei denen ein Implantationsversuch schon mehr als zweimal fehlgeschlagen war, konnte kein positiver Effekt des „Kratzens“ festgestellt werden.

Eine Pipelle-Biopsie erhöht die Erfolgsrate bei IVF also nicht.

WE

Lensen S et al.: A randomized trial of endometrial scratching ... *N Engl J Med* 2019; 380: 325-34

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191220

NEU

Jetzt mit alpha-Lactalbumin

Für Frauen mit
Kinderwunsch –
Nahrungsergänzungsmittel

JETZT NOCH EINE GANZE ECKE BESSER



CLAVELLA®
premium

Bei Kinderwunsch entspannter weiterkommen

- **alpha-Lactalbumin** fördert nachweislich die Aufnahme von myo-Inositol¹
- **myo-Inositol** verbessert den regelmäßigen Eisprung und die Qualität der Eizellen^{2,3,4,5}
- **Folsäure** unterstützt die Zellteilung, Embryonalentwicklung sowie das psychische Wohlbefinden und reduziert Müdigkeits- und Erschöpfungszustände^{6,7,8}

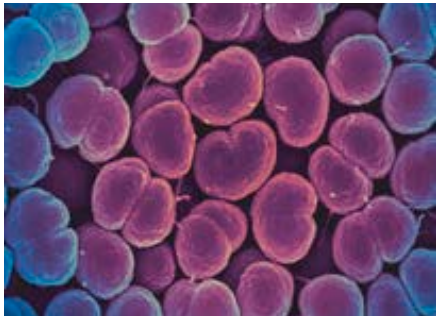
¹ Monasta G et al. Alpha-lactalbumin Effect on Myo-inositol Intestinal Absorption: In vivo and In vitro. Curr Drug Deliv. 2018;15(9):1305-11. ² Papaleo E et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. Fertil Steril. 2009 May;91(5):1750-4. ³ Papaleo E et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. Gynecol Endocrinol. 2007 Dec;23(12):700-3. ⁴ Ciotta L et al. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 May;15(5):509-14. ⁵ Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. Reprod Biomed Online. 2016 Dec;33(6):770-80. ⁶ EFSA Journal 2009;7(9):1213. ⁷ EFSA Journal 2010;8(10):1760. ⁸ EFSA Journal 2013;11(7):3328.

Neisseria gonorrhoeae

Steigende Infektionsraten, sinkende Therapieoptionen

Noch ist die Gonorrhoe hierzulande gut behandelbar. Die weltweite Entwicklung lässt jedoch vermuten, dass das nicht so bleibt.

In den letzten 20 Jahren stieg die Zahl der Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* in den USA um knapp 20%. Auch in Europa ist die Erkrankung wieder auf dem Vormarsch. Nach weltweit zunehmenden Resistenzentwicklungen gegen Penicillin, Tetracyclin, Chinolone und seit einigen Jahren auch gegen Cefixim gilt heute Ceftriaxon als einzig zuverlässig wirksames Antibiotikum.



Allerdings ist zu befürchten, dass sich auch gegen diese Therapie Resistenzen verbreiten. Isolate mit erhöhten minimalen Hemmkonzentrationen gegen Azithromycin sind keine Seltenheit mehr und Fälle von Therapieversagen wurden schon beobachtet.

Damit die Gonorrhoe weiterhin gut ambulant behandelbar bleibt, müssen dringend neue, wirksame Therapeutika entwickelt werden. Ein vielversprechender Kandidat ist der DNA-Gyrase-Inhibitor Zoliflodacin. Notwendig wären zudem neue molekulare Diagnostika, die eine schnelle Einschätzung der Antibiotikasensitivität erlauben.

CW

Blank S, Daskalakis DC: *Neisseria gonorrhoeae* — rising infection rates, dwindling treatment options. N Engl J Med 2018; 379: 1795-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191126

Erster Geschlechtsverkehr

Sexualkompetenz hängt nicht nur vom Alter ab

Unter welchen Umständen Jugendliche ihre ersten sexuellen Erfahrungen machen, kann sich auf das Wohlbefinden und die Gesundheit erheblich auswirken. Hier zeigten sich in einer britischen Studie erhebliche soziale Unterschiede.

Die „Sexualkompetenz“ von jungen Menschen beim ersten Geschlechtsverkehr beurteilten britische Wissenschaftler anhand folgender Merkmale: zuverlässige Kontrazeption, die freie Entscheidung, die Bereitschaft beider Partner und das Gefühl, es sei zur richtigen Zeit passiert. 2.825 Frauen und Männer zwischen 17 und 24 Jahren gaben im Rahmen des dritten britischen National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3) darüber Auskunft.

Mehr als die Hälfte der Frauen und mehr als ein Drittel der Männer erwiesen sich nach diesen Kriterien bei ihrem „ersten Mal“ als nicht ausreichend sexualkompetent. Das Alter bei der Koitus-Premiere konnte zwar einen

Teil, aber nicht die ganze Variabilität erklären. Eine unabhängige Assoziation mit mangelnder Sexualkompetenz ergab sich unter anderem für ein niedriges Bildungsniveau, ersten Sexualverkehr vor dem 16. Lebensjahr, eine nicht stabile Beziehung und Unsicherheit über die sexuelle Erfahrung des Partners.

Daher wäre es eine unzulässige Vereinfachung, sich bei der Beurteilung der ersten sexuellen Erfahrungen und ihrer potenziellen Auswirkungen auf das Wohlbefinden und die Gesundheit nur auf das chronologische Alter zu fokussieren.

CW

Palmer MJ et al.: Prevalence and correlates of 'sexual' ... BMJ Sex Reprod Health 2019; 45: 127-37

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191128

PRAXIS-TIPP

Wann an erhöhtes STI-Risiko denken?

Klar: Je höher die Zahl der Sexualpartner, desto höher das Risiko einer sexuell übertragenen Infektion. Wie man das Risiko speziell bei älteren Patientinnen abschätzen kann, untersuchte eine britische Längsschnittstudie.

Im Rahmen der English Longitudinal Study of Ageing-Studie gaben knapp 7.000 Teilnehmer über 50 Jahre Auskunft darüber, wie viele Sexualpartner sie im Laufe ihres Lebens gehabt hatten.

Von 3.867 Frauen berichteten drei Viertel, bis dato höchstens vier Sexualpartner gehabt zu haben; bei 8,5% waren es mindestens zehn oder mehr. Frauen mit einem ausschweifenderen Sexualleben waren im Schnitt jünger, geschieden, getrennt oder nie verheiratet, tranken gelegentlich oder regelmäßig Alkohol und rauchten oder hatten früher geraucht. Auch Bisexualität erwies sich als unabhängig assoziiert mit einer höheren Zahl an Sexualpartnern, ebenso wie regelmäßiges moderates oder intensives sportliches Training. Weniger wahrscheinlich waren häufige Partnerwechsel bei Frauen, die über längere Zeit an gesundheitlichen Beeinträchtigungen litten oder einer ethnischen Minderheit angehörten.

Die beobachteten Zusammenhänge sollen helfen zu erkennen, bei welchen Patienten das Risiko einer STI besonders hoch ist.

CW

Jackson SE et al.: Sociodemographic and behavioural correlates of lifetime number of sexual partners ... BMJ Sex Reprod Health 2019; 45: 138-46

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191127



Natürliches Progesteron mit der Vielfalt von Utrogest®



- Bei Zyklusstörungen durch Progesteron-Insuffizienz
- Zum Endometriumschutz bei menopausaler Estrogen-substitution

DR. KADE/BESINS Pharma GmbH, Berlin

Utrogest 100 mg / 200 mg Weichkapseln. Wirkstoff: Progesteron (mikronisiert). Verschreibungspflichtig. **Zus.:** 1 Weichkapsel enthält 100 mg bzw. 200 mg Progesteron (mikronisiert). Sonst. Bestandt.: Gelatine, Glycerol, Phospholipide aus Sojabohnen, raffiniertes Sonnenblumenöl, Titandioxid (E 171). **Anw.:** Zyklusstörungen, die durch Progesteron-Insuffizienz verursacht werden, insb. Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus, Zusatztherapie im Rahmen einer Estrogensubstitution in der Menopause bei Frauen mit intaktem Uterus. Utrogest kann nicht als Kontrazeptivum angewendet werden. **Gegenanz.:** Ungeklärte Vaginalblutungen; schwere Leberfunktionsstörungen, Lebertumoren; maligne Tumoren der Brust/Genitalorgane; frühere od. bestehende thromboembolische Erkrankungen; Hirnblutungen; Porphyrie; Überempfindlichkeit gegenüber Progesteron, Soja, Erdnuss od. sonstigen Bestandteilen. **Nebenw.:** Änderungen im Menstruationszyklus, Amenorrhoe, Zwischenblutungen, Kopfschmerzen, Mastodynie, Schläfrigkeit, vorübergeh. Schwindelgefühl, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, cholest. Gelbsucht, Pruritus, Akne, Übelkeit, Depression, Urtikaria, Chloasma. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Behandlung: Estrogenabhängiger benigner oder maligner Tumor, z. B. Endometriumkarzinom. Venöse Thromboembolien, d. h. Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen, Lungenembolie (bei Anwenderinnen einer HRT häufiger als bei Nicht-Anwenderinnen), Myokardinfarkt, Schlaganfall, Erkrankungen der Gallenblase, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura. Wahrscheinliche Demenz. Ausführliche Informationen zu Nebenw. einer kombinierten Anwendung von Estrogenen u. Gestagenen zur postmenopausalen Hormontherapie s. Fachinfo. der entspr. Estrogen-haltigen Arzneimittel. Weit. Hinw. s. Fach- und Gebrauchsinfo. Stand: 05/2017

Neonatale Adipositas

Mehr Bewegung in der Schwangerschaft hilft!

Bei Kindern von adipösen Müttern besteht ein erhöhtes Risiko, Kennzeichen für das metabolische Syndrom zu entwickeln, wie z. B. Fettleibigkeit und Diabetes. Ob die Änderung des Lebensstils der werdenden übergewichtigen Mütter einen Einfluss auf neonatale Adipositas hat, wurde nun in einer europaweiten Studie untersucht.

In der Studie wurden 436 Frauen mit einem BMI von 29 kg/m^2 randomisiert in Gruppen zur Beratung über gesunde Ernährung (HE), Beratung zu körperlicher Aktivität (PA), zur kombinierten Beratung (HE&PA) oder zur üblichen Betreuung (UC). Bis auf den Umfang der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, welcher in der HE&PA-Gruppe niedriger war als in der UC-Gruppe, unterschieden sich die maternalen Charakteristika nicht unter den verschiedenen Gruppen. Ergebnisse lagen von 334 Säuglingen vor.

Bei Säuglingen der HE&PA-Gruppe konnte die Ausbildung kleinerer Oberschenkel ($-0,7 \text{ mm}$; $p=0,04$), ein geringerer Hüftumfang ($-0,5 \text{ mm}$; $p=0,03$), eine Verringerung

der Summe der Hautfalten (ca. $1,8 \text{ mm}$; $p=0,03$) sowie verminderte Fettmasse (-63 g ; $p=0,04$) und Fettanteil ($-1,2\%$; $p=0,04$) im Vergleich zur UC-Gruppe beobachtet werden. Auch war der Leptinspiegel im Nabelschnurblut von Säuglingen von Müttern aus der HE&PA-Gruppe signifikant niedriger ($-3,8 \mu\text{g/l}$; $p=0,03$) als in den anderen Gruppen.

Somit war eine in der Schwangerschaft durchgeführte Beratung zur gesunden Ernährung zusammen mit einer weiteren zur körperlichen Aktivität mit weniger Säuglingsadipositas verbunden. **GH**

van Poppel MNM et al.: A reduction in sedentary behaviour in obese women during pregnancy ... Diabetologia 2019; 62(6): 915-25
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191137

Fettleibigkeit

Schlafapnoe während der Schwangerschaft

Die Untersuchung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) bei schwangeren Frauen stellt aufgrund des Mangels an passenden validierten Screening-Methoden immer noch eine Herausforderung dar. Eine Studie befasste sich nun mit der Evaluierung etablierter Screening-Verfahren von OSAS in einer Kohorte stark adipöser Schwangerer.

Von den 108 für die Studie rekrutierten schwangeren Probandinnen beendeten 80 die häusliche Schlafanalyse erfolgreich. 24 % der Frauen ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) wurden dabei mit OSAS diagnostiziert (Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von ≥ 5). 16 von ihnen hatten eine leichte OSAS mit einem AHI von 5 bis 14,9 pro Stunde, zwei Patientinnen eine moderate OSAS ($\text{AHI} = 16/\text{h}$) und eine Schwangere eine starke OSAS ($\text{AHI} = 47/\text{h}$).

Frauen mit diagnostizierter OSAS waren signifikant älter und verfügten über einen höheren BMI als Frauen ohne nachgewiesene OSAS. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich Bluthochdruck oder Gestationsalter zwischen beiden Gruppen. Beim Vergleich verschiedener Risikobewertungsansätze zur Schlafapnoe, wie dem Berliner Fragebogen (BQ), dem Epworth sleepiness scale (ESS), dem STOP-BANG score, der American Society of Anesthesiologists Checkliste und dem Facco scores, erwies sich keiner als passend für die Analyse der Kohorte von adipösen Schwangeren. Hingegen zeigte sich eine Assoziation des Alters, des BMI, des Halsumfangs, oft beobachteter Schlafapnoen sowie des Sekundenschlafs beim Autofahren mit OSAS bei dieser Patientengruppe. Diese wichtigen Risikofaktoren sollten bei der Validierung neuer Screening-Tools mit berücksichtigt werden. **GH**

Dominguez JE et al.: Screening extremely obese ... Am J Obstet Gynecol 2018; 219(6): 613.e1-10
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190775

PERSPEKTIVE

Geburtsmodus per App vorhergesagt

Im Jahr 2014 veröffentlichten Forscher ein prognostisches Modell, das die Wahrscheinlichkeit einer vaginalen Geburt anhand maternaler Charakteristika sowie sonographischer Parameter berechnet. Darauf basierend wurde schließlich die App „Intrapartum“ entwickelt, deren Anwendbarkeit nun an einer unabhängigen Studienpopulation überprüft wurde.

Zur Validierung dieser initialen Ergebnisse wurden 269 Erstgebärende zwischen der 37. und 42. Schwangerschaftswoche rekrutiert und in der ersten Phase der Geburt untersucht. In der App waren Daten zur Rotation des fetalen Kopfes, der Höhenstandsbestimmung des Fetus, zur Muttermundweite, maternale Charakteristika sowie relevante Laborparameter zusammengetragen und die Wahrscheinlichkeit einer vaginalen Geburt berechnet worden. Von den insgesamt 125 Patientinnen mit

„hoher Wahrscheinlichkeit“ ($> 90\%$), entbanden 84,8 % (106/125) tatsächlich vaginal. Bei den Teilnehmerinnen mit „mittlerer Wahrscheinlichkeit“ (75 bis 90 %) lag der Anteil vaginaler Geburten bei 72,2 %, bei Frauen mit „niedriger Wahrscheinlichkeit“ ($< 75\%$) betrug er 39,7 %. Diese App könnte schon bald im klinischen Alltag Anwendung finden. **RG**

Usman S et al.: Prediction of mode of ... Am J Obstet Gynecol 2019; 221(2): 163-6
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191140

Präeklampsie

Punktesystem zur Risikobewertung

Zwei Wissenschaftler der Cambridge-Universität entwickelten einen einfachen Risiko-Score zur Vorhersage einer frühen Präeklampsie.

In der ASPRE-Studie (Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) wurde ein Algorithmus zur Bestimmung des Präeklampsierisikos verwendet, der neben maternalen Charakteristika – wie Alter, Blutdruck, Gewicht und frühere Präeklampsien – auch den Pulsatilitätsindex der uterinen Arterien sowie den Serumspiegel von PAPP-A (Schwangerschafts-assoziiertes Plasmaprotein-A) und PIGF (plazentaler Wachstumsfaktor) einbezog. Daraus entwickelten die britischen Forscher einen Risiko-Score für Nulliparae mit einer Einlingsschwangerschaft in der 11. bis 13. SSW.

Die Vorhersagegenauigkeit des Scores wurde anhand der Daten von 4.184 Frauen aus der POP-Studie (Pregnancy Outcome Prediction) evaluiert. Die Präeklampsierate betrug in dieser Kohorte 0,7%. Bei 16 von 382 Frauen aus dieser Gruppe kam es zu einer präeklampsiebedingten Frühgeburt. Der positive prädiktive Wert des Scores berechnete sich auf 4,2%, der negative auf 99,7%. Die Treffsicherheit lag damit im gleichen Bereich wie die Risikoabschätzung aufgrund der maternalen Charakteristika in der ASPRE-Studie und etwas höher als die in Großbritannien verwendeten NICE-Kriterien. Die Hinzunahme von PAPP-A, PIGF und mittlerem arteriellen Druck verbesserte die Vorhersagequalität nicht signifikant. **CW**

Sovio U et al.: Evaluation of a simple risk score to predict preterm pre-eclampsia using ... BJOG 2019; <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15564>
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191112

Langfristiger Benefit

ASS in utero senkt Blutdruck bis ins Schulalter

Dass die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) einer Präeklampsie vorbeugen kann, gilt als erwiesen. Möglicherweise wirkt sie außerdem noch Jahre später einem erhöhten Blutdruck beim Nachwuchs entgegen.

Chinesische Wissenschaftler unterzogen die zwischen 1959 und 1976 erhobenen Daten des US-amerikanischen „Collaborative Perinatal Project“ einer Sekundäranalyse. In ihre Auswertung gingen 35.885 Schwangerschaften ein, bei denen der Blutdruck des Nachwuchses im Alter von sieben Jahren protokolliert war. 44% der Mütter hatten im Zeitraum von vier Wochen vor der letzten Menstruationsblutung bis zur Entbindung ASS eingenommen.

Die ASS-Exposition in utero zeigte eine signifikante Assoziation mit den RR-Werten der Kinder: Sie reduzierte das Risiko eines erhöhten Werts (über der 90. Perzentile) in der Systole um 12% und in der Diastole um 19%. Im Mittel sank der Druck um 0,63 bzw. 1,04 mmHg. Um so früher die Mutter ASS in der Schwangerschaft eingenommen hatte, umso geringer war das Risiko eines erhöhten kindlichen Blutdrucks. Denkbar erscheint, dass sich ASS über eine Verbesserung der plazentaren und vaskulären Funktionen langfristig auf den Blutdruck des Nachwuchses auswirken kann. **CW**

Chen Y et al.: Association of intrauterine exposure to aspirin and blood pressure at 7 years of age: a secondary analysis. BJOG 2019; 126: 599-607
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190591

ABONNEMENT

Ich möchte regelmäßig über aktuelle Studienergebnisse und neues praxisrelevantes Wissen informiert werden. Deshalb abonniere ich die **GynDepesche** bis auf Widerruf. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden. Die Bezahlung erfolgt per Rechnung. Als Abonnent erhalten Sie auf Wunsch die Kopie einer Originalarbeit pro Heftausgabe kostenlos (Literaturservice).

Bitte wählen Sie:

- ☐ Ich möchte die **GynDepesche** als gedrucktes Heft per Post erhalten (Print-Ausgabe), für € 49,-/Jahr zzgl. € 8,10 Inlandsporto (€ 18,80 Auslandsporto)
- ☐ Ich möchte die **GynDepesche** digital als PDF per E-Mail erhalten (ePaper), für € 35,-/Jahr

Datum	Unterschrift

Anrede/Titel	Vorname	Name
Straße		Hausnummer/Postfach
PLZ	Ort	
E-Mail-Adresse		
Medizinisches Interessengebiet (z. B. „Gravidität“)		

Bitte faxen Sie den Coupon ausgefüllt an **089/43 66 30 - 210** oder senden ihn an: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München.

Hinweis: Alternativ können Sie dieses Formular auch bequem online ausfüllen unter www.gfi-online.de/abo – mit der zusätzlichen Zahlungsoption „Bankeinzug“.

GYNDOLOMITI DER ANDERE KONGRESS

7. FORTBILDUNGSTAGUNG FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE

2.–7. Februar 2020
St. Kassian/Südtirol

Themen:

- Reproduktionsmedizin
- Operative Gynäkologie
- Geburtshilfe
- Spontanaborte
- Ultraschallscreening

Veranstalter:

Prof. W. Feichtinger (Wien)
Prof. B.-J. Hackelöer (Hamburg)

Die Tagung steht unter der
Schirmherrschaft der Bundesfachgruppe
Gynäkologie und Geburtshilfe der
österreichischen Ärztekammer



Bundesfachgruppe Gynäkologie
und Geburtshilfe der österreichischen
Ärztekammer

www.gyndolomiti.com

PRAXIS-TIPP

Einleitung vor Termin hat Vorteile

Ohne medizinischen Grund wird eine Weheninduktion vor dem Geburtstermin in der Regel nicht durchgeführt. Die Ergebnisse einer großen US-amerikanischen Studie sprechen dafür, diese gängige Praxis zu überdenken.

Die 6.106 Studienteilnehmerinnen waren Erstgebärende mit geringem Komplikationsrisiko, die randomisiert entweder in der 39. SSW eine medikamentöse Geburtseinleitung erhielten oder den errechneten Termin abwarten sollten. Das Ergebnis sprach mit 4,3 vs. 5,4 % zwar für die elektive Weheninduktion – allerdings erwies sich der Unterschied als nicht signifikant. Eindeutig geringer war in der Interventionsgruppe aber die Sectiorate (18,6 vs. 22,2 %). Auch schwangerschaftsbedingte Hochdruckerkrankungen kamen in der Induktionsgruppe signifikant seltener

vor (9,1 vs. 14,1 %). Obwohl die Frauen längere Zeit im Kreißsaal verbrachten, empfanden sie die Schmerzbelastung als geringer und konnten die Klinik im Schnitt früher verlassen. Pro 28 Nulliparae, bei denen in der 39. SSW eine elektive Weheninduktion durchgeführt wird, ließe sich ein Kaiserschnitt vermeiden. Der aktuellen Studie zufolge ist somit eine elektive Geburtseinleitung in der 39. SSW mit mehr Vor- als Nachteilen für Mutter und Kind verbunden. **CW**

Grobman WA et al.: Labor induction versus expectant ... N Engl J Med 2018; 379: 513-23
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191120

Sectio caesarea

Vakuum reduziert Wundinfektionsrate bei Übergewichtigen

Bei adipösen Frauen liegt das Risiko einer Wundinfektion nach einer Sectio trotz Antibiotikaphylaxe bei rund 10 %. Durch einen Vakuumverband lässt sich die Rate halbieren, fanden dänische Geburtshelfer heraus.

In fünf Geburtskliniken in Dänemark erhielten adipöse Frauen nach einer elektiven oder Notfallsectio randomisiert entweder eine präventive Vakuumtherapie (incisional negative pressure wound therapy, iNPWT) oder eine Standardwundversorgung. 876 Schwangere mit einem BMI von mindestens 30 kg/m² nahmen an der Studie teil.

Die Rate der antibiotikapflichtigen Wundinfektionen innerhalb von 30 Tagen betrug in der Gruppe mit Vakuumverband 4,6 % und in der Kontrollgruppe 9,2 %. Die Unterschiede blieben auch dann signifikant, wenn potenzielle Risikofaktoren wie der BMI einbezogen wurden. Wundexsudat trat bei 22,4 % der Patientinnen in der Inter-

ventions- und 32,9 % in der Kontrollgruppe aus, was einer Reduktion um 31 % entsprach. Bei den anderen sekundären Studienendpunkten wie Wunddehiszenz und gesundheitsbezogene Lebensqualität fanden sich keine Unterschiede.

Der beobachtete Rückgang der Infektionsrate lässt sich nach Ansicht der Studienautoren durch die verbesserte mikrovaskuläre Durchblutung erklären, die durch die iNPWT induziert wird. Die WHO empfahl 2016 die prophylaktische iNPWT bei Hochrisiko-Wundverschlüssen. **CW**

Hyldeg N et al.: Prophylactic incisional negative pressure ... BJOG 2019; 126: 628-35
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190590



Urogenitales Menopausensyndrom

Vulvovaginale Symptome des Hormonentzugs

Etwa jede zweite postmenopausale Frau leidet an Scheidentrockenheit, Dyspareunie und anderen vulvovaginalen Beschwerden. Zwei Gynäkologie-Professorinnen aus New Jersey fassten die Therapieoptionen des urogenitalen Menopausensyndroms zusammen.

Der Begriff urogenitales Menopausensyndrom (genitourinary syndrome of menopause, GSM) wurde 2014 formell eingeführt und ersetzt die früher übliche Bezeichnung „vulvovaginale Atrophie“.

Obwohl 40 bis 60 % aller postmenopausalen Frauen von GSM betroffen sind, suchen nur wenige medizinische Hilfe. Der Gynäkologe sollte deshalb bei Routineuntersuchungen von Patientinnen in der Peri- oder Postmenopause explizit nach entsprechenden Beschwerden fragen. Charakteristische Befunde bei der körperlichen Untersuchung sind beispielsweise eine spärliche Schambehaarung, dünne, unter Umständen verwachsene Labien, blasse, trockene und „durchscheinende“ Vaginalhaut, ein Verstreichen der Rugae sowie Petechien oder Erytheme. Bei einer ausgeprägten Atrophie kann insbesondere die Spekulumuntersuchung sehr schmerzhaft sein. Ein Abstrich ist für die Diagnose eines GSM in der Regel nicht erforderlich, kann sie aber stützen. Ein Anstieg des vaginalen pH > 5 spricht ebenso für eine Atrophie wie eine Senkung des vaginalen Reifungsindex.



Hormonfreie OTC-Präparate können Mittel der ersten Wahl sein

Wünscht die Patientin eine Behandlung der GSM-Symptome, so sollten als Mittel der ersten Wahl hormonfreie OTC-Präparate empfohlen werden. Gleitmittel dienen in erster Linie der kurzfristigen Linderung, beeinflussen aber die Atrophie nicht. Vaginale Feuchthaltemittel werden dagegen unabhängig von Sexualkontakten ein- bis zweimal wöchentlich angewendet. Einige

Präparate verbessern zusätzlich den vaginalen pH und könnten histologischen Veränderungen entgegenwirken. Diverse Studien belegen eine Verbesserung der Symptome im Vergleich zu Placebo oder topischem Östrogen. Aufgrund der großen Zahl der verschiedenen Produkte sollte man Patientinnen ermutigen, nach dem Prinzip „Trial and Error“ vorzugehen.

Für Frauen, bei denen hormonfreie Gleit- und Feuchthaltemittel nicht die gewünschte Besserung bringen, stehen diverse östrogenhaltige Vaginalcremes, -ringe oder -tabletten zur Verfügung. Alle für diese Indikation zugelassenen Präparate können die atrophischen Veränderungen infolge des Östrogenentzugs umkehren und die Durchblutung sowie die Funktionalität des Gewebes verbessern. Auch der pH-Wert normalisiert sich durch die Behandlung, was zur Wiederherstellung einer gesunden, Laktobazillen-dominierten Vaginalflora führt. Selbst auf die Frequenz rezidivierender Harnwegsinfektionen kann sich die lokale Östrogentherapie positiv auswirken.

Generell sollte die niedrigstmögliche Dosierung eingesetzt werden, mit der eine ausreichende Verbesserung der Symptome erzielt wird. Bei Vaginalcremes kann aller-

dings in den ersten ein bis zwei Wochen eine tägliche Anwendung sinnvoll sein, die dann reduziert wird. Der Therapieeffekt zeigt sich in der Regel nach vier bis sechs Wochen.

Sonographische Kontrolle?

Liegen Kontraindikationen gegen eine systemische Östrogentherapie vor, sollte man die betroffenen Frauen über eine mögliche geringfügige Erhöhung der Estradiol-Serumspiegel durch die lokale Therapie und die damit verbundenen potenziellen Risiken informieren. Eine sonographische Kontrolle des Endometriums halten die Autoren bei normalen Dosierungen jedoch nicht für erforderlich.

Für GSM-Patientinnen, bei denen eine lokale Östrogentherapie nicht infrage kommt, steht seit 2015 der selektive Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) Ospemifen in einmal täglicher oraler Anwendung zur Verfügung. Bei Verdacht auf Brustkrebs oder während einer entsprechenden Therapie ist er allerdings kontraindiziert, ebenso wie bei einem erhöhten thromboembolischen Risiko. Häufigste Nebenwirkung sind Hitzewallungen, die bei etwa 7 % der behandelten Frauen auftreten. **CW**

Phillips NA, Bachmann GA: Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. *Clev Clin J Med* 2018; 85: 390-8
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191130

Frage 7: Was spricht NICHT für GSM?

- ☐ A pH < 5
- ☐ B pH > 5
- ☐ C Petechien
- ☐ D Erytheme
- ☐ E Verstreichen der Rugae

Frage 8: Eine topische Östrogentherapie

- ☐ A erhöht den vaginalen pH
- ☐ B möglichst hoch dosieren
- ☐ C kann den Estradiol-Serumspiegel leicht erhöhen
- ☐ D beeinflusst die Atrophie nicht
- ☐ E beeinträchtigt die Vaginalflora

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.

Andere Ursachen ausschließen!

Vor der Diagnose eines GSM gilt es, andere potenzielle Ursachen der vulvovaginalen Beschwerden auszuschließen. Dazu gehören etwa sexuell übertragbare Infektionen, Candidiasis, bakterielle Vaginose, Lichen sclerosus oder planus, Vaginismus, intraepitheliale Neoplasien oder ein Vulvarkarzinom. Auch aggressive Reinigungsmittel oder sehr enge Kleidung können zu Hautirritationen führen.

Perimenopausale Depression

Spezifischer Fragenkatalog für spezifische Symptome

Einiges deutet darauf hin, dass es sich bei der perimenopausalen Depression um einen eigenen Subtyp der Major Depression handelt – mit Unterschieden in der Symptomatik und im Verlauf. Australische Wissenschaftler entwickelten deshalb eine eigene Rating-Skala.

Mit Hilfe von Literaturrecherchen, klinischer Beobachtung und Expertenbefragungen identifizierten die Autoren zwölf Hauptsymptome einer perimenopausalen Depression: Antriebsarmut, paranoide Gedanken, Reizbarkeit, verringertes Selbstwertgefühl, soziale Isolation, Angst, Schmerzen, Schlafstörungen, Gewichtszunahme, Libidomangel, Gedächtnisprobleme und Konzentrationsschwierigkeiten. Daraus formulierten sie einen Fragenkatalog, der je nach Ausprägung für die genannten Aspekte jeweils null bis vier Punkte vergab.

Die Validierung des „Meno-D“ genannten Fragebogens erfolgte im Rahmen zweier

Studien, an denen insgesamt 93 Frauen mit Zeichen einer perimenopausalen Depression teilnahmen. Die aus der Faktorenanalyse hervorgegangenen fünf Subskalen wiesen eine gute interne Konsistenz und diskriminatorische Validität auf.

Die Autoren propagieren Meno-D – trotz der relativ geringen Teilnehmerzahl der Validationsstudie – als verlässliches Diagnoseinstrument für perimenopausale Depressionen in Forschung und Klinik. **CW**

Kulkarni J et al.: Development and validation of a new rating scale for ... Translational Psychiatry 2018 8; doi: 10.1038/s41398-018-0172-0

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/181148

Partner als wertvolle Unterstützer

Männer und die Menopause

Bis zu 75 % aller Frauen leiden in der Menopause unter vasomotorischen Symptomen, Dyspareunie und den anderen typischen Wechseljahresbeschwerden. Was aber wissen ihre Lebenspartner darüber? Forscher aus Florida haben nachgefragt.

Einblicke in die männliche Perspektive der Menopause bei Frauen lieferte eine Umfrage, zu der eine Arbeitsgruppe aus Florida 1.356 in fester Partnerschaft lebende Männer einlud. Die Partnerinnen der Befragten waren zwischen 45 und 64 Jahre alt und litten an mindestens einem typischen menopausalen Symptom. Von den 450 Männern (33 %), welche an der Umfrage teilnahmen, waren die meisten zwischen 50 und 69 Jahre alt, verheiratet und lebten mit ihrer Lebenspartnerin zusammen.

Am häufigsten nannten sie Schlafprobleme (54 %), Erschöpfung (49 %) und Libidominderung (48 %). 26 % der Männer schrieben die Beschwerden der Menopause und/oder dem Alter (22 %) zu. Mit 63 % gab die Mehrheit der Männer an, dass die Symptome ihrer Partnerin auch sie selbst betraf, entweder direkt (77 %) oder indirekt durch die Belastung ihrer Partnerin (70 %) bzw. der Beziehung (56 %). Dass menopausale Symptome behandelbar sind, war weniger als der Hälfte der Männer bewusst. Immerhin 72 % der Befragten gaben an, mit ihrer Lebenspartnerin über die menopausalen Symptome gesprochen zu haben und Dreiviertel der Männer waren der Meinung, einen Einfluss auf die Entscheidung ihrer Partnerinnen bezüglich einer Therapie oder Lebensumstellung gehabt zu haben. Eine zusätzliche Aufklärung von Lebenspartnern betroffener Frauen, beispielsweise in Form von Patientenbroschüren oder Webseiten, könnte daher einen nennenswerten Beitrag leisten. **OH**

Parish SJ et al.: The MATE survey: men's perceptions and attitudes towards menopause and their role in partners' menopausal transition. Menopause 2019; 26: 10
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191219

PERSPEKTIVE

Mit Melatonin gegen den Knochenabbau?

Nach der Menopause entwickeln viele Frauen eine Osteopenie, die oft innerhalb weniger Jahre in eine manifeste Osteoporose übergeht. Da das Hormon Melatonin nachweislich an der Regulation des Knochenstoffwechsels beteiligt ist, wurde die Wirksamkeit einer Supplementation mit Melatonin während und nach der Menopause bereits mehrfach untersucht. Nun ging erstmals eine Metaanalyse der Sache nach.

Ob eine orale Melatonin-Gabe als alternative Therapie bei übermäßigem Knochenschwund sinnvoll und sicher ist, analysierten Forscher anhand der Daten von 121 peri- und postmenopausalen Osteopenie-Patientinnen (T-Score -1 bis -2,5) aus drei randomisiert-kontrollierten Studien.

Zwei unabhängige Studien kamen zu dem Schluss, dass eine Supplementation mit Melatonin bei peri- und postmenopausalen Frauen zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte (BMD) in den Lendenwirbeln und dem

Oberschenkelhals führt. Eine weitere Studie ergab, dass die Einnahme eines Melatonin-Kombinationspräparats mit einer Verbesserung des femoralen und lumbalen T-Scores einhergeht.

Die Ergebnisse lassen zwar vermuten, dass eine Supplementation mit Melatonin bei Osteopenie-Patientinnen durchaus sinnvoll ist, für klinische Empfehlungen ist die Datenlage jedoch immer noch zu heterogen. **RG**

Bao T et al.: Can melatonin improve the osteopenia of perimenopausal and postmenopausal women? ... Int J Endocrinol 2019; 2019: 5151678

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191216



HITZE- WALLUNGEN? KENNE ICH ... ABER NUR NOCH VOM SPORT

VELBIENNE®

Kombinationspräparat mit
1 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest

- 1 x täglich 1 Tablette¹
- Amenorrhoe bei 89 % der Patientinnen nach 12 Monaten¹
- Antiandrogene Wirkung²



**Bis zu 12 %
günstiger
als Lafamme***

FAMENITA®

Mikronisiertes,
bioidentisches Progesteron

- Sicherer Endometriumschutz^{3,4}
- Keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos^{5,6}
- Positiver Effekt auf den Schlaf^{7,8}



NEU!
**Zusatz-
indikation:**
Therapie von
Progesteron-Mangel
bedingten Zyklus-
störungen**

*Lauertaxe 01.04.2019. **seit 8. August 2018 zugelassen. 1) Fachinformation VELBIENNE® Stand August 2017. 2) Schneider, HPG. The role of antiandrogens in hormone replacement therapy. Climacteric. 2003; 3:21-27. 3) Effects of Hormone Replacement Therapy on Endometrial Histology in Postmenopausal Woman. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA. February 7, 1995;275:370-375. 4) Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. Climacteric 2016;19:316-328. 5) Fournier et al. Breast Cancer Res Treat. 2008;107:103-11. 6) Cordina-Duverger E et al. Plos One. 2013;8(11):e78016. 7) P.-A. Regidor, Progesteron in der Peri- und Postmenopause –ein Überblick, GebFra Science 2014; 74. 8) Anne Caufriez et al., Progesterone Prevents Sleep Disturbances and Modulates GH, TSH, and Melatonin Secretion in Postmenopausal Women J Clin Endocrinol Metab, April 2011

Abgekürzte Verschreibungsinformation für Velbienne® 1 mg/2 mg Filmtabletten - bitte konsultieren Sie v. d. Verschreibung d. vollständige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Zus:** 1 Filmtbl. enth.: Estradiolvalerat 1,0 mg (entspricht 0,764 mg Estradiol) u. Dienogest 2,0 mg. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke (Mais), Povidon K30, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.], Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anwend:** Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandl. von Estrogenmangelsympt. b. postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt. **Dos:** 1 Tbl. tägl. **Bes. Warnhinw. u. Vorsichtsmaß. f. d. Anwend:** enth. Lactose. **Gegenanz:** besteh. od. früh. Brustkrebs bzw. entspr. Verdacht; estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. entspr. Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom); nicht abgekl. Blutungen i. Genitalbereich; unbehand. Endometriumhyperplasie; früh. od. besteh. ven. Thromboembol. Erkrank. (v. a. tiefe Venenthromb., Lungenemb.); bek. thrombophile Erkrank. (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel); besteh. od. erst kurze Zeit zurückliegende arter. Thromboembol. Erkrank. (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt); akute Lebererkrank. od. zurückliegende Lebererkrank., solange d. relevant. Leberenzym-Werte n. normal; Porphyrie; bek. Überempfindl. geg. Wirkstoffe od. sonst. Bestandt. **Nebenw:** häufig: Kopfschm., Übelkeit, Uterine/vag. Blutungen einschließl. Zwischenblutungen (nachlassend während kontinuierl. Behandl.), Brustschm., Hitzewallungen, gelegentlich: Gewichtszun., Depression, Anorexia nervosa, Aggressivität, Schlaflosigkeit, Nervosität, Schläfrigkeit, Benommenh., Anorgasmie, verring. Libido, Migräne, Schwindelgefühl, Parästhesie, Hyperkinese, ven. Thrombose, Thrombophlebitis, Hypertonie, Nasenbluten, Bauchschm., Diarrhöe, Erbrechen, Obstipat., Blähungen, Mundtrockenh., Gallenschm., Psoriasis, Akne, Pruritus, verstärk. Schwitzen, trockene Haut, Myalgie, Beinkrämpfe, Endometriumstör., vag. Pilzkrank., Dysmenorrhoe, Pruritus genitalis, Ödeme/allg. Ödeme/Gesichtsödeme, Müdigk.; erhöhtes Brustkrebs- und Ovarialkarzinom-Risiko; erhöhtes Risiko e. ven. Thromboembolie (VTE), z.B. tiefe Bein- bzw. Beckenvenenthrombose, Lungenembolie (1,3 – 3-faches Risiko); leicht erhöhtes Risiko für d. 60-Jährige einer Entwickl. e. koronaren Herzkrankh.; bis zu 1,5-fach erhöht. Risiko f. e. ischäm. Schlaganfall; keine Erhöhd. Risiko f. hämorrhag. Schlaganfall; Gesamtisiko f. Schlaganf. m. zunehmend. Alter erhöht; weitere unerwünschte Arzneimittelwirkg.: Erkrankungen der Gallenblase; Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura; wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren; bei Frauen m. hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern. **Zul.-Inhaber:** Exeltis Germany GmbH, Adalperstraße 84, 85737 Ismaning, Tel.: 089 4520529 0. **Stand d. Information:** August 2017.

FAMENITA® 100 mg Weichkapseln und FAMENITA® 200 mg Weichkapseln - Abgekürzte Verschreibungsinformation für Famemita® 100 mg Weichkapseln und Famemita® 200 mg Weichkapseln - bitte konsultieren Sie v. d. Verschreibung die vollständige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Zus:** 1 Weichkapsel enth.: Progesteron 100 mg oder 200 mg. Sonst. Bestandt.: raffiniertes Farberdestöl, Gelatine, Glycerol, Titandioxid. **Anwend:** Erw. Zyklusstörungen, durch Progesteron-Insuff. verursacht, insbes. Unregelmäßigk. im Menstruationszyklus; Zusatztherapie im Rahmen einer Östrogensubst. in der Menopause bei Frauen m. intaktem Uterus. **Gegenanz:** nicht abgeklärte Vaginalblutungen, Überempfindl. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt., schwere Leberfunktionsstörung, Lebertumore, vermutete od. bekannte bösart. Tumore d. Brust od. d. Genitalorgane, frühere od. bestehende thromboembolische Erkrank., Hirnblutungen, Porphyrie. **Nebenw:** häufig: Änderung im Menstr.zykl., Amenorrhoe, Zwischenblutungen, Kopfschm.; gelegentl.: Mastodynie, Schläfrigkeit, vorüberg. Schwindelgefühl, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, cholestatische Gelbsucht, Pruritus, Akne; selten: Übelkeit; sehr selten: Depression, Urtikaria, Chloasma. Wenn m. d. Behandlung zu früh im Menstr.zykl. angefangen wird, kann sich der Zyklus verkürzen u. es können Entzugsblutungen auftreten. **Andere Nebenw. i. Zus.-hang mit e. Estrogen-/Gestagen-Behandl.:** Östrogenabh. gutart. Neubildung od. bösart. Tumor, z. B. Endometriumkarzinom; venöse Thromboembolien, d. h. Thrombose d. tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Erkrank. d. Gallenblase, Haut- und Unterhauterkrank.: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura, wahrscheinliche Demenz. **Warnhinw:** Nicht über 30°C lagern. In der Originalverp. aufbew., um den Inhalt vor Licht zu schützen. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Zul.-inh:** Exeltis Germany GmbH, Adalperstraße 84, 85737 Ismaning, Tel.: +49 89 4520529-0. **Stand:** August 2018

Juckreiz in der Genitalregion

Oft sind Hautirritationen schuld

Es muss nicht immer eine Infektion dahinterstecken. Ein Team klinischer Dermatologen gibt einen Überblick über häufige dermatologische Ursachen für vaginalen Pruritus.

Jede zehnte Frau sucht mindestens einmal im Leben medizinische Hilfe, weil sie unter Juckreiz im Bereich der Vulva oder Vagina leidet. Die tatsächliche Prävalenz der Symptome wird wahrscheinlich eher unterschätzt. Eine der häufigsten nichtinfektiösen Hauterkrankungen ist die Kontaktdermatitis, an der bis zu 20 % der Bevölkerung leiden. Bei vier von fünf Betroffenen kommt sie durch wiederholten Kontakt mit lokalen physikalischen oder chemischen Reizen zustande. Besonders bei Inkontinenzpatientinnen ist dies ein weitverbreitetes Problem. In etwa 20 % der Fälle handelt es sich bei der Kontaktdermatitis um eine allergische Reaktion, zum Beispiel auf Konservierungs- oder Duftstoffe. In der akuten Phase finden sich sowohl bei der irritativen als auch bei der allergischen Form schmerzende, manchmal nässende Erytheme mit Vesikeln, Papeln und Ödemen. Chronische Ekzeme erscheinen dagegen trocken, schuppig und lichenifiziert.

Die Prävalenz atopischer Ekzeme im Erwachsenenalter beträgt unter 5 %. Zwar ist eine Beteiligung der Vulva relativ selten, doch können irritative Substanzen bei einer vorhandenen genetischen Disposition als lokale Trigger wirken. Auch das klinische Erscheinungsbild ähnelt dem der Kontaktdermatitis und reicht von einem leichten Erythem bis hin zur schweren Lichenifikation.

Ursache häufiges Kratzen?

Mit oder ohne zugrundeliegende Pathologie kann ein Pruritus an den Labien durch häufiges Kratzen zu einem Lichen simplex chronicus führen. Besonders anfällig sind Menschen mit einer atopischen Prädisposition. Angst oder Depressionen scheinen den Circulus vitiosus aus Juckreiz, Kratzen und mechanischen Traumen zu fördern.

Eine seborrhoische Dermatitis entwickelt sich bei Erwachsenen meist jenseits des

30. Lebensjahres. Betroffen sind in diesem Alter mindestens 5 % der Bevölkerung. Häufigkeit und Schwere der Erkrankung werden offensichtlich durch psychische Belastung, Adipositas, mangelnde Körperhygiene, Alkoholismus, Parkinson-Krankheit und Immunsuppression gefördert. Begleitend finden sich oft charakteristische Läsionen an der Kopfhaut, den Augenbrauen, der Glabella, den Nasolabialfalten oder den Beugeseiten der Gelenke.



Psoriasis bei einer 43-jährigen Frau; bei 29 bis 46 % tritt das Krankheitsbild auch genital auf

Relativ häufig – bei 29 bis 46 % der Patientinnen – tritt eine genitale Beteiligung auch bei der Psoriasis auf. Typisches klinisches Bild sind achsensymmetrische, erythematöse und schuppige Plaques, die sich in die perianale Region ausbreiten können. Patientinnen klagen häufig über stechende Schmerzen beim Geschlechtsverkehr oder eine postkoitale Verschlimmerung. Den entscheidenden Hinweis auf die Diagnose geben meist die charakteristischen Psoriasis-Plaques in anderen Körperregionen, vor allem an den Ellbogen, am Bauchnabel oder hinter den Ohren.

Bei Patientinnen mit Lichen planus ist in rund 20 % der Fälle die Genitalregion mitbetroffen. Die Ätiologie der Erkrankung ist noch weitgehend unklar; man geht von einer Autoimmunreaktion bei entsprechender genetischer Prädisposition aus. Meist entsteht sie im mittleren bis späten Er-

wachsenenalter. Läsionen in der Vaginalschleimhaut – vorwiegend am Vestibulum, den Labia minora und der Klitoris – erscheinen typischerweise glänzend violett mit abgeflachten Papeln und erosiven oder atrophischen Bereichen. Im weiteren Verlauf kann es zu Vernarbungen und Verwachsungen der Labien oder der Klitoris kommen. Die Plaques können sich bis zum Perineum und der Analregion ausbreiten. Häufig ist auch die Mundschleimhaut betroffen, wo netzartige weiße Linien, die sogenannten Wickham-Streifen, auf die Diagnose hinweisen.

Der Lichen sclerosus ist eine chronische entzündliche Dermatose unbekannter Ätiologie, die meist im Anogenitalbereich auftritt. Auch hier wird eine autoimmune Komponente angenommen. Die Prävalenz beträgt bei erwachsenen Frauen etwa 3 %; am höchsten ist sie in der Postmenopause. Das typische Erscheinungsbild umfasst atrophe, brüchige, porzellanartige Hautläsionen. In schweren Fällen kann es zur Vernarbung und zum Verlust der normalen anogenitalen Architektur bis hin zur Absorption der Klitoris kommen. Eine Beteiligung der Vagina schließt einen Lichen sclerosus aus. Bei einer generalisierten Erkrankung sollte generell ein Dermatologe hinzugezogen werden. **CW**

Alani A et al.: Vulvar itch. BMJ 2019; 364: l83 doi: 10.1136/bmj.l83

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191131

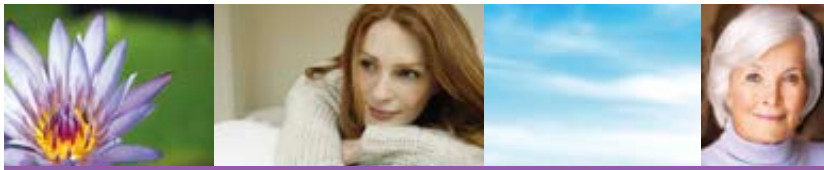
Frage 9: Lichen sclerosus

- ☐ A kann auch die Vagina befallen
- ☐ B betrifft vor allem junge Mädchen
- ☐ C kommt postmenopausal häufiger vor
- ☐ D ist nur ein ästhetisches Problem
- ☐ E befällt den ganzen Körper

Frage 10: Wickham-Streifen sprechen für

- ☐ A Psoriasis
- ☐ B Kontaktdermatitis
- ☐ C seborrhoische Dermatitis
- ☐ D Lichen planus
- ☐ E Lichen sclerosus

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.



CLEVER - GÜNSTIG - EFFEKTIV

SYMBIOVag®

- Zur Herstellung des physiologischen pH-Wertes der Vagina
- Zur Stabilisierung der Vaginalflora



- ✓ Zwei physiologische Laktobazillen-Stämme
 - H₂O₂-Bildner
 - Hohe mikrobiologische Aktivität
- ✓ Inulin als Substrat
- ✓ Erstansäuerung durch Calcium-Laktat



**SYMBIO
PHARM**

SymbioVag® ist ein Produkt der:

SymbioPharm GmbH • Auf den Luppen 10 • 35745 Herborn • Tel.: 02772 / 981-300 • www.symbiopharm.de

HPV und zervikale Dysplasie

Auf die vaginale Flora kommt es an

Das Risiko einer Infektion mit dem humanen Papilloma-Virus (HPV), ebenso wie die Persistenz einer bestehenden HPV-Infektion und das Progressionsrisiko zur Karzinogenese hängt nach einer Metaanalyse auch von der vaginalen Mikrobiota ab. Dabei kommt es nicht nur auf die Abundanz von Laktobazillen an, sondern auch darauf, welche Laktobazillus-Art dominiert.

In den elf zusammengetragenen Studien über den Einfluss der Zusammensetzung der vaginalen Bakterienflora auf das HPV-Infektionsrisiko und die Krebsentstehung wurde vorwiegend zwischen einer Laktobazillen- und Nicht-Laktobazillen-dominierten Flora unterschieden. Die Stichprobenzahlen waren mit 29 bis 278 Teilnehmerinnen insgesamt recht gering.

Das geringste Risiko einer HPV-Infektion trugen Frauen mit einer *L.-crispatus*-dominierten Vaginalflora. Das höchste Risiko ergab sich demgegenüber für Bakteriengemeinschaften mit geringer Laktobazillen-Besiedelung (OR 4,73), gefolgt von *L.-iners*-dominierten Bakteriengemeinschaften (CST) (OR 3,22). Beschränkte man sich auf Hochrisiko-HPV-Typen brachte eine von *Lactobacillus-gasseri*-dominierte Besiedelung das größte Risiko mit sich (OR 3,30), gefolgt von laktobazillenarmen Gemeinschaften (OR 2,82) und *L.-iners*-Dominanz (OR 2,11).

In den vier Studien zur vaginalen Mikrobiota und dem Risiko für zervikale Dysplasie oder Krebsentstehung waren laktobazillenarme und *L.-iners*-dominierte CST mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

Die statistische Heterogenität der Studien war gering, weshalb die Ergebnisse als relativ robust angesehen werden können. **OH**

METAANALYSE Norenhag J et al.: The vaginal microbiota, HPV and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. BJOG 2019 Epub Jun 25; doi: 10.1111/1471-0528.15854
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191203

PRAXIS-TIPP

Mehr vaginale Blutungen unter einem DOAK

Bei akuten venösen Thromboembolie-Ereignissen (VTE) werden zur Gerinnungshemmung heute vermehrt direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) eingesetzt. Sie haben Vorteile gegenüber den konventionellen Vitamin-K-Antagonisten, aber auch gewisse Nachteile.

Bei den DOAKs (oder NOAKs) entfallen die regelmäßigen Laborkontrollen. Auch bergen diese generell ein niedrigeres Blutungsrisiko, vor allem von intrakraniellen Hämorrhagien. Allerdings wurde bei Frauen im reproduktiven Alter unter Rivaroxaban und Apixaban auch über vermehrte abnorme vaginale Blutungen berichtet, welche geringgradig bis lebensbedrohlich sein können.

In der Hokusai-VTE-Studie erwies sich Edoxaban bei Patienten mit akuter VTE im Vergleich zu Warfarin als therapeutisch gleichwertig wobei Blutungen

seltener waren. Bei der Analyse einer Subpopulation von Frauen unter 50 Jahren, 628 bekamen Edoxaban, 665 Warfarin, traten starke abnorme vaginale Blutungen (bei 1,3 vs. 0,9%), weniger starke (bei 8,4 vs. 5,6%) auf. Die klinischen Manifestationen der Blutungen und der Verlauf waren in den meisten Fällen nicht schwerwiegend, jedoch minderten diese die Lebensqualität der Patientinnen. **WE**

Scheres LJJ et al.: Abnormal vaginal bleeding in women of reproductive age ... BJOG 2018; 125: 1581-89

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191107

Ambulante Hysterektomie

Vaginoskopie ist der bessere Standard

Hysteroskopien gehören zu den häufigsten Verfahren in der gynäkologischen Diagnostik. Einfacher, schneller und weniger schmerzhaft als eine standardmäßige Hysteroskopie ist die Vaginoskopie. Vor allem für prämenopausale Frauen und Nullipara sollte standardmäßig eine Vaginoskopie bevorzugt werden.

Bei knapp 1.600 Frauen wurden die Erfolgsquoten von Standard-Hysteroskopie bzw. Vaginoskopie (1:1 randomisiert) verglichen. Dabei wurde die Untersuchung dann als erfolgreich bewertet, wenn sie vollständig durchgeführt werden konnte, die prozeduralen Schmerzen von der Patientin als akzeptabel eingestuft wurden und weder intraoperative Komplikationen noch postoperative Infektionen des Genitaltrakts auftraten. Mit 89% war die Erfolgsquote der Vaginoskopie signifikant höher als die der Standard-Technik (85%; RR 1,05; $p=0,01$). Der Vorteil fiel sowohl bei prämenopausalen Patientinnen sowie Nullipara signifikant aus. Auch dauerte die Vaginoskopie im Schnitt eine Minute weniger und

war für die Patientinnen signifikant weniger schmerzhaft (mittlerer Schmerz-Score 42,7 vs. 46,4 bei Standard-Hysteroskopie; $p=0,02$).

Operative Komplikationen traten nur bei fünf vaginoskopisch untersuchten Frauen, gegenüber 19 klassisch untersuchten auf (RR 0,26). Einen Unterschied in den Infektionsraten stellte man nicht fest.

Patientinnen, bei welchen eine Vaginoskopie bzw. eine standardmäßige Hysteroskopie nicht zum Erfolg führte, kamen in aller Regel gut mit der jeweils anderen Methode klar. **OH**

RANDOMISIERTE STUDIE Smith PP et al.: Vaginoscopy against standard treatment ... BJOG 2019; Epub Mar 20; doi: 10.1111/1471-0528.15665
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191196

Clotrimazol von Milchsäure unterstützt

Vaginalmykosen individuell mit 1-Tages- oder 3-Tage-Therapie behandeln

Bei einer akuten Vaginalmykose können Gynäkologinnen und Gynäkologen ihren Patientinnen eine 1- oder 3-Tage-Kombi-Therapie mit Clotrimazol empfehlen. Canesten® Gyn Once Kombi und Canesten® Gyn 3-Tage-Kombi-Therapie enthalten dabei ein Plus an Milchsäure, das für eine bessere lokale Verfügbarkeit des Antimykotikums sorgt.¹

Bei einer akuten Vaginalmykose kommt es zu starkem Juckreiz, Rötung der Vulva sowie teils massivem, weißlich-käsigem Ausfluss, was bei den betroffenen Frauen einen hohen Leidensdruck hervorrufen kann.² Für eine effektive und gut verträgliche Therapie der vaginalen Pilzinfektion stehen Clotrimazol-haltige Präparate zur Verfügung. Je nach individuellen Wünschen der Patientin kann die 1-Tages- oder die 3-Tage-Kombi-Therapie empfohlen werden.

Individuelle Empfehlung: 1- oder 3-Tage-Therapie

Canesten® Gyn Once Kombi enthält eine Vaginaltablette zur einmaligen Applikation mit 500 mg Clotrimazol, das über einen Zeitraum von 72 Stunden fungizide Wirkstoffkonzentrationen im Vaginalsekret (Depoteffekt) erzeugt und so für eine anhaltende und gründliche Wirkung sorgt. Die Vaginaltabletten der 3-Tage-Kombi-Therapie mit jeweils 200 mg Clotrimazol wirken bei einer Applikation alle 24 Stunden ebenfalls zuverlässig. In beiden Fällen wird die Behandlung mit Vaginaltabletten durch die äußere Anwendung der Clotrimazol-haltigen Creme zwei- bis dreimal täglich über ein bis zwei Wochen ergänzt.³

Gynäkologinnen und Gynäkologen können betroffenen Frauen in der Praxis die aus ihrer Sicht geeignete Therapieform empfehlen: Für die 1-Tages-Kombi-Therapie spricht beispielsweise der Wunsch nach einer unkomplizierten kurzen Behandlung oder einem besonders schnellen Rückgang der Symptome. Die 3-Tage-Kombi-Therapie kommt dem Wunsch nach einer längeren aktiven Behandlungsphase entgegen.

Dass die Frauen bei der Entscheidung zwischen beiden Therapieformen keine Kompromisse bei der Wirksamkeit machen müssen, zeigt eine nicht interventionelle Studie, die beide Therapieformen bei knapp 1000 Frauen verglich: Die Teilnehmerinnen behandelten ihre Vaginalmykose entweder mit Canesten® Gyn Once Kombi oder mit der 3-Tage-Kombi-Therapie. Beide Präparate erwiesen sich als zuverlässig wirksam und gut verträglich.⁴

Milchsäure steigert Bioverfügbarkeit von Clotrimazol

Die Vaginaltabletten enthalten bei beiden Therapieformen neben dem Wirkstoff Clotrimazol einen Zusatz an Milchsäure. Die Milchsäure senkt den vaginalen pH-Wert und erhöht die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs. Dadurch wird Clotrimazol verstärkt freigesetzt und die lokale Verfügbarkeit dieses Wirkstoffs wird erhöht.¹

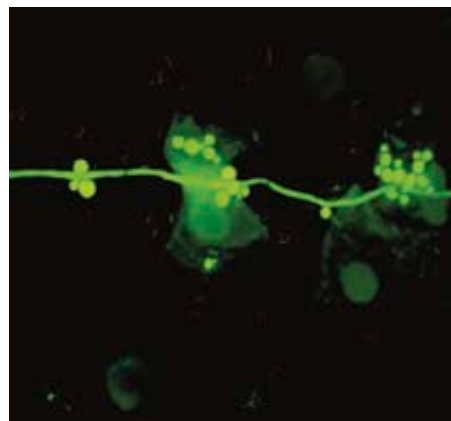


Abb. 1: Vaginalabstrich im Fluoreszenz-Mikroskop: *C. albicans* in der Phase der Myzelbildung, umgeben von reichlich Laktobazillen. Foto: Prof. Dr. H.-J. Tietz

AKTUELL

Öko-Test-Empfehlung bei Vaginalmykosen

In seiner aktuellen Ausgabe hat das Magazin Öko-Test zwölf rezeptfreie Arzneimittel gegen Vaginalmykosen untersucht. Zu den Bewertungskriterien gehörten die in Studien belegte Wirksamkeit der Präparate sowie ein eventueller Gehalt an bedenklichen oder umstrittenen Hilfsstoffen.

Von den zwölf untersuchten Präparaten erhielten mehr als die Hälfte die Note „gut“, drei die Note „ausreichend“ und ein Präparat wurde als „mangelhaft“ eingestuft. Unter den mit „gut“ bewerteten Präparaten waren auch die 1-Tages- sowie die 3-Tage-Kombi-Therapie von Canesten® Gyn.⁵



Abb. 2: *Candida albicans* ist ein häufiger Erreger von Vaginalmykosen. Foto: Prof. Dr. H.-J. Tietz

Literatur

[1] Ritter W, Vaginalmykosen: Therapie von heute im Trend von morgen, Bayer AG 1987:26-29; [2] Tietz HJ, gyne, Ausgabe 5/2016; [3] Fachinformation Canesten® Gyn Once Kombi / Canesten® Gyn 3-Tage-Kombi-Therapie, Stand Juli 2013; [4] Tietz HJ, Becker NH, gyne 2011,11:12-15; [5] Öko-Test 2019;7: 93-97

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Berichterstattung: Monika Walter
Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2019 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital, Leverkusen

LUTS

Langzeit-Antibiose bei steriler Pyurie

Die langfristige Antibiotikatherapie bei einer schmerzhaften Symptomatik des unteren Harntrakts (LUTS) wird durch einige Studien gestützt, entspricht aber nicht den geltenden Leitlinien. Unfreiwillig fand eine britische Arbeitsgruppe neue Belege für deren Wirksamkeit.

Als Reaktion auf einen Fall einer akuten Eosinophilie als Nebenwirkung einer 30-monatigen Nitrofurantoin-Therapie wurde in einer Londoner Klinik die langfristige Antibiotikabehandlung von 221 Patienten (210 Frauen, 11 Männer) mit chronischen schmerzhaften LUTS und mikroskopischer Pyurie auf Anweisung der Einrichtungsleitung gestoppt. In 90 % der Fälle verschlechterten sich daraufhin die Symptome. Nach Wiederaufnahme der Therapie sank der Symptom-Score im Schnitt auf das Niveau vor der Unterbrechung.

Diese Auswertung dieser unfreiwilligen Therapieunterbrechung stützt die Hypothese, dass eine langfristige Antibiose bei schmerzhaften LUTS auch ohne Bakterienachweis effektiv ist. Einige wenige randomisiert-kontrollierte Studien sprechen ebenfalls dafür. Ausschlaggebend für die Initiation



der Antibiotikatherapie ist nach dem Dafürhalten der Autoren der mikroskopische Nachweis einer Pyurie in unzentrifugierten Urinproben. Als Mittel der ersten Wahl empfehlen die Autoren Cefalexin, bei nicht zufriedenstellender Wirkung auch Trimethoprim oder Nitrofurantoin. **CW**

Swamy S et al.: Cross-over data supporting long-term ... Int Urogynecol J 2019; 30: 409-14
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191129

OP bei Stressinkontinenz

Wie oft werden Bänder wieder entfernt?

Jede dritte Frau bekommt es irgendwann in ihrem Leben mit Stressinkontinenz zu tun. Harnröhrensclingen-Operationen sind die am häufigsten angewendete Operation für diese Indikation. In einer aktuellen Veröffentlichung wurde nun untersucht, wie häufig die Bänder wieder entfernt werden mussten.

Wissenschaftler aus England haben nun bei mehr als 95.000 Frauen retrospektiv untersucht, wie häufig Bänder wieder entfernt wurden. Bei ihnen war zwischen 2005 und 2015 erstmals eine Bandoperation durchgeführt worden; der Analyse-Zeitraum endete im April 2016.

Das mediane Alter der Frauen betrug 51 Jahre; bei gut 60.000 war das Band retropubisch eingesetzt worden, bei knapp 35.000 transobturatorisch. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5,5 Jahre. Die Ergebnisse: Die Entfernungsrates insgesamt betrug nach einem Jahr 1,4 %, nach

fünf Jahren 2,7 % und nach neun Jahren 3,3 %. Dabei nahm das Risiko für eine Entfernung mit dem Alter ab. Nach neun Jahren war die Entfernungsrates geringer als nach einer transobturatorischen Insertion (2,7 % vs. 3,6 %). Diese Ergebnisse können aus Sicht der Autoren Frauen und Operateure in ihren Entscheidungen über eine mögliche chirurgische Behandlung der Stressinkontinenz unterstützen. **BA**

Gurrol-Urganci I et al.: Long-term rate of mesh sling removal following midurethral mesh sling insertion ... JAMA 2018; 320: 1659-69
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190760

Dysmenorrhoe

Prädiktor für Blasen-sensibilität

Über ein Drittel aller Frauen berichtet über moderate bis schwere Schmerzen bei der Menstruation. Wie eine aktuelle Untersuchung zeigt, korreliert die Dysmenorrhoe mit einer Schmerzsensibilität der Blase, und zwar unabhängig von psychologischen Faktoren wie Ängstlichkeit oder Depression.

Die Dysmenorrhoe ist ein bekannter Risikofaktor für chronische Schmerzsyndrome wie das Blasenschmerz-Syndrom. Forscher aus den USA haben nun die Schmerzempfindlichkeit der Blase bei zunehmender Füllung bei 98 Frauen mit Dysmenorrhoe und 35 gesunden Kontrollen gemessen.

Die Ergebnisse: Das Blasen-volumen unterschied sich zu Versuchsbeginn, beim ersten Gefühl der Blasenfüllung und erstem Harndrang nicht zwischen den Frauen mit und ohne Dysmenorrhoe. Jedoch war das maximale Volumen bei den Frauen mit Dysmenorrhoe signifikant niedriger. Der Ausgangsschmerz unterschied sich zu Versuchsbeginn ebenfalls nicht zwischen beiden Gruppen. Aber zu allen drei gemessenen Zeitpunkten während der Blasenfüllung gaben die Frauen mit Dysmenorrhoe stärkere Schmerzen an. Konsistent mit diesen Ergebnissen gaben Frauen mit Dysmenorrhoe auch höhere Werte auf der ICSI-Skala zur Beurteilung des Blasenschmerzsyndroms an. Statistische Analysen zeigten, dass die Schwere der Menstruationsschmerzen die Blasenschmerzen vorhersagen konnten. Dies galt unabhängig vom Vorliegen einer Ängstlichkeit oder Depression, auf die die Frauen ebenfalls getestet worden waren. Die Autoren fordern, dass diese Ergebnisse nun in einer longitudinalen Studie überprüft werden sollten, um den Verlauf der viszeralen Sensitivität genauer zu charakterisieren. **BA**

Hellman KM et al.: Identification of experimental bladder sensitivity among dysmenorrhea sufferers. Am J Obstet Gynecol 2018; 219: 84.e1-8
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190758

Harninkontinenz

Licht in die Rolle des Blasen-Mikrobioms

Der Urin gesunder Menschen ist nicht steril, wie man lange glaubte. Das lag an den wenig sensitiven Kulturtechniken. Neue Methoden zeigten, dass es ein Blasen-Mikrobiom gibt. Die Annahme liegt nahe, dass seine Zusammensetzung etwas mit Störungen wie der Harninkontinenz zu tun hat.

Experten aus Boston, Massachusetts, haben speziell diesen Aspekt beleuchtet. In Studien mit erweiterter quantitativer Urinkultur (EQUC) und 16S-rRNA-Gen-Sequenzierung wurden in solchen Proben die Gattungen *Lactobacillus*, *Corynebakterium*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Staphylococcus*, *Gardnerella* und *Bifidobacterium* nachgewiesen.

Bei Frauen mit Dranginkontinenz fand man andere Urobiom-Signaturen im Vergleich zu kontinenten Frauen. Bei überaktiver Blase wurde ein Defizit an *Lactobacillus*- und eine Zunahme von *Proteus*-Arten (davon viele pathogen) gezeigt. Das undurchsichtige Syndrom der interstitiellen

Zystitis ging vermindertem Vorkommen von *Lactobacillus acidophilus* einher; der Keim hat bekanntermaßen antientzündliche Eigenschaften. Bei Stressinkontinenz war ein Zusammenhang mit der bakteriellen Diversität nicht so deutlich.

Harnwegsinfektionen werden anscheinend durch Anomalien des Urobioms begünstigt. Das Urobiom beeinflusst auch die Behandlungsergebnisse bei Harninkontinenz. Die Bakterien-Diversität hat etwas mit der Reaktion auf anticholinerge Medikamente zu tun. Mehrere Studien haben schließlich auch einen Zusammenhang zwischen Urobiom und den verschiedenen konventionellen Risikofaktoren für Harninkontinenz aufgedeckt.

Die modernen „-omics“-Techniken haben es ermöglicht, typische mikrobielle Communities auch in der Blase zu definieren. Dazu sind inzwischen weitere Spezifizierungen gekommen (Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics). Die Analyse der Bakterienflora geht inzwischen über die Gattungsebene hinaus und schließt auch die Muster von Typen, Spezies und Stämmen ein.

Ein weiteres Feld für die künftige Forschung ist die Besiedlung mit Bakterio-phagen. Ein großes Ziel ist die Wiederherstellung der Harntrakt-Integrität mit lebenden Biotherapeutika. Auf die Blase zugeschnittene Probiotika könnten zu einem Weg zur Blasengesundheit für die Patientinnen werden.

WE

Govender Y et al.: The current evidence on the association between the urinary microbiome ... Front Cell Infect Microbiol 2019; 9: 133
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191304

HORMONFREIE VERHÜTUNG VON EURIMPHARM — IMMER EIN THEMA FÜR IHRE PATIENTIN



Kupfer-Intrauterinpressare:

- Multi-Safe® und Neo-Safe® = Bestseller in Deutschland
- Short- und Mini-Modelle für Nullipara mit geringen Uteruslängen
- Liegedauer zwischen 5 und 10 Jahren
- In jeder Apotheke erhältlich
- Rezeptieren Sie höchste Qualität mit Preisvorteil für Ihre Patientin

Holen Sie sich
Ihr kostenloses
Muster



Musteranforderung einmalig/Jahr: Code GD0919
Tel.: 08654-7707-301 / Fax 08654-7707-189
Gültig bis 31.10.2019

EURIM
PHARM



www.eurim-iud.de
info-iud@eurim.de



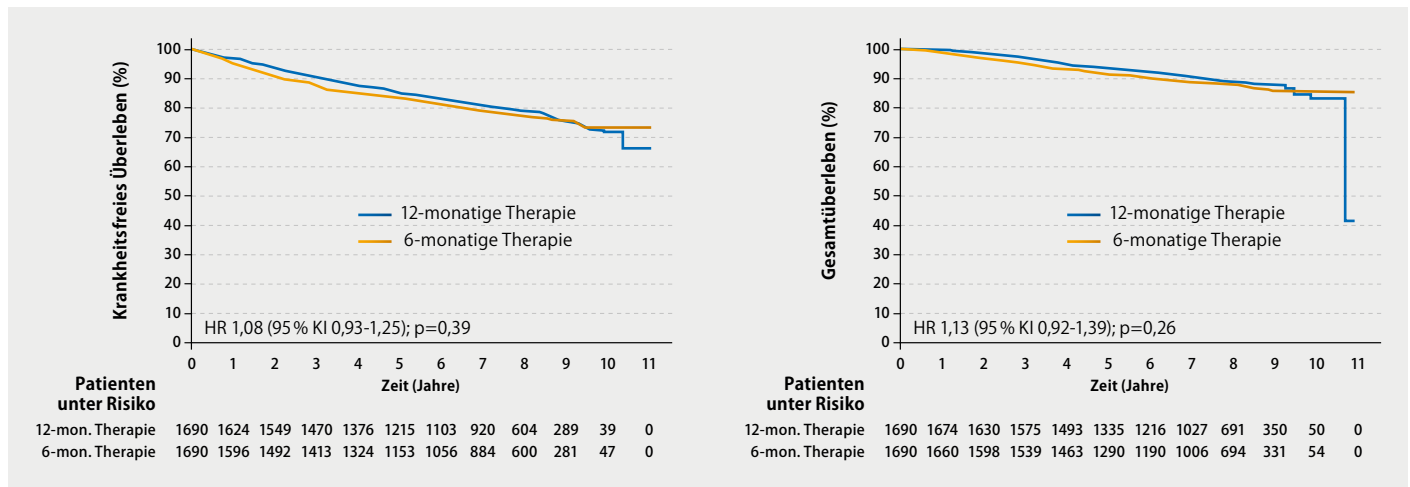


Abb. 1: Krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben und adjustierte Hazard Ratios über einen Behandlungszeitraum von sechs vs. zwölf Monate

Frühes Mammakarzinom

Braucht adjuvante Therapie zwölf Monate?

Trastuzumab wurde im Jahr 2000 in der EU für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs mit einer Überexpression an HER2 zugelassen. Seitdem wurden die Indikationen ausgeweitet und die Therapiemodalitäten verfeinert.

Trastuzumab wird heute zur adjuvanten Therapie meist alle drei Wochen infundiert für eine Dauer von zwölf Monaten. Die Verlängerung der Medikation auf zwei Jahre zeigte keinen signifikanten Nutzen. Eine Verkürzung wurde vereinzelt erprobt, hat aber keinen Eingang in die Empfehlungen gefunden. In der PHARE-Studie wurde die sechsmonatige Gabe mit dem Standard von zwölf Monaten verglichen. Dazu wurden an 156 französischen Zentren 3.384 Teilnehmerinnen randomisiert. Sie litten an frühem, HER2-positivem Brustkrebs. Trastuzumab wurde parallel zu oder nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie verabreicht.

Eine Interimsanalyse im Jahr 2013 hatte bereits dafür gesprochen, dass das kürzere Regime nicht gleichwertig mit dem längeren war. Nun wurde von den Autoren die endgültige Auswertung der Studie vorgelegt.

Bei einem medianen Follow-up von 7,5 Jahren wurden in der Prüfgruppe 359 Ereignisse mit Relevanz für das krankheitsfreie Überleben registriert; in der Vergleichsgruppe waren es 345. Die adjustierte Hazard Ratio zwischen beiden Gruppen betrug 1,08 und ergab keinen signifikanten Unterschied. Für Nichtunterlegenheit war eine Schwelle von $HR=1,15$ definiert worden; diese wurde also nicht erreicht oder übertroffen. Auch in verschiedenen Subgruppen zeichneten sich keine nennenswerten Unterschiede ab. Die Verträglichkeit entsprach dem in der Interimsanalyse festgestellten Niveau. Das galt auch für die kardiale Sicherheit, Gegenüber den Vorbefunden wurden nur drei zusätzliche Fälle einer Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 50% registriert.

Da der 95%-Vertrauensbereich die definierte Noninferiority-Grenze einschloss, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass man nicht sicher sein kann, dass die kürzere Medikation hinsichtlich der krankheitsfreien Überlebenszeit im Vergleich zur Standard-Dauer gleich gute Ergebnisse verspricht.

Die Autoren konzedieren, dass einige Definitionen in ihrer Studie kontrovers diskutiert werden könnten. Die Noninferiority-Schwelle wurde mit $HR=1,15$ ziemlich streng gesetzt. In einer anderen Studie hatte man einen Wert von 1,29 gewählt. Mit einer solchen Maßgabe hätte man in der PHARE-Studie Nichtunterlegenheit deklarieren können. Die Wahl dieses Parameters wird ein Streitpunkt bleiben, insbesondere in der Onkologie, wo es ums Überleben geht. Man kann fordern, dass eine neue Therapiemodalität nicht einen einzigen Todesfall mehr mit sich bringen darf; dann sind Noninferiority-Studien aber nicht machbar.

Die Autoren diskutieren noch andere statistische Probleme. Sie plädieren aber doch dafür, bei der zwölfmonatigen Medikation zu bleiben. In naher Zukunft könnten sich die Regime allerdings dramatisch verändern, wenn die Kombination Trastuzumab-Emtansin in den klinischen Alltag Einzug hält, prognostizieren die Autoren. Mit dieser Medikation wurden bei Frauen mit Karzinomresten, die schon ein Trastuzumab enthaltendes Regime erhalten hatten, vielversprechende Ergebnisse erzielt.

WE

Pivot X et al.: 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicenter, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 2591-98

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191299

FÜR IHRE PATIENTINNEN MIT HR+, HER2-, NODAL-NEGATIVEM, INVASIVEM BRUSTKREBS
IM FRÜHSTADIUM

Es war noch nie so eindeutig

Vorhersage des wahrscheinlichen
Chemotherapienutzens¹⁻⁵

Wird in
den GKV-
Leistungskatalog
aufgenommen*



JA
CHEMOTHERAPIE

NEIN
CHEMOTHERAPIE

Referenzen:

1. Sparano et al. *N Engl J Med.* 2015.
2. Sparano et al. *N Engl J Med.* 2018.
3. Sparano et al. ASCO 2018.
4. Paik et al. *J Clin Oncol.* 2006.
5. Geyer et al. *npj Breast Cancer.* 2018.

* Bundesanzeiger vom 22. August 2019;
früher Brustkrebs mit ER+, HER2-, NO
Mit der Erstellung einer Abrechnungsziffer im Einheitlichen
Bewertungsmaßstab wird bis Anfang des Jahres 2020 gerechnet

HER2-=Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2-negativ;
HR+=Hormonrezeptor-positiv; TAILORx=Tailored Assigning
Individualized Options for Treatment (Rx).

Genomic Health, Oncotype DX Breast Recurrence Score,
Oncotype DX, Oncotype IQ, Genomic Intelligence Platform
und Making cancer care smarter sind Warenzeichen oder
eingetragene Warenzeichen von Genomic Health, Inc.
© 2019 Genomic Health, Inc., Alle Rechte vorbehalten.
GH111519_0819_DE_D

oncotypeDX[®]
Breast Recurrence Score

Making cancer care smarter.™

oncotypeIQ
Genomic Intelligence Platform

Genomic Health[®]
LIFE. CHANGING.

Mammakarzinom

Hohe Fibrinogenwerte vergrößern Krebsrisiko

Chronische Entzündungsprozesse scheinen bei der Karzinogenese eine wichtige Rolle zu spielen – welche genau, ist im Einzelnen allerdings noch wenig erforscht. Eine Arbeitsgruppe aus Boston untersuchte, welche Entzündungsmarker das Brustkrebsrisiko beeinflussen.

Aus der Women's Health Study gingen die Daten von rund 27.000 Frauen hervor, bei denen zu Studienbeginn vier entzündungsrelevante Laborparameter bestimmt wurden: hs-CRP (hochempfindliches C-reaktives Protein), Fibrinogen, N-glykosylierte Akute-Phase-Proteine (GlycA) und das lösliche interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (sICAM-1). Zum Zeitpunkt der Rekrutierung waren die Teilnehmerinnen frei von Krebs- oder kardiovaskulären Erkrankungen.

Während der Nachbeobachtungszeit von im Schnitt 19 Jahren wurden 1.497 invasive Mammakarzinome dokumentiert. Eine Assoziation des Krebsrisikos mit den zu Beginn gemessenen Serumwerten zeigte sich bei Fibrinogen und bei sICAM-1. Sekundäranalysen der unterschiedlichen Mammakarzinom-Subtypen wiesen darauf hin, dass hohe Fibrinogenwerte insbesondere die Inzidenz von ER- und PR-positiven Tumoren steigerte, während das Risiko für metastasierende und tödliche Karzinome kaum beeinflusst wurde. Die inverse Assoziation zwischen dem sICAM-1-Spiegel und dem Erkrankungsrisiko betraf dagegen alle Subtypen gleichermaßen.

Offensichtlich wird das Brustkrebsrisiko nicht durch eine globale Entzündungsneigung bestimmt, sondern vielmehr durch einzelne inflammatorische Prozesse. Genauere Kenntnisse über die kausalen Zusammenhänge könnten helfen, spezifische antientzündliche Therapien zur Reduktion des Krebsrisikos zu entwickeln. **CW**

Tobias DK et al.: Markers of inflammation ... Am J Epidemiol 2018; 187: 705-16
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191123

KASUISTIK

Ungewöhnliche Spätmetastasierung

Dass bei einem Mammakarzinom auch noch viele Jahre nach Abschluss der primären Therapie Fernmetastasen auftreten können, ist nichts Ungewöhnliches. Doch eine Metastase in der Harnblase ist schon eine Rarität.

Bei einer 57-jährigen Frau wurde 2013 ein HR pos und HER2 neg Mammakarzinom im Stadium T1cN1M0 diagnostiziert. Nach einer Operation, folgender adjuvanter Radiochemotherapie und zweijähriger adjuvanter Hormontherapie mit Letrozol wurden Lymphknotenmetastasen im Becken und der Leiste nachgewiesen. Die Patientin erhielt jetzt den CDK4/6-Inhibitor Palbociclip, und die adjuvante Hormontherapie wurde mit Fulvestrant fortgeführt.

Am Ende des ersten Zyklus ergab eine histologische Untersuchung des mittels transurethraler Resektion gewonnenen Materials eine Metastase des bekannten Mammakarzinoms mit Invasion in die Blasenmuskulatur. Bei Fortführung der kombinierten Therapie mit Palbociclip und Fulvestrant ist bisher kein Rezidiv der Harnblasenmetastase aufgetreten. **PS**

Franco De Rose A et al.: Late urinary bladder metastasis ... AIUA DOI: 10.4081/aiua.2019.1.60
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191133

Mammakarzinom

Checkpoint-Inhibition verlängert Überleben

Auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden vielversprechende Daten zur Krebsimmuntherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) sowie nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) präsentiert. Die Kombination des glykomodifizierten anti-CD20-Antikörper mit einem BCL2-Hemmer lassen auf wirksame Therapieoptionen bei Patienten mit CLL hoffen.

Auch Daten der zweiten Interimsanalyse der randomisierten Phase-III-Studie IMPassion130 bestätigten einen klinisch relevanten Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) bei mTNBC-Patienten mit positiver PD-L1 Expression unter Kombination von Atezolizumab mit Chemotherapie. Unter Hinzunahme von Atezolizumab zur Chemotherapie (nab-Paclitaxel) in der Erstlinientherapie bei PD-L1-IC-positiven mTNBC-Patientinnen konnte das OS um sieben Monate verlängert werden im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Dies entspricht einer klinisch relevanten Reduktion des Sterberisikos um 29%. Die EU-Zulassung der Kombination von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel für das mTNBC wird für Herbst 2019 erwartet.

Für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC wurde der PD-L1-Inhibitor bereits im März 2019 in der EU zugelassen.

Bei der Therapie von CLL erreichte die Kombination des glykomodifizierten anti-CD20-Antikörpers Obinutuzumab mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax in der Erstlinientherapie im Vergleich zu einer Kombination von Obinutuzumab mit Chlorambucil sowohl beim Gesamtansprechen (OR) als auch beim kompletten Ansprechen (CR) bessere Werte (OR: 85 vs. 71 %; $p < 0,001$, CR: 50 vs. 23 %). **GH**

FACHPRESSKONFERENZ „Aktuelles vom amerikanischen Krebskongress 2019“, Düsseldorf, 12.6.2019, Veranstalter: Roche; Atezolizumab: Tecentriq®; Obinutuzumab: Gazyvaro®; BCL2-Hemmer: Venclyxto®
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191042

Vulvakarzinom

Sonographie spürt inguinale Rezidive früher auf

Lokoregionäre Rezidive nach einem Plattenepithelkarzinom der Vulva sind häufig fatal. Eine engmaschige Ultraschallkontrolle kann die frühe Detektion – und damit potenziell auch die Prognose der Patientinnen – verbessern.

An der Radboud Universität im niederländischen Nijmegen wurden in den Jahren 2006 bis 2014 insgesamt 76 Patientinnen mit einem unifokalen Plattenepithelkarzinom der Vulva (< 4 cm) registriert, bei denen die uni- oder bilaterale Sentinel-Lymphknotenbiopsie ohne Befund blieb. Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten während der ersten zwei Jahre in dreimonatigem Abstand und umfassten neben der klinischen Untersuchung mit Palpation der Leisten auch eine Sonographie. Danach verlängerte sich das Intervall auf halbjährliche Untersuchungen ohne Routine-Ultraschall.

Von 348 Nachsorge-Sonographien ergaben 29 (8%) einen suspekten Befund. Die darauffolgende Feinnadelbiopsie offenbarte bei zwei Frauen ein isoliertes inguinale Rezidiv, von denen eines nicht tastbar war. Beide Fälle traten innerhalb von acht Monaten nach der Sentinel-Biopsie auf. Die betroffenen Patientinnen unterzogen sich einer bilateralen inguinofemoralen Lymphonodektomie mit adjuvanter Radiotherapie und überlebten das Follow-up von 120 bzw. 39 Monaten ohne Hinweise auf ein erneutes Rezidiv.

Obwohl der positive prädiktive Wert der Sonographie mit 6,8% recht gering war (der negative betrug dagegen 100%), halten die Autoren den Einsatz in der Nachsorge des nodalnegativen Vulvakarzinoms für gerechtfertigt. Denn: Für die einzelne Patientin bietet sie die frühestmögliche Detektion inguinaler Metastasen und damit die beste Überlebenschance.

Die Zusatzkosten für die Diagnose eines asymptomatischen, nicht palpablen Rezidivs durch die vierteljährliche Routine-Ultraschalluntersuchung und nachfolgende Feinnadelbiopsie berechneten sie auf insgesamt rund 35.000 Euro oder 468 Euro pro Patientin. „Erkauft“ wurde im beschriebenen Fall damit aber ein krankheitsfreies Überleben von mindestens zehn Jahren.

Um die Kosteneffizienz zu verbessern und die unnötige Belastung der Patientinnen durch die hohe Falsch-Positiv-Rate zu verringern, sollte nach Ansicht der Autoren allerdings genauer definiert werden, durch welche Ultraschall-Kriterien – wie beispielsweise die Kortexdicke – inguinale Lymphknotenmetastasen am sichersten zu identifizieren sind. Auch ein personalisiertes, risikobasiertes Screening-Schema, das zum Beispiel den BMI berücksichtigt, könnte die Kosten senken.

CW

Pouwer AW et al.: The efficacy of ultrasound in the follow up after a negative sentinel lymph node in women with vulvar cancer: a prospective single-centre study. BJOG 2018; 125: 1461-8

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191121

Equinovo® – mein Begleiter zur Antihormontherapie



Mit Equinovo® die Verträglichkeit der AHT verbessern¹

Sinekrin® für die natürlichen Wechseljahre:

100 %
frei auch
von Phyto-
hormonen



¹ Beuth J., Gynäkologische Onkologie Brustkrebs – Komplementärmedizinische Behandlung, Thieme Praxis Report 2016, 6, 8(6):1-12

Equinovo® – Immun- und Zellschutz für eine gesunde Schleimhaut- und Stoffwechselfunktion. Equinovo® ist eine Spezialkombination mit Selen, Biotin, pflanzlichen Enzymen und proteinhaltigem Linsenextrakt. Das Produkt ist nicht zur Behandlung, Heilung und Vorbeugung von Krankheiten bestimmt, es dient allein dem Ausgleich eines erhöhten Bedarfs an Spurenelementen und Mikronährstoffen und soll damit die Erhaltung der Gesundheit und des Wohlbefindens unterstützen.

Sinekrin® Wechseljahre: 100% hormonfreie Spezialkombination mit pflanzlichen Enzymen, Selen, Vitamin D3 und proteinhaltigem Linsenextrakt. Plus Biotin für die Aufrechterhaltung einer gesunden Schleimhautbarriere. Sinekrin® dient zur Nahrungsergänzung für gesunde Frauen während der Wechseljahre. Nahrungsergänzungsmittel stellen keinen Ersatz für eine abwechslungsreiche und ausgewogene Ernährung und eine gesunde Lebensweise dar. Sinekrin® ist kein Ersatz für eine sonstige ärztliche Medikation oder Therapie.

Vertrieb: Kyberg Pharma Vertriebs-GmbH, Kelttenring 8, 82041 Oberhaching



Brustkrebs

Erleichtert Akupunktur die Behandlung?

Aromataseinhibitoren (AI), Eckpfeiler der Brustkrebstherapie, verursachen bei der Hälfte der Frauen unter dieser Hormontherapie aus noch unbekannten Gründen Arthritis-ähnliche Gelenksteifigkeit und Schmerzen, welche oft zum vorzeitigen Abbruch der Therapie führen. Eine vom National Institute of Health finanzierte randomisierte klinische Studie untersuchte nun die Wirksamkeit von Akupunktur bei der Behandlung von chronischen Muskel-Skelett-Schmerzen bei Frauen unter dieser Therapie.

In die Studie, initiiert an elf akademischen Zentren oder klinischen Standorten des Clinical trials Networks des National Cancer Institute, wurden 226 sich unter Hormontherapie befindende postmenopausale Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium eingeschlossen.

In einer Post-hoc-Analyse der Studie zeigte sich bei 58% der Frauen, die eine echte Akupunktur erhielten, nach sechs Wochen eine Verringerung der Schmerzen um mindestens zwei Punkte bei einer Skala von null bis zehn Punkten, verglichen mit 33,3% in der Scheinakupunkturgruppe und 31,4% in der Wartelistenkontrollgruppe. Auch bei vorab festgelegten sekundären Ergebnissen, wie z.B. bei durchschnittlichen Schmerzen, Schmerzschwere und Steifheit, waren nach sechs Wochen echter Akupunktur Verbesserungen zu verzeichnen. **GH**

Abbasi J: Can acupuncture keep women on their breast cancer drugs? JAMA 2018; 320(8): 744-6
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191138

Ovarielle Keimzelltumoren

Hohe Geburtenrate nach BEP

Die Einführung des Bleomycin/Etoposid/Cisplatin-(BEP) Regimes hat nicht nur die Prognose von jungen Patientinnen mit einem malignen ovariellen Keimzelltumor (MOGCT) erheblich verbessert. Auch die Fertilität bleibt weitgehend erhalten.

Japanische Wissenschaftler nutzten eine gemeinsame Tumordatenbank von 14 Kliniken ihres Landes, um die Schwangerschafts- und Geburtenraten von Frauen nach einer fertilitätserhaltenden MOGCT-Therapie zu evaluieren. Sie fanden 105 überlebende Patientinnen unter 40 Jahren wobei das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose etwa 22 Jahre, die Nachbeobachtungszeit im Mittel 10,4 Jahre betrug. Die meisten Frauen hatten sich einer unilateralen Ovariectomie und einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen. Dabei wurden 42 von 45 Frauen schwanger und 40 gebaren mindestens ein gesundes Kind.

Acht der Mütter hatten ein MOGCT im FIGO-Stadium II oder III gehabt und zwei bereits ein Rezidiv erlitten, das aber ebenfalls fertilitätserhaltend behandelt werden konnte. Insgesamt kam es zu 65 Schwangerschaften und 56 Lebendgeburten. Fünf Frauen unterzogen sich einer medikamentösen Fertilitätsbehandlung, zwei einer IVF. Die hohe Erfolgsrate rechtfertigt somit eine fertilitätserhaltende Therapie auch bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium oder Rezidiv. **CW**

Tamauchi S et al. Reproductive outcomes of 105 malignant ovarian germ cell tumor survivors ... Am J Obstet Gynecol 2018; 219: 385.e1-7
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191122

Brustkrebs: Chemo oder nicht?

Biomarker-Test wird erstattungsfähig

Nach einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird ein Biomarker-Test für Brustkrebs-Patientinnen erstattungsfähig. Den Test können alle Patientinnen mit primärem HR-positivem, HER2/neu-negativem und nodal-negativem Mammakarzinom im Frühstadium in Anspruch nehmen, bei denen eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie aufgrund der klinischen und pathologischen Parameter nicht möglich ist.

Der Entscheid bezieht sich auf den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test, der als einziger Biomarker-Test für eine sichere Aussage über den zu erwartenden Nutzen einer Chemotherapie und über das Rückfallrisiko validiert ist. „Dieser Test sollte routinemäßig bei allen in Frage kommenden Patientinnen angewendet werden“, betonte auch Prof. Ulrike Nitz, Mönchengladbach, auf einer Veranstaltung von Genomic Health im Rahmen der 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS).

Patientinnen, die im Test einen niedrigen Risikoscore (RS ≤ 25) erreichen, bedürfen keiner Chemotherapie, selbst wenn sie ein hohes klinisches Risiko aufzuweisen haben. Einen potenziellen Nutzen hat die Chemotherapie dagegen bei Patientinnen

mit einem Risikoscore zwischen 16 und 25, und gleichzeitig hohem klinischen Risiko sowie betroffene Frauen im Alter zwischen 41 und 50 Jahren – diese Frauen stellen allerdings nur 14% der Gesamtpopulation, so dass der Mehrheit der Frauen auf eine Chemotherapie verzichten kann.

Somit bleiben vielen Patientinnen die oft schwer- und langwierigen Nebenwirkungen einer Chemotherapie erspart. Auch aus gesundheitsökonomischer Sicht können so Kosten eingespart werden, ergänzte Prof. Michael Lux, Paderborn. **OH**

SYMPOSIUM „Der Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test: Prädiktion in der Therapieentscheidung“, im Rahmen des DGS-Kongresses 2019, Berlin, 28.6.2019, Veranstalter: Genomic Health Biomarker-Test: Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191015

PRAXIS-TIPP

Merkmale eines hochaggressiven Tumortyps

Die „üblichen“ Adenokarzinome der Zervix stehen in Zusammenhang mit persistierenden Hochrisiko-HPV-Infektionen. In letzter Zeit fanden aber Zervixkarzinom-Varianten vermehrte Aufmerksamkeit, bei denen diese Korrelation nicht nachzuweisen ist. Manche haben eine besonders schlechte Prognose.

Eine japanische Arbeitsgruppe definierte jetzt die Charakteristika des gastric-type mucinous carcinoma (GAS) der Zervix anhand einer Multicenterstudie. Bei 95 von 328 endozervikalen Adenokarzinomen handelte es sich um ein GAS.

Typisch für diese Tumormorphologie waren eine massige Erscheinung, tiefe Invasion in das Stroma der Zervix, Eindringen in Lymphgefäße und Parametrium, Metastasen in den Ovarien, eine positive Zytologie von Aszites, Metastasen in Beckenlymphknoten und ein fortgeschrittenes histologisches Stadium. Bei

der histologischen Differenzierung zeigte sich kein deutlicher Unterschied zum gewöhnlichen Adenokarzinom. Die krankheitsfreie Überlebenszeit und die Lebensspanne quoad vitam waren bei GAS besonders ungünstig. Die Diagnose kann mit Immunhistochemie abgesichert werden. Späte Diagnosen sowie Resistenz gegen Chemotherapie und Bestrahlung könnten Gründe für eine schlechte Prognose darstellen. **WE**

Nishio S et al.: Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix ... Gynecol Oncol 2019; 153: 13-19

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191109

Triple-negatives Mammakarzinom

Bahn frei für Checkpoint-Inhibitoren

Die Immunonkologie hat die Therapielandschaft in der Onkologie grundlegend verändert. Für das schwer zu behandelnde triple-negative Mammakarzinom (TNBC) ist die Immuntherapie mit Pembrolizumab in Prüfung – mit ersten vielversprechenden Ergebnissen.

Vor einigen Monaten erteilte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA die erste Zulassung für einen PD-L1-Inhibitor (Atezolizumab) in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des TNBC. Die Immuntherapie zeigt allerdings keine Aktivität bei PD-L1-Immunzell-negativen Tumoren. Umso vielversprechender sind aktuelle Daten der Studie KEYNOTE-086 zum PD-L1-Inhibitor Pembrolizumab, die Prof. Peter Fasching, Erlangen, auf einer Veranstaltung von MSD präsentierte.

Die KEYNOTE-086-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Monotherapie in zwei unterschiedlichen Kohorten, eine davon mit 170 vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem TNBC (Kohorte A).

Insgesamt 7,6% dieser Patientinnen erreichten ein Tumoransprechen, wobei 9,5% derjenigen mit PD-L1-positivem und 4,7% derjenigen mit PD-L1-negativem Tumorstatus auf die Therapie ansprachen. Die Überlebensrate über neun Monate lag bei rund 50% unabhängig vom PD-L1-Tumorstatus.

In der Kohorte B erhielten 84 Patientinnen mit positivem PD-L1-Tumorstatus (tumor PD-L1 combined positive score, CPS $\geq$ 1) Pembrolizumab in Erstlinie. Mit 23,1% fiel die Gesamtansprechrate in diesem Szenario noch einmal höher aus als in späteren Therapielinien. **OH**

SYMPOSIUM „Neue Entwicklungen in der Behandlung des Mammakarzinoms“, Berlin, 28.6.2019, Veranstalter: MSD

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191135

Gefährliches Kinderbett

29-07-2019: Das Bett ist der häufigste Grund für eine nicht-tödliche Kopfverletzung bei Säuglingen, wie eine aktuelle Studie aus den Vereinigten Staaten zeigt. Bei den bis zu Vierjährigen waren Bett, unebener Boden und Treppen als Unfallursache gleich häufig. Bei Jugendlichen stellten dagegen Kontaktsportarten das größte Risiko für Kopfverletzungen dar.

Depression via Facebook

18-07-2019: Nach Untersuchungen der Universität Bochum mit 800 Personen führt die Konfrontation mit den überwiegend sehr positiven Posts auf Facebook oder anderen sozialen Internetplattformen zu einer Schwächung des eigenen Selbstwertgefühls. Bei Personen, welchen der soziale Vergleich besonders wichtig war, stellte man eine Korrelation zwischen der passiven Facebook-Nutzung und dem Auftreten depressiver Symptome fest.

Darmkrebspatienten seit Jahren immer jünger

17-07-2019: Der Anteil der unter 50-Jährigen an allen Patienten mit Darmkrebs ist in den USA von 10% im Jahr 2004 auf 12,2% im Jahr 2015 angestiegen. Dabei waren die jüngeren Patienten mit 51,6% überproportional häufig an einem fortgeschrittenen Karzinom erkrankt. Das stellt die Altersbegrenzung der aktuellen Screeningempfehlungen infrage.

Bei Arthrose auch an die Gefäße denken

16-07-2019: Eine schwedische Registerstudie zu Todesursachen von Arthrose-Patienten fand überzufällig häufig kardiovaskuläre Todesursachen bei Personen mit Knie- und Hüftarthrose, vor allem bedingt durch chronische ischämische Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz. Alle anderen Todesursachen waren vergleichbar häufig wie in der Allgemeinbevölkerung.

Beten bei Kniearthrose

05-07-2019: Das Hinknien ist bei Kniearthrose eine schmerzhaft Angelegenheit. Muslime, die ihre Gebete wegen einer diagnostizierten Kniearthrose auf einem Stuhl sitzend verrichten, haben eine bessere Lebensqualität als diejenigen, die dies nicht tun, wie eine saudi-arabische Studie zeigt.

Einbildung oder Realität?

Dem „Juli-Effekt“ auf der Spur

Zu Beginn des akademischen Jahres herrscht an den meisten Kliniken ein reger Personalwechsel: Bereits eingelerntes ärztliches Personal steigt in höhere Positionen auf, neue und unerfahrenere Studenten und Auszubildende rücken nach. Geht diese Umbruchszeit mit einem verringerten Operationserfolg und einem erhöhten Komplikationsrisiko einher, ist vom so genannten „Juli-Effekt“ die Rede. Inwieweit die Gynäkologie von diesem Phänomen betroffen ist, zeigt eine aktuelle Studie aus den USA.

Ob es bei Durchführung gynäkologischer Eingriffe saisonale Unterschiede hinsichtlich des perioperativen Komplikationsrisikos gibt, untersuchten Experten in einer retrospektiven Studie anhand von 6311 Hysterektomien, die in dem US-Bundesstaat Maryland zwischen 2012 und 2015 an 20 akademischen Einrichtungen durchgeführt worden waren.

Dazu wurden die zu Beginn des akademischen Jahres erhobenen Patientendaten (Juli bis September) mit den Daten des restlichen Jahres verglichen.

Die Studie lieferte keine Hinweise auf das Vorliegen eines „Juli-Effekts“ in akademischen Kliniken. Im Vergleich zu Patientinnen, die zwischen September und Juli einer Hysterektomie unterzogen wurden, trugen die in den Sommermonaten behandelten Patientinnen kein erhöhtes Risiko für die häufigsten Komplikationen einer Hysterektomie, darunter Bluttransfusionen, Darmverschluss, Blutungen, akute Niereninsuffizienz und Wundinfektionen (OR 0,87; 95% KI 0,75 - 1,01) davon.

Darüber hinaus wurden keine saisonalen Unterschiede hinsichtlich der Dauer des Klinikaufenthalts sowie der Rehospitalisierungsrate festgestellt. Das galt auch unter statistischer Berücksichtigung operationstechnischer Variablen, patientenbezogener Faktoren, benigner vs. maligner Indikationen sowie der Auslastung des Operators.

Ob es das Phänomen des „Juli-Effekt“ in anderen medizinischen Fachbereichen tatsächlich gibt, ist umstritten und die bisherige Datenlage sehr heterogen. Die Autoren argumentieren, dass die Unerfahrenheit des neuen ärztlichen Personals in vielen Fällen durch einen überdurchschnittlich hohen Grad an Motivation und Leistungsbereitschaft nivelliert wird. Möglicherweise tragen auch im Voraus angebotene Crash-Kurse zu einer verbesserten Vorbereitung der medizinischen Neulinge bei.

Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um einem möglichen „Juli-Effekt“ bei Hysterektomien auf den Grund zu gehen. Kliniken sollten jedoch weiterhin für eine gute chirurgische Qualifizierung des neuen Fachpersonals sorgen, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. **RG**

Varma S et al.: Is there evidence of a July effect among patients undergoing hysterectomy surgery? Am J Obstet Gynecol 2018; 219(2): 176.e1-176
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191142

Ogivri® 150 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Wirkst.: Trastuzumab. Zusammens.: Durchstechflasche enth. 150 mg Trastuzumab, einen humanisierten monoklonalen IgG1 Antikörper, hergestellt aus Suspensionskultur v. Säugertierzellen (Ovarialzellen d. Chinesischen Hamsters) u. gereinigt durch Affinitäts- u. Ionenaustauschchromatographie, die spezifische virale Inaktivierungs- u. Entfernungprozesse beinhalten. Die rekonstituierte Lösung mit Ogivri® enth. 21 mg/ml Trastuzumab. **Sonst. Bestandt. m. bekannt. Wirk.:** 115,2 mg Sorbitol (E420). **Sonst. Bestandt.:** L-Histidinhydrochlorid, L-Histidin, Macrogol 3350; Salzsäure / Natriumhydroxid zur pH-Einstell. **Anw.:** **Metastasierter Brustkrebs:** Behandlung v. erw. Pat. mit HER2 positivem metastasiertem Brustkrebs (MBC): Anw. als Monotherapie z. Behandl. v. Pat., die mind. 2 Chemotherapieregime gg. metastasierte Erkrank. erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mind. ein Anthrazyklin u. ein Taxan enthalten haben, außer diese Behandlung ist für d. Pat. nicht geeignet. Bei Pat. m. positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandl. erfolglos gewesen sein, außer diese Behandlung ist für die Pat. nicht geeignet. In Komb. m. Paclitaxel zur Behandl. v. Pat., die noch keine Chemotherapie gg. ihre metastasierte Erkrank. erhalten haben u. für die Anthrazyklin ungeeignet ist. In Komb. m. Docetaxel zur Behandl. v. Pat., die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrank. erhalten haben. In Komb. m. einem Aromatasehemmer zur Behandl. v. postmenopausalen Pat. m. Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht m. Trastuzumab behandelt wurden. **Brustkrebs im Frühstadium:** Behandl. v. erw. Pat. m. HER2 positivem Brustkrebs i. Frühstadium: Nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant od. adjuvant) u. Strahlentherapie. Nach adjuvanter Chemotherapie m. Doxorubicin u. Cyclophosphamid, in Kombination m. Paclitaxel od. Docetaxel. In Komb. m. adjuvanter Chemotherapie m. Docetaxel u. Carboplatin. In Komb. m. neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt v. adjuvanter Therapie m. Ogivri®, b. lokal fortgeschrittenem (einschließl. entzündl.) Brustkrebs od. Tumoren > 2 cm Durchmesser. Ogivri® ist nur b. Pat. m. metastasiertem Brustkrebs od. Brustkrebs i. Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2 Überexpression od. e. HER2 Genamplifikation aufweisen, die durch genaue u. validierte Untersuchung ermittelt wurde. **Metastasiertes Magenkarzinom:** In Komb. m. Capecitabin od. 5-Fluorouracil u. Cisplatin zur Behandl. v. erw. Pat. m. HER2 positivem metastasiertem Adenokarzinom d. Magens od. des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gg. ihre metastasierte Erkrank. erhalten haben. Ogivri® ist nur b. Pat. m. metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumore e. HER2 Überexpression, definiert durch ein IHC2+ u. ein bestätigendes SISH od. FISH Ergebnis, od. durch e. IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue u. validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff, Mausproteine od. e. d. sonst. Bestandt.. Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen d. fortgeschr. Krebserkrank. verursacht wird od. die eine unterstütz. Sauerstofftherapie benötigt. **Nebenw.:** **Sehr häufig:** Infektion, Nasopharyngitis; febrile Neutropenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt/Leukopenie, Thrombozytopenie; Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust, Anorexie; Schlaflosigkeit; Tremor, Schwindelgef., Kopfschm., Parästhesie, Geschmacksstör.; Konjunktivitis, verstärkte Tränensekr.; Blutdruck erniedrigt/erhöht, Herzschläge unregelm., Palpitationen, Herzflattern, Auswurf fraktion vermind.; Hitzewallung; Giesen, Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhoe; Diarrhö, Erbrechen, Übelk., geschwoll. Lippen, Abdominalschm., Dyspepsie, Obstipation, Stomatitis; Erythem, Ausschlag, geschwollenes Gesicht, Haarausfall, Nagelveränd., palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndr.; Arthralgie, Muskelspannung, Myalgie; Asthenie, Schmerzen i. Brustkorb, Schüttelfr., Abgeschlagenh., grippe-ähnliche Sympt., Infusionsbed. Reaktion, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentz., periph. Ödem. **Häufig:** Neutropenische Sepsis, Zystitis, Herpes zoster, Influenza, Sinusitis, Hautinfekt., Rhinitis, Infekt. d. oberen Atemw., Harnwegsinfekt., Erysipel, Cellulitis, Pharyngitis; Überempfindlichk.; Angst, Depress., Denkstör.; periphere Neuropathie, erhöhter Muskel-tonus, Somnolenz, Ataxie; trock. Auge; Herzinsuffizienz (kongestiv), supraventrik. Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie; Hypotonie, Vasodilatation; Pneumonie, Asthma, Lungenerkrank., Pleuraerguss; Hämorrhoiden, Mundtrockenh.; Hepatozelluläre Verletzung, Hepatitis, Druckschm. d. Leber; Akne, trock. Haut; Ekchymose, Hyperhidrose, makulopapulöser Ausschl., Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis; Arthritis, Rückenschm., Knochenschm., Muskelspasmen, Nackenschm., Schm. i. d. Extremitäten; Nierenerkrank.; Brustentz./Mastitis; Unwohlsein, Ödeme; Prellung. **Gelegentlich:** Sepsis; Taubh.; Perikarderguss; Urtikaria. **Selten:** Parese; Pneumonitis; Ikterus. **Nicht bekannt:** Progression d. malignen Tumorerkrank., Progression d. Tumorerkrank.; Hypoprothrombinämie, Immunthrombozytopenie; anaphylakt. Reaktion, anaphylakt. Schock; Hyperkaliämie; Hirnödeme; Papillenoedem, Netzhautblutung; kardiogener Schock, Perikarditis, Bradykardie, Galopprrhythmus vorhanden; Lungenfibrose, respiratorische Insuffizienz, Atemnot, Lungeninfiltration, akutes Lungenödem, akutes resp. Distress-Syndr., Bronchospasmus, Hypoxie, Sauerstoffsätt. erniedr., Kehlkopfödem, Orthopnoe, Lungenödem, Interst. Lungenerkrank.; Leberversagen; Angioödem; membranöse Glomerulonephritis, Glomerulonephropathie, Nierenversagen; Oligohydramnie, Nierenhypoplasie, Lungenhypoplasie. **Ausgewählt. Nebenw.:** Mit tödl. Ausgang werden in Verbindung gebracht: kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II IV), schwere anaphyl. Reaktionen während d. 1. od. 2. Infusion, schwere pulmonale Nebenw.; Hämatoxizität: Risiko e. Neutropenie kann leicht erhöht sein, wenn Trastuzumab mit Docetaxel nach e. Anthrazyklintherapie verab. wird. **Weitere Hinweise siehe Fachinformation.** **Warnhinweis:** Enthält Sorbitol. **Verschreibungspflichtig. Stand: 12.2018**

Mylan S.A.S., 117 Allée des Parcs, 69800 Saint-Priest, Frankreich. Kontaktadresse in Deutschland: **Mylan Healthcare GmbH**, Freundallee 9A, 30173 Hannover. © 2019

Rationale Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms

Chemisch ähnlich – klinisch gleich:
das neue Trastuzumab-Biosimilar

Biosimilars haben in die rationale – also kosteneffektive – Therapie zahlreicher Erkrankungen Einzug gehalten, auch in der Onkologie. Aber was genau macht ein Biosimilar im Vergleich zum Biologikum aus? Wie wird ein Biosimilar zugelassen und wie wirkt es? Am Beispiel des neuen Trastuzumab-Biosimilars Ogivri® in der Indikation „HER2-positives Mamma- und Magenkarzinom“ erläutert der folgende Artikel alle wichtigen Details dazu.

Acetylsalicylsäure hat als konventioneller chemischer Wirkstoff eine Molekülmasse von 50 Dalton (Da). Ein monoklonaler Antikörper hingegen kann aus 1.300 Aminosäuren bestehen und 150.000 Da Molekülmasse aufweisen. Daraus lässt sich leicht ableiten, dass ein konventioneller chemischer Wirkstoff leicht „nachzubauen“ ist, so wie es bei Generika seit vielen Jahrzehnten der Fall ist. Biosimilars, Nachfolgepräparate der Originatoren-Biologika, sind aufgrund des komplexen Produktionsprozesses aber nicht 1:1 „kopierbar“: Die Herstellung von Biologika und Biosimilars ist ein vielstufiger biologischer Prozess, der immer einer gewissen Mikroheterogenität (Mikrovariabilität) unterliegt. Interessant dabei ist, dass es auch bei der Produktion eines Biologikums eines Herstellers zu Unterschieden zwischen den Chargen kommt (Batch-to-batch-Variabilität).

Ähnlich, aber nicht identisch

Biosimilars sind deshalb dem Originator-Biologikum chemisch ähnlich, aber nicht identisch. Aber welche Auswirkungen hat das auf die klinische Wirksamkeit und Sicherheit? Diese Frage wird stets in einem aufwändigen Zulassungsprozess der Biosimilars untersucht. Dabei nehmen Biosimilars den umgekehrten Weg des Referenzwirkstoffs: Im Vordergrund steht bei ihnen die Analytik und die exakte biochemische Charakterisierung (z.B. Aminosäuresequenz, Proteinfaltung, biologische Aktivität). Klinische Studien, die beim Referenzarzneimittel den Schwerpunkt der Entwicklung darstellen, erfolgen beim Biosimilar in geringerem Umfang. Dabei muss das Biosimilar die Ähnlichkeit und Gleichwertigkeit zum Referenzarzneimittel in

Bezug auf alle klinischen Parameter wie Wirksamkeit, Sicherheitsprofil und Immunogenität unter Beweis stellen. Dieser Nachweis erfolgt in einer Indikation, wobei die klinischen Daten dann auf alle Indikationen des Referenzarzneimittels nach wissenschaftlich etablierten Prinzipien extrapoliert werden. Dies bezieht sich auch auf Kombinationstherapien, z.B. mit Pertuzumab.⁴

Klinische Studien zum Trastuzumab-Biosimilar erfolgreich

In zwei klinischen Studien wurde das Trastuzumab-Biosimilar MYL-14010 (Ogivri®) evaluiert. In der pharmakokinetischen Phase-I-Bioäquivalenzstudie wurde Ogivri® randomisiert mit den Originator-Trastuzumabs aus den USA und der EU bei 132 gesunden männlichen Probanden verglichen.¹ Das Ergebnis: MYL-14010 bewies sich als gut verträglich und zeigte eine Pharmakokinetik und ein Sicherheitsprofil, das mit dem US- und EU-Trastuzumab vergleichbar war.

In der Phase-III-Äquivalenzstudie HERITAGE wurde das Biosimilar randomisiert bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom untersucht.² 230 Patientinnen erhielten MYL-14010 und 228 den Wirkstoff des Originators (jeweils zusammen mit einem Taxan). Die objektive Ansprechrates lag nach 24 Wochen mit Ogivri® bei 69,6 % und mit dem Originator-Trastuzumab bei 64,0 % (95 % KI 57,81 %–70,26 %). Der Unterschied lag somit innerhalb der zuvor festgelegten Äquivalenzgrenze. In Woche 48 zeigten sich auch in allen anderen untersuchten klinischen sekundären Endpunkten keine signifikanten Unterschiede (Zeit bis zur Progression, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben).

Biocon: Biosimilar-Expertise

Das Trastuzumab-Biosimilar Ogivri® wird von Biocon in Indien produziert. Biocon ist u.a. auf die Herstellung von Biosimilars spezialisiert. Neben Ogivri® werden auch Biosimilars für die Indikationen Diabetes und Immunologie produziert. Die Herstellung ist von zahlreichen Ländern zertifiziert, u.a. von den USA, Australien, Japan und der EU.

Biosimilar im Früh- und metastasierten Stadium?

In die o.g. Studie wurden ausschließlich Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (MBC: metastatic breast cancer) eingeschlossen. Zahlreiche andere Biosimilar-Studien erfolgten jedoch an Patientinnen im Frühstadium (EBC: early breast cancer). Daher untersuchte eine Risikoverhältnis-Wirksamkeitsstudie, die auf dem ESMO 2018 präsentiert wurde, ob sich die Behandlungseffektivität zwischen diesen beiden Patientengruppen unterscheidet.³ Man fand, dass die pathologische Komplettremissionsrate bei EBC-Patientinnen unter Chemotherapie plus Trastuzumab höher war gegenüber einer Monotherapie (Risikoverhältnis von 2,07); ein vergleichbares Risikoverhältnis konnte bei der objektiven Ansprechrates bei MBC-Patientinnen mit 1,92 gezeigt werden. Unabhängig vom Setting weist Trastuzumab also eine vergleichbare Wirksamkeit auf. Insgesamt werten die Autoren dies als weiteren Hinweis, dass das Prinzip der Extrapolation klinisch valide ist und auch auf Patientinnen mit frühem bzw. metastasiertem Brustkrebs anwendbar ist.

Literatur

[1] Waller CF et al., Br J Clin Pharmacol 2018; 84: 2336–43; [2] Rugo HS et al., JAMA 2017; 317: 37–47; [3] Rugo HS et al., Poster 324P, ESMO 2018 (European Society for Medical Oncology); [4] EMA assessment report Perjeta. 2012

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Berichterstattung: Dr. med. Christian Bruer
Druck: Vogel Druck, Höchberg; © 2019 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der
Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung
Bad Homburg

Ovarialkarzinom

Risiko-Score sagt Transfusionsbedarf voraus

Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickeln bei der zytoreduktiven Therapie häufig eine Anämie. US-amerikanische Gynäkologen berechneten anhand des individuellen Risikoprofils die Wahrscheinlichkeit, mit der während oder nach der Operation eine Bluttransfusion notwendig wird.

Aus einer nationalen Datenbank für chirurgische Eingriffe extrahierten die Wissenschaftler die Daten von 3.470 Patientinnen, bei denen aufgrund eines Ovarialkarzinoms eine Hysterektomie durchgeführt wurde. 25,7% von ihnen erhielten perioperativ eine Bluttransfusion. Als unabhängige Risikofaktoren dafür identifizierte man ein höheres Alter, eine afro-amerikanische Abstammung, einen Aszites, einen niedrigen präoperativen Hämatokrit, eine erhöhte Thrombozytenzahl sowie das Vorhandensein von Metastasen. Wahrscheinlicher war ein Transfusionsbedarf zudem, wenn die Operation länger als drei Stunden dauerte, offen abdominal erfolgte oder zusätz-

liche Maßnahmen wie eine Dickdarm- oder Blasenresektion sowie eine pelvine Exenteration erforderlich waren. Aus den präoperativ bekannten Faktoren und dem geplanten Zugangsweg leitete das Team einen Risiko-Score ab. Die möglichst genaue Einschätzung des Transfusionsbedarfs kann dazu beitragen, sowohl die Patientensicherheit zu verbessern als auch die Kosten der Hysterektomie zu senken. **CW**

Ackroyd SA et al.: A preoperative risk score to predict red blood cell transfusion ... Am J Obstet Gynecol 2018; 219: 598.e1-10

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191124

Mammakarzinom

Überleben trotz Metastasen verbessert

Abemaciclib verbessert bei Mammakarzinom signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (ORR) – auch Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren profitieren.

Die im September 2018 in der Europäischen Union erreichte Zulassung des CDK4/6-Inhibitors (CDK: Cyclin-abhängige Kinase) Abemaciclib für die Behandlung

von Frauen mit hormonrezeptorpositiven (HR+), humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem (HER2-) lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms beruht auf den Ergebnissen der Studien MONARCH 2 und 3, berichtete Prof. Dr. Sherko Kümmel, Essen. Nach den Daten verbesserte Abemaciclib plus Fulvestrant bei vergleichsweise guter Verträglichkeit signifikant das PFS und die ORR. Die Kombination von Abemaciclib mit nicht steroidal Aromatasehemmern als Initialtherapie des fortgeschrittenen HR+ /HER2-/Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen bewirkte eine signifikante Verbesserung des PFS und der ORR. Dass Abemaciclib auch von Vorteil ist, wenn Erkrankungsmerkmale vorliegen, die die Prognose deutlich verschlechtern können, zeigte Prof. Dr. Pia Wülfing anhand eines Fallbeispiels einer Patientin mit Lebermetastasen auf. Wie Prof. Dr. Michael Lux, Paderborn, betonte, bestehen auch bei prämenopausalen Frauen keine Gründe, von den Empfehlungen und Leitlinien abzuweichen. **SR**

SYMPOSIUM „Einblicke in die klinische Praxis mit CDK4/6-Inhibitoren, DGS-Kongress, 28.6.2019, Berlin, Veranstalter: Lilly Deutschland GmbH Abemaciclib: Verzenios®

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191102

LITERATURSERVICE

Sie können die englischsprachige Kurzfassung (Abstract) der Originalstudie, die einem Beitrag zugrunde liegt, direkt online lesen, wenn Sie dem Link am Ende des jeweiligen Artikels folgen (www.gyn-depesche.de/xxxxxxxxxxxxxx).

Auf Wunsch schicken wir Ihnen zusätzlich eine Kopie der Volltext-Originalstudie zu (nur zum persönlichen Gebrauch).

HINWEIS: Dieser Service steht **exklusiv unseren Abonnenten** zur Verfügung. Diese erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos, alle weiteren angeforderten Originalarbeiten kosten € 15,-/Stück (Bezahlung per Rechnung).

☐ Bitte schicken Sie mir folgende Originalarbeit(en):

ID-Nr. des Artikels (Nr. hinter www.praxis-depesche.de/ am Ende des Artikels)

ID-Nr. des Artikels (Nr. hinter www.praxis-depesche.de/ am Ende des Artikels)

ID-Nr. des Artikels (Nr. hinter www.praxis-depesche.de/ am Ende des Artikels)

Datum Unterschrift

E-Mail-Adresse

Anrede/Titel

Vorname

Name

Straße

Hausnummer/Postfach

PLZ

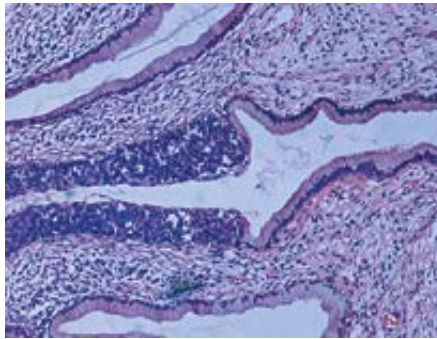
Ort

Frühes Zervixkarzinom

Zweifel an der minimal-invasiven Chirurgie

Mithilfe der radikalen Hysterektomie können 80% der Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom geheilt werden. Während die Operation bis vor einigen Jahren laparotomisch erfolgte, bevorzugen viele Gynäkologen aufgrund des geringen Komplikationsrisikos inzwischen minimal-invasive Strategien – aus onkologischer Sicht gibt es jedoch berechtigte Bedenken.

Vor knapp 30 Jahren wurde die radikale Hysterektomie erstmals mithilfe minimal-invasiver Chirurgie durchgeführt. Die zahlreichen Vorteile dieser neuen Operationstechnik gegenüber der „klassischen“ offenen Chirurgie bestätigten sich in den Folgejahren. Während der Anteil laparo-



skopisch durchgeführter Hysterektomien in den USA bis 2006 noch unter 2% lag, war er 2010 bereits auf über 30% angestiegen. Umso erstaunlicher ist daher, dass bislang kaum qualitativ hochwertige Evidenz hinsichtlich der onkologischen Sicherheit minimal-invasiver Verfahren vorliegt. Im Rahmen einer groß angelegten Kohortenstudie wurde nun die 4-Jahres-Gesamt mortalität von Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (Stadium IA2 oder IB1) nach laparoskopischer vs. laparotomischer radikaler Hysterektomie verglichen.

Die Analyse erfolgte auf Basis der National Cancer Database, einem Krebsregister, das etwa 70% aller seit 2004 neu diagnostizierten Krebsfälle in über 1.500 US-amerikanischen Kliniken erfasst. Von den 2.461 eingeschlossenen Patientinnen wurden 1.225 (49,8%) mithilfe minimal-invasiver Methoden behandelt. Bei 978 Teilnehmerinnen wurde eine roboterassistierte Laparoskopie vorgenommen.

Die Ergebnisse waren eindeutig: In einem

medianen Beobachtungszeitraum von 45 Monaten ergab sich für laparoskopisch behandelte Frauen eine 4-Jahres-Gesamt mortalität von 9,1%, unter Anwendung konventioneller Methoden war diese mit 5,3% dagegen signifikant niedriger. Minimal-invasive Verfahren waren somit mit einem 65% höheren Sterberisiko assoziiert. Die Überlegenheit der offen durchgeführten Operation war dabei unabhängig von der Tumorgroße, dem laparoskopischen Ansatz (herkömmlich vs. roboterassistiert) oder dem histologischen Befund (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) zu beobachten.

Für eine Zeitreihenanalyse wurden außerdem Daten des Krebsregisters SEERS ausgewertet. Es zeigte sich, dass die 4-Jahres-Überlebensrate von Frauen, bei denen aufgrund eines Zervixkarzinoms eine radikale Hysterektomie vorgenommen wurde, zwischen 2000 und 2006 jährlich um 0,3% stieg. Mit der zunehmenden Verwendung minimal-invasiver Methoden im Jahr 2006 gingen die Zahlen dagegen zurück. So war zwischen 2006 und 2010 ein Absinken der Überlebensrate um jährlich 0,8% zu beobachten.

Möglicherweise erlaubt die offene Chirurgie eine höhere operative Radikalität, was das Risiko eines Rezidivs mindert. Denkbar ist auch, dass die im Rahmen der minimal-invasiven Chirurgie verwendeten Uterus-Manipulatoren die Streuung von Tumorzellen begünstigen.

Für die laparoskopische Resektion von Ovarial- oder Endometriuskarzinomen wurde bislang kein Nachteil hinsichtlich der Mortalität festgestellt.

RG

Melamed A et al.: Survival after minimally invasive radical ... N Engl J Med 2018; 379(20): 1905-14
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191143

GynDepesche

Impressum

Herausgeber:

GFI, Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Straße 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:

Dr. med. Christian Bruer

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: 2019 vom 1. Okt. 2018

Erscheinungsweise: 6 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

Druckerei: Vogel Druck und Medienservice GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

Bezugsbedingungen: 6 Ausgaben p.a.; € 49,- zzgl. € 8,10 Inlandsporto (Ausland € 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 zu Therapien und insb. Dosierungen sind anhand wissenschaftlicher Informationen oder der Fachinformation 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, 2019

THERAPIE-OPTIONEN

Tropfen wieder verfügbar

■ Sie sind wieder lieferbar – die L-Thyroxin-Henning®-Tropfen. Somit steht eine bewährte Darreichungsform wieder zur Verfügung für die Behandlung von Patienten mit Struma oder einer Schilddrüsenunterfunktion. Zum Einsatz kommen die Tropfen bei Patienten mit Schluckbeschwerden oder bestimmten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zur Erleichterung der Gabe. Aber auch bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion, bei denen eine Feineinstellung der Dosis indiziert ist, bei älteren Patienten sowie Neugeborenen und Säuglingen. Auch Personen mit Allergien gegen den Tablettenhilfsstoff Maisstärke profitieren von dem Medikament. Das Flüssigpräparat ist in Form einer Flasche zu 30 ml Lösung mit einem Senkrechtropfer verfügbar. Ein Tropfen der Lösung enthält 5 µg Levothyroxin-Natrium und ist frei von Paraben.

Nahrungsergänzung bei Kinderwunsch

■ Jede dritte Frau mit Kinderwunsch wird innerhalb eines Jahres nicht schwanger. Häufig liegen aber keine Störungen der Reproduktionsorgane vor. Denn die Fertilität der Frau wird von vielen Faktoren beeinflusst, wie Alter und allgemeine Lebensumstände, aber auch Stress, innere Konflikte und psychische Belastungen sowie die Ernährungsweise. Mit dem Nahrungsergänzungspräparat CLAVELLA® premium (pro Tagesdosis: 4 g myo-Inositol, 100 mg alpha-Lactalbumin, 400 mg Folsäure)



kann man Frauen mit Kinderwunsch gezielt unterstützen. Der hohe Stellenwert einer ausreichenden Folsäure-Versorgung ist hinlänglich bekannt. Myo-Inositol hat positive Wirkungen auf die Menstruation, Ovulation und Eizellqualität. Das in CLAVELLA® premium enthaltene alpha-Lactalbumin fördert nachweislich die Aufnahme von myo-Inositol. Durch alpha-Lactalbumin erreichen auch myo-Inositol-resistente Patientinnen signifikant höhere myo-Inositol-Blutplasmaspiegel.

Stützbänder für Rücken- und Beckenmuskulatur

■ Aufgrund der erhöhten Belastung der Muskulatur stellen sich ab der 20. Schwangerschaftswoche häufig Beschwerden im Becken- und Rückenbereich ein. Stützmieder (GraviBody®) oder Stützbandagen (GraviBelt®) dienen der Linderung schwangerschaftsbedingter Schmerzen. Durch Anlegen der elastischen Bänder erfolgt eine gleichmäßi-



ge Verteilung des Uterusgewichts auf den rückwärtigen Teil des Rumpfes, wodurch die Körperposition stabilisiert wird. Die Stützbänder können prophylaktisch bei Bindegewebschwäche oder Mehrlingsschwangerschaften sowie therapeutisch bei Rücken-, Hüft- oder Symphysenschmerzen angewendet werden. Stützmieder (GraviBody®) und Stützbandage (GraviBelt®) sind luftdurchlässig, haben nur ein geringes Eigengewicht und können mit normaler Unterwäsche getragen werden.

Endokrinbasierte Kombi bei HR+/HER2- Brustkrebs

■ CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib (Kisqali®) nehmen in der modernen Therapie des HR-positiven HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms eine wichtige Rolle ein. Nach aktuellen Daten der MONALEESA-7-Studie können auch prä- und perimenopausale Patientinnen von einer endokrin-basierten Kombinationstherapie mit Ribociclib profitieren. Eine initiale Therapie mit Ribociclib in Kombination mit einem NSAI führte in dieser Patientinnen-Gruppe über eine Follow-up-Dauer von 19,2 Monaten zu einer signifikanten Reduktion des relativen Progressionsrisikos um 43 % gegenüber dem Kontrollarm (Placebo plus NSAI; HR 0,57). Die mit Ribociclib behandelten Patientinnen erreichten ein medianes progressionsfreies Überleben von über zwei Jahren – mehr als doppelt so lang wie im Placebo-Arm (27,5 vs. 13,8 Monate). Auch konnte gegenüber des Kontrollregimes die Lebensqualität unter Ribociclib plus NSAI signifikant länger aufrechterhal-

ten werden. Die Daten ergänzen die Ergebnisse der Studien MONALEESA-2 und -3, in welchen sich die Therapie mit Ribociclib (Kisqali®) plus Letrozol bzw. plus Fulvestrant bereits bei postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen als vorteilhaft erwiesen hat.

VARIA

7. Fortbildungstagung Gynädomiti

■ Unter der Schirmherrschaft der Bundesfachgruppe Gynäkologie und Geburtshilfe der österreichischen Ärztekammer findet vom 2. bis zum 7. Februar 2020 zum siebten Mal die Fortbildungstagung „Gynädomiti“ statt. Tagungsort ist St. Kassian, Südtirol. Im Fokus der Veranstaltung steht die ganzheitliche, medizinische Betrachtung der Gesundheit der Frau. Die Schwerpunkte der diesjährigen Tagung sind operative Gynäkologie, Endokrinologie und Geburtshilfe. Unter anderem referieren renommierte Experten zu genetischen Faktoren für eine personalisierte IVF-Behandlung, zur Schlüsselrolle von Mitochondrien bei Infertilität sowie zur optimalen Gestaltung einer Endometriose-Operation und dem Vorgehen bei Adnextumoren in der Schwangerschaft. Im Rahmen von Workshops werden in Kleingruppen von zehn Personen Themen wie die Kinderwunschsprechstunde in der Praxis, der Ultraschall im dritten Trimester und effektive Gesprächs- und Kommunikationstechniken diskutiert. Eine Voranmeldung für die Workshops wird empfohlen. Weitere Informationen unter www.gynadomiti.com.

Zertifizierte Fortbildung



■ 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.

■ 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.

■ Einsendeschluss: 10.10.2019, Kennziffer: GD042019
VNR: 2760909008839470012

■ In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

GynDepesche

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

1. Nach Krebstherapie ...
2. Nach Brustkrebs ...
3. Nach Ovarkrebs ...
4. HP in graviditate ...
5. Bei HP in graviditate ...
6. Gegen HP in graviditate ...
7. Was spricht nicht für GSM? ...
8. Eine topische Östrogentherapie ...
9. Lichen sclerosus ...
10. Wickham-Streifen sprechen für ...

	A	B	C	D	E
S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
S. 14	☐	☐	☐	☐	☐
S. 14	☐	☐	☐	☐	☐
S. 14	☐	☐	☐	☐	☐
S. 23	☐	☐	☐	☐	☐
S. 23	☐	☐	☐	☐	☐
S. 26	☐	☐	☐	☐	☐
S. 26	☐	☐	☐	☐	☐

F								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

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 oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

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

WENN SIE MICH FRAGEN
.....
ICH MÖCHTE
SICHER VERHÜTEN
ABER SICHER
NICHT MIT
.....
VIELEN HORMONEN
.....

**DER NATÜRLICHE
HORMONELLE ZYKLUS
BLEIBT MEIST UNVERÄNDERT^{1,2}**



0,29
5-JAHRES-PEARL-INDEX^{1*}

NIEDRIGSTE TÄGLICHE LNG-DOSIS^{1**}

ÖSTROGENFREI¹

GEEIGNET FÜR NULLIPARE UND
PARE FRAUEN¹

^{*} 1-Jahres-Pearl-Index: 0,16 (95%ige KI 0,02–0,58). 5-Jahres-Pearl-Index: 0,29 (95%ige KI 0,16–0,50). Die Versagerquote lag nach einem Jahr bei ca. 0,2 %. Die kumulative Versagerquote lag nach 5 Jahren bei ca. 1,4 %.

^{**} Bei einem 5-Jahres-IUS



1. Fachinformation KyleenaTM, Stand September 2018. 2. Apter D et al. Fertil Steril 2014;101:1656–1662.

KyleenaTM 19,5 mg intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem. Wirkstoff: Levonorgestrel. Vor Verschreibung Fachinformation beachten. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem (IUS) enthält 19,5 mg Levonorgestrel. **Sonst. Bestandteile:** Polydimethylsiloxan, quervernetzt; Polydimethylsiloxan, quervernetzt (enthält 30–40% hochdisperses Siliciumdioxid); Polyethylen (enthält 20–24% Bariumsulfat); Polypropylen (enthält ≤ 0,5% Ciatalan-Kupfer); Silber. **Anwendungsgebiet:** Kontrazeption für eine Anwendungsdauer von bis zu 5 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempf. gegen Wirkstoff oder sonst. Bestandteile; Schwangerschaft; akute oder rez. PID; Krankheiten, d. m. erhöht. Risiko f. Beckeninfektionen verbunden sind; akute Zervizitis o. Vaginitis; postpart. Endometritis; sept. Abort i. d. letzten 3 Monaten; bestehende zervikale intraepitheliale Neoplasie; maligne Erkrank. v. Uterus o. Zervix; gestagen-sensitive Tumoren (z. B. Mammakarzinom); irreg. uterine Blutung unbekannter Ätiologie; Uterusfehlbildungen einschl. Uterusmyome, die die Insertion u./o. korrekte Lage des IUS behindern würden (d. h. wenn sie die Gebärmutterhöhle verformen); akute Lebererkrankung oder –tumor. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Nicht zur postkoitalen Kontrazeption geeignet. Ektopische Schwangerschaft: Die Pat. ist über das Risiko und die Anzeichen einer ektopischen Schwangerschaft aufzuklären. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschmerzen; Abdominal-/Beckenschmerz; Akne/Seborrhoe; Blutungsänderungen einschließlich vermehrte und verminderte; Menstruationsblutungen; Schmierblutungen; seltene Menstruationsblutungen und Amenorrhoe; Ovarialzyste (In klin. Studien mussten Ovarialzysten als Nebenwirkungen gemeldet werden, wenn es sich um ungewöhnliche, nicht-funktionelle Zysten handelte u./o. im Ultraschall ein Durchmesser > 3 cm gemessen wurde); Vulvovaginitis. Häufig: Depressive Stimmung/Depression; Migräne; Übelkeit; Alopezie; Infektionen des oberen Genitaltrakts; Dysmenorrhoe; Brustschmerzen/-beschwerden; Ausstoßung des Pessars (vollständig und teilweise); Genitaliausfluss. Gelegentlich: Hirsutismus, Uterusperforation. Die Häufigkeit („gelegentlich“) basiert auf einer groß angelegten, prospektiven, vergleichenden, nicht-interventionellen Kohortenstudie bei Anwenderinnen eines anderen Levonorgestrel-IUS und von Kupfer-IUDs, die zeigte, dass das Stillen zum Zeitpunkt der Insertion und die Insertion in einem Zeitraum von bis zu 36 Wochen nach einer Geburt unabhängige Risikofaktoren für eine Perforation darstellen. In den klinischen Studien mit Kyleena, in denen stillende Frauen ausgeschlossen waren, war die Häufigkeit von Perforation „selten“. **Beschreibg. ausgewählter Nebenwirkungen:** Bei der Anwendg. eines Levonorgestrel-haltigen IUS wurden Fälle von Überempfindlichkeit einschl. Ausschlag, Urtikaria u. Angioödem berichtet. Wird eine Frau während Anwendg. v. Kyleena schwanger, ist die relative Wahrscheinlichkeit f. eine ektopische Schwangerschaft erhöht. Die Rückholäden können beim Geschlechtsverkehr v. Partner gespürt werden. Folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in Verbindg. mit dem Insertionsverfahren o. Entfernen v. Kyleena berichtet: Schmerzen o. Blutung während d. Maßnahme, durch d. Insertion bedingte vasovagale Reaktion mit Schwindel o. Synkope. Maßnahme kann bei Epileptikerinnen einen Krampfanfall hervorrufen. Bei anderen IUPs wurden nach der Insertion Fälle einer Sepsis (einschl. mit Streptokokken d. Gruppe A) berichtet. **Verschreibungspflichtig. Packungsgrößen:** 1 x 1 IUS (N 3), 5 x 1 IUS Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Str. 15, 07745 Jena **Stand:** FI/4, 09/2018.