

GynDepesche

Schnellinformationen: Evidenzbasiertes Wissen – Internationale Studien – Kommentare – Kongresse



GRAVIDITÄT

Kontrazeption

Spirale trotz schwerer Monatsblutung? 9

Keine Korrelation

Schilddrüsenhormone und Gestationsdiabetes 12

5 Faktoren

Stillen und Sexualfunktion 16

Im MRT gesehen

Pilleneinnahme verändert Gehirnstruktur 11

Uterus-Transplantation

Erfolgreich auch mit Organ einer Verstorbenen 14

Plazentationsf

Komplexe F für die G

Ob Kinderwunsch, Schwangerschaft oder Stillzeit

Was brauche
ich jetzt?

VELNATAL®
plus

mit Quatrefolic®

Ihr Plus für
+ Kinderwunsch
+ Schwangerschaft
+ Stillzeit

Für alle Phasen
nur
1
Kapsel tägl.



Velnatal® plus – jetzt **NEU** mit Quatrefolic®,
der direkt bioverfügbaren Folsäure-Form*

- Die effektive Nahrungsergänzung für Mutter und Kind – eine Kapsel für alle Phasen
- Mit Algen-DHA und allen wichtigen Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen

*vgl. Hersteller www.quatrefolic.com

 **Exeltis**
Rethinking healthcare

www.velnatal.de

In Ihrer Apotheke erhältlich

1.000 Artikel, 3 E und ein Abschied

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

In regelmäßigen Abständen beauftragen wir ein unabhängiges Marktforschungsinstitut mit der Befragung unserer Leser. Mit diesen Ergebnissen versuchen wir, unsere Hefte immer besser zu machen, indem wir noch gezielter auf Ihre Informationsbedürfnisse eingehen. Bei der letzten Auswertung der **Praxis**Depesche, dem Schwester-Journal der **Gyn**Depesche, zeigte sich dabei unter anderem ein deutlicher Anstieg in den Werten für „Glaubwürdigkeit“ und „Wissenschaftlichkeit“ – das hat uns besonders gefreut. Die Befragung der Leser der **Gyn**Depesche steht aktuell an, und auch hier sind wir wieder sehr auf die Ergebnisse gespannt! Denn wie bei allen „Depeschen“ ist es auch mit der **Gyn**Depesche unser Ziel, eines der drei wichtigen „**E**“ der ärztlichen Tätigkeit abzudecken.



Empathie und **E**rfahrung sind zweifelsohne in jeder Arzt-Patient-Interaktion von besonderer Bedeutung. Daneben bildet die **E**videnz die wissenschaftliche Grundlage aller diagnostischer und therapeutischer Entscheidungen. Und genau darum geht es bei der **Gyn**Depesche: Sie über die aktuelle Evidenz in der medizinischen Forschung zu informieren, damit Sie Ihre Patientinnen bestmöglich therapieren können.

In den vergangenen fünf Jahren hatte ich das Vergnügen, in über 1.000 Artikeln, die in der **Gyn**Depesche und ihren Schwester-Journalen erschienen sind, über aktuelle Studien und deren Beitrag zur Evidenzlage in der Medizin zu schreiben. Mit dieser Ausgabe der **Gyn**Depesche möchte ich mich nun von Ihnen, verehrte Leserinnen und Leser, verabschieden, und mich sehr herzlich für Ihr Interesse an der **Gyn**Depesche bedanken. Zudem gilt mein Dank meinem Redaktionsteam, das mich in den vergangenen Jahren so kompetent und tatkräftig unterstützt hat.

Mein Wunsch für die Zukunft: Bleiben Sie der **Gyn**Depesche treu und schenken ihr weiterhin Ihr Vertrauen.

Ihr

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

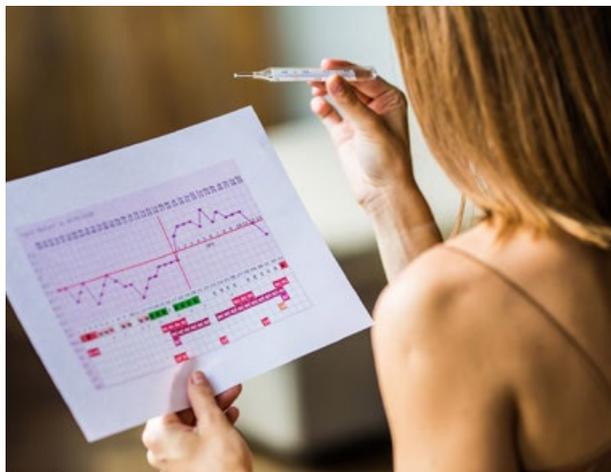
DIE DRITTE SEITE

Evolution: Warum wurde das Becken so eng angelegt? *AM J OBSTET GYNECOL* 6

Unseriöse Publikationen: Auch Geburtshelfer und Gynäkologen betrügen *BJOG* 6

Auf dem Weg zur künstlichen Plazenta *AM J OBSTET GYNECOL* 6

KONTRAZEPTION



CME Natürliche Familienplanung – Das fertile Fenster zuverlässig bestimmen *BMJ* 8

Ein Problem bei schwerer Monatsblutung? *AM J OBSTET GYNECOL* 9

Die Pille als OTC-Präparat? *BMJ GLOBAL HEALTH* 9

DMPA: Kein Einfluss auf die HIV-Infektionsrate *LANCET* 10

Vorher über mögliche Blutungsveränderungen informieren *OPEN ACCESS J CONTRACEPT* 10

Abort: Digoxin vereinfacht Spätabbruch *BJOG* 10

MRT-Studie: Langfristige Gehirnveränderungen durch die Pille *SCI REP* 11

Verhütung: Gewichtszunahme bei verschiedenen Methoden *CONTRACEPTION* 11

ENDOKRINOLOGIE

PCOS und Hypothyreose: Der Teufel steckt im Detail *GYNECOL OBSTET INVEST* 12

Korrelation mit Gestationsdiabetes? *ACTA OBSTET GYNECOL SCAND* 12

Eine heilbare „Demenz“ *INTRACTABLE RARE DIS RES* 13

Isolierte maternale Hypothyroxinämie *J ENDOCRINOL INVEST* 13

FERTILITÄT

Männlicher Hypogonadismus *WORLD J MENS HEALTH* 14

Das erste Baby aus transplantiertem Uterus *LANCET* 14

Rolle der präkonzeptionellen Folsäure *AM J OBSTET GYNECOL* 14

SEXUALMEDIZIN

In der Stillzeit leidet die Sexualfunktion *BMJ OPEN* 16

Menopause: Nach Sex-Problemen fragen *SEX MED* 16

Diabetikerinnen nach Sexalleben fragen *SEX MED* 16

GRAVIDITÄT

CME Präeklampsie – Plazentationsfehler mit komplexen Folgen *BMJ* 18

Tabakkonsum in der Schwangerschaft *AM J EPIDEMIOLOG* 19

Kein höheres Accreta-Risiko durch schnelle Konzeption *ACTA OBSTET GYNECOL SCAND* 19

Zu viel Folsäure kann schaden *DIABETES CARE* 20

Schichtarbeit erhöht Abortrate *AM J OBSTET GYNECOL* 20

GEBURTSHILFE

Dauer der Geburt entscheidend *AM J OBSTET GYNECOL* 21

Remifentanyl halbiert PDA-Rate *LANCET* 21

MENOPAUSE

Birnenform auch bei Schlanken von Vorteil *EUR HEART J* 22

HRT: Wenig Hitzewallungen, mehr Lebensfreude *MENO* 22

Gut schlafen mit bioidentischen Hormonen *MENOPAUSE* 22

HRT: Erkenntnisse zum Krebsrisiko kontrovers *MEDICINA* 23

Metabolomics: Die Biochemie macht den Wechsel mit *PLOS ONE* 23

Kardiovaskuläres Risiko: Aktivität in der Freizeit schützt das Herz *FRONT ENDOCRINOL* 23

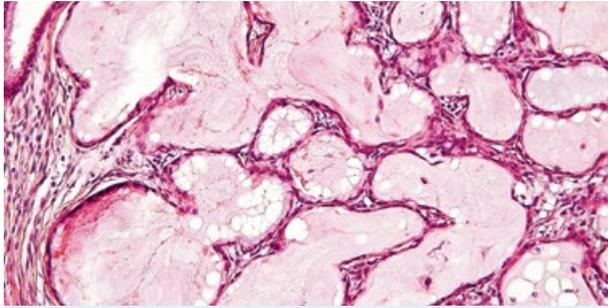
VORSCHAU AUF DIE KOMMENDE AUSGABE

- CME Fertilität:** Fertilitätserhalt bei Kindern und Jugendlichen mit Krebs
- CME Gravidität:** Kompartmentsyndrom in der Schwangerschaft
- CME Onkologie:** Nicht-metastasiertes Mammakarzinom
- CME Menopause:** Schlafstörungen in der Menopause

Verpassen Sie auf keinen Fall die kommende Ausgabe der *GynDepesche* – mit einem Print- oder Digital-Abonnement (Abo-Coupon auf Seite 20 oder unter www.gfi-online.de/abo).

Titelbild: Adobe Stock - transurf; Foto auf dieser Seite: yourphotoday

GENITALTRAKT



CME Neuroendokrine Karzinome der Zervix –
Selten, aber aggressiv INT J GYNECOL CANCER 24

- Abnorme uterine Blutungen JAMA 25
- Transabdominale Messung AM J OBSTET GYNECOL 25
- Myomvaskularisation sagt Prognose voraus BJOG 26
- Zirkadiane Marker: PCOS beschreibt ein Krankheitsspektrum ENDOCRINOL DIAB METAB 26

UROGYNÄKOLOGIE

- Ein seltenes folgenschweres Problem ACT OBSTET GYNECOL 28
- OP am Urogenitaltrakt ACTA OBSTET GYNECOL SCAND 28

Foto: Wikimedia Commons/Nephron

CME Das Vulva-Melanom hat seine Besonderheiten –
Hier ist Expertenwissen gefragt INT J GYNECOL CANCER 29

ONKOLOGIE

- Endometrium-Ca: Zusätzliche Bestrahlung? N ENGL J MED 30
- Atezolizumab kann das Gesamtüberleben verlängern 30
- Ovarial-Ca: Optimales Debulking AM J OBSTET GYNECOL 30
- Bakterien in der Krebstherapie CANCER MED 31
- Mammographie und MRT-Screening BREAST CANCER 31
- Zervixkarzinom: Fertilitätserhalt AM J OBSTET GYNECOL 32
- Okkulte uterine Malignome AM J OBSTET GYNECOL 32
- HER2-positives Mammakarzinom: Biosimilar! 32

- IM FOKUS 9
- STENO 28
- MED-INFO 33
- IMPRESSUM 31
- CME** Zertifizierte Fortbildung: Fragebogen 35

L-Thyroxin Henning® 25-200 Tabletten. **Wirkst.:** Levothyroxin-Na. **Zusammens.:** 1 Tbl. enth.: *Arzneil. 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., Schilddrüsenaautonomie. 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. erhöh. Osteoporoserisiko Dosis titration auf d. niedrigste. wirksame Dosis einst. u. Schilddrüsenfkt. 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. Blutzuckersenkende Wirkung von. Antidiabetika kann verm. sein. Am Beginn u. Ende Blut- Spiegel kontroll. u. Dosis anpassen. B. gleichz. Behdlg. m. Cumarinderivaten regeln. Kontrollen d. Bluterinnung 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. Allgem.: 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

Von Anfang an

L-Thyroxin
Henning®



Qualität und Service für die Schilddrüsenth-
therapie in der Gynäkologie

Henning 
informiert

Henning – Ihr Schilddrüsen-Experte seit über 100 Jahren

Evolution

Warum wurde das Becken so eng angelegt?

Ein zu enges Becken im Verhältnis zum Schädel des Feten ist ein relativ häufiges Problem. Man löst es in der Regel durch Sectio. Das müsste aber nicht sein, wenn sich die Evolution nicht auf einen so knappen Geburtskanal versteift hätte.



1960 wurde postuliert, die Beckenweite sei ein Kompromiss zwischen den Anforderungen des aufrechten Gangs und der Gebärfähigkeit. Aus Sicht der drei Autoren ist weniger die Weite des Beckens an sich, sondern vielmehr dessen Flexibilität der Knackpunkt: Der Geburtskanal soll den

Fetus freigeben können, aber während der langen Tragezeit müssen Eingeweide und Fetus gestützt werden. Diese Hypothese hat Implikationen für das Verständnis der Beckenboden-Dysfunktionen. Entstehen diese schon bei der Geburt, ist die Enge des Beckens der Auslöser; zu Becken-Dysfunktionen während der Schwangerschaft disponiert eher ein weites Becken. Harninkontinenz und Vaginalprolaps kommen vermehrt bei Frauen mit weitem knöchernem Becken vor. Fortschritte in der Perinatalmedizin wirken der natürlichen Sektion teilweise entgegen, da Frühgeburten durch Beckenbodenschwäche besser überleben.

WE

Palicev M et al.: Evolution of the human pelvis and obstructed labor ... Am J Obstet Gynecol 2019; Epub Jun 25; doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.043

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191428

Unseriöse Publikationen

Auch Geburtshelfer und Gynäkologen betrügen

Wenn eine wissenschaftliche Publikation von Autoren oder Verlegern zurückgezogen wird, steckt meist eine Form von Betrug dahinter. Es kann sich um Verfälschungen, Erfindungen oder Plagiate handeln. Auch Redundanz, unethische Forschung oder Interessenskonflikte sind manchmal die Gründe.

In einer Analyse aller Studieneinträge der internationalen PubMed-Datenbank bis Juni 2018 zählten Experten insgesamt 176 Artikel aus der Frauenheilkunde, die erst angenommen und dann wieder zurückgezogen wurden, und zwar in einer mittleren Zeitspanne von zwei Jahren. Drei Viertel der Texte wurden in der letzten Dekade storniert. Die meisten Rückrufe registrierte man in den Bereichen gynäkologische Onkologie, allgemeiner Gynäkologie und Geburtshilfe. 18 der 176 Erstautoren brillierten mit zwei oder mehr zurückgezogenen Arbeiten. Die klinische Forschung machte knapp die Hälfte der Retraktionen aus.

Die häufigsten Gründe für einen Rückruf waren Plagiate (22,7%) und falsche Daten (21,0%). Weitere waren erfundene Ergebnisse, duplizierte Artikel und Korruption beim Peer Review. Letzteres Problem machte 10,2% der Fälle aus (die Artikel stammten aus China und dem Iran). Die Verbreitung minderwertiger Informationen in der Wissenschaft hat eine hohe Relevanz. Denn auch zurückgezogene Artikel werden oft weiter zitiert.

WE

Chambers LM et al.: Plagiarism and data falsification are the most common reasons for retracted publications in obstetrics and gynaecology. BJOG 2019; 126: 1134-40

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191429

Modell Schaf-Fetus

Auf dem Weg zur künstlichen Plazenta

Trotz Fortschritte wie der pränatalen Steroid-Gabe und die Surfactant-Applikation ist die Prognose extrem frühgeborener Feten schlecht. Viel Hoffnung liegt nun auf der präklinischen Forschung.

Eines der hartnäckigsten Probleme besteht darin, dass die Atem und Kreislauf unterstützenden Apparaturen immer noch zu wenig kompatibel mit dem unterentwickelten kardiopulmonalen System der frühen Feten sind. Eine australische Arbeitsgruppe versuchte nun, eine Plattform zu entwickeln, die bei unreifen Schaf-Feten (in einem Stadium, das der 24. SSW beim Menschen entspricht) die funktionell unreife Lunge durch einen Membran-Oxygenator ersetzt.

Für die Studie wurden Einlings-Feten von acht Mutterschafen nach 95 Tagen Trächtigkeit durch chirurgische Entbindung gewonnen (normal: 150 Tage). Die Feten wurden in der künstlichen Uterusumgebung für 120 Stunden gehalten. Neun Kontrollschafe wurde nach 100 Tagen Trächtigkeit eingeschläfert, um einige Parameter unter normalen Umständen zu erheben. Sieben der acht Ex-vivo-Feten zeigten während der Beobachtungszeit eine unauffällige Entwicklung im Vergleich zu den Kontrollen. Die Tiere blieben im künstlichen Uterus frei von Infektionen und von systemischen Entzündungsreaktionen.

Die weitere Forschung muss darauf zielen, die Überlebensrate weiter zu verbessern und den Blutkreislauf zu stabilisieren, um z.B. Schäden der weißen Hirnsubstanz zu vermeiden. In dieser Studie wurde Hydrocortison zur Vermeidung einer Hypotension eingesetzt. Die Nebenwirkungsrisiken sind aber noch unklar. Die Daten sprechen jedenfalls dafür, dass es sich lohnt, das System weiterzuentwickeln.

WE

Usuda H et al.: Successful use of an artificial placenta to support extremely preterm ovine fetuses ... Am J Obstet Gynecol 2019; 221: 69.e1-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191427



Cariban®

gar nicht übel!

Cariban®.

Das einzige Arzneimittel mit der Zulassung zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft.*

Jetzt
NEU



- Bestätigte Wirksamkeit bei Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft^{1,*}
- Wirkstoffkombination bereits bei über 33 Millionen Schwangerschaften angewendet²
- Einstufung in die beste Sicherheitskategorie A durch die FDA³
- First-Line-Therapie-Empfehlung durch die ACOG⁴
- Bedarfsgerechte Dosierung mit Retardkapseln¹



weitere Infos
auf **cariban.de**

* bei Erw., die nicht auf konservatives Management reagieren. Die Kombination wurde im Falle von Hyperemesis gravidarum nicht untersucht | 1 Fachinformation Cariban®, ITF Pharma GmbH, März 2019 | 2 Madjunkova, S., Maltepe, C., Koren, G.: The Delayed-Release Combination of Doxylamine and Pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy, *Pediatr Drugs* 2014, 16: 199–211 | 3 <https://www.drugs.com/pregnancy/doxylamine-pyridoxine.html>, Zugriff 18.6.2019 | 4 ACOG Committee on Obstetric Practice, *Obstetrics & Gynecology* 2018, 131(1): e15 ff.

CARIBAN® 10mg / 10mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Wirkstoffe: Doxylaminsuccinat, Pyridoxinhydrochlorid. **Zus.:** Jede Kapsel. enth. Doxylaminsuccinat 10 mg, Pyridoxinhydrochlorid 10 mg. Sonstige Bestandt.: Zucker-Stärke-Pellets, Schellack Typ xx, Povidon K 30, Talkum, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) u. Hochdisp. Siliciumdioxid. Hartkapselhülle: Gelatine, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Chinolingelb (E104) und Titandioxid (E171). **Anw.:** Sympt. Behandl. von Übelkeit u. Erbrechen während d. Schwangerschaft (Nausea and Vomiting during pregnancy - NVP) bei Erw., die nicht auf konservatives Management reagieren. Einschränkung. d. Anwend.: Die Komb. Doxylamin / Pyridoxin wurde im Falle von Hyperemesis gravidarum nicht untersucht. **Ge-genanz.:** Überempfindl. geg. Wirkstoffe od. sonstigen Bestandteile, Überempfindlichkeitsrkt. auf andere Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ, gleichzeitig. Anwend. mit Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren, asthmatische Anfälle, Engwinkelglaukom, Stenosierendes Magengeschwür, Pyloroduodenale

Obstruktion, Blasenhalobstruktion, gleichzeitig. Anwend. von starken Inhibitoren von CYP450-Isoenzymen, Porphyrie. **Nebenw.:** Häufig: Somnolenz, trockener Mund, Verstopfung, Verschwommensehen, Harnverhalten, erhöhte bronchiale Sekretion. Gelegentlich: Asthenie, periphere Ödeme, orthostatische Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, verwirrter Zustand, Tinnitus, Diplopie, Glaukom, Hautausschlag, Lichtempfindlichkeitsrkt. Selten: Hämolytische Anämie, Zittern, Krämpfe, Agitation. Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Tachykardie, Schwindelgefühl, Dyspnoe. **Warnhinweise:** Enthält Sucrose. Patienten mit d. seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Succharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Nicht über 25°C lagern. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Informationen siehe Fach- u. Gebrauchsinfo. **Zulassungsinhaber:** ITF Pharma GmbH, Mozartstraße 18, 80336 München. **Stand:** 03/2019. 

Natürliche Familienplanung

Das fertile Fenster zuverlässig bestimmen



Kontrazeptionsmethoden, die auf der Erkennung der fruchtbaren Tage der Frau basieren, werden immer beliebter. Zwei US-amerikanische Reproduktionsmedizinerinnen fassten zusammen, worauf es bei der Beratung ankommt.

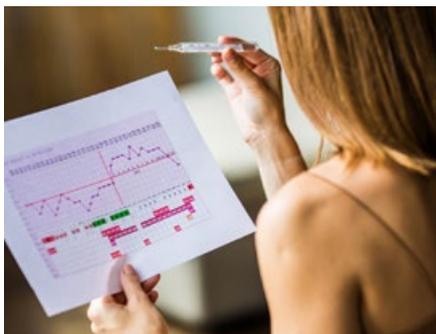
Gründe, warum natürliche Familienplanungsmethoden (NFP) bevorzugt werden, sind oft die Angst vor den Nebenwirkungen hormoneller Kontrazeptiva, das Gefühl, den eigenen Körper besser zu verstehen, oder religiöse Überzeugungen. Ziel der Kontrazeptionsberatung sollte es deshalb sein, im Gespräch mit der Patientin die am besten zu ihren Präferenzen und Lebensumständen passende Methode zu finden und sie in der korrekten und konstanten Anwendung zu unterstützen.

Die zahlreichen, oft ohne zuverlässige Evidenz aus Studien beworbenen Varianten zur Bestimmung der fruchtbaren Zyklustage basieren auf der Kalendermethode, auf der Beobachtung des Zervikalschleims, der Basaltemperatur, einer Kombination mehrerer Biomarker (symptothermal) oder auf der Hormonmessung im Urin. Die Interpretation der Ergebnisse, um das fertile Fenster vorherzusagen, obliegt in den meisten Fällen der Anwenderin.

Die Autorinnen fanden zwölf unterschiedliche Methoden, deren Wirksamkeit zumindest in einzelnen Studien von mittlerer Qualität untersucht wurde. Mangels hochwertiger Evidenz sollte die Einschätzung der kontrazeptiven Sicherheit aber mit Vorsicht genossen werden.

Die richtige Anwendung zählt

Die Effektivität der NFP hängt stark von der richtigen und regelmäßigen Anwendung ab. Beim typischen Gebrauch weisen die meisten Methoden eine Versagerquote von 10 bis 34 unerwünschten Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre auf. Damit entspricht ihre Sicherheit etwa der von Barrieremethoden wie dem Kondom oder Diaphragma. Besser schneiden die symptothermale Sensiplan- und die symptohormonale Marquette-Monitor-Methode ab: Im ersten Jahr kommt es bei 100 Neu-



Mithilfe von NFP lernen Frauen ihren eigenen Zyklus besser kennen

anwenderinnen zu 1,8 bis 6,8 Schwangerschaften. Dies liegt etwa in der gleichen Größenordnung wie der Pearl-Index kombinierter oder rein gestagenhaltiger oraler Kontrazeptiva.

Verlässliche Daten zur kontrazeptiven Sicherheit bei perfekter Anwendung fanden sich nur zu sieben NFP-Methoden. Auch hier ergaben sich mit Versagerquoten von 1 bis 5% in den meisten Fällen Werte, die im Bereich derer für Kondome lagen. Lediglich der Persona-Computer kam mit zwölf Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre auf schlechtere Werte. Spitzenreiter waren wiederum die Sensiplan- und die Marquette-Methode: Sie wiesen bei perfektem Gebrauch eine Versagerquote unter 1% auf.

Für wen ist die NFP nicht geeignet?

Generell setzt die Empfängnisverhütung mit NFP-Methoden voraus, dass der Zeitpunkt der Kohabitation in einer Partnerschaft verhandelbar ist. Die Kalendermethode ist für Frauen mit einem unregelmäßigen oder sehr langen Zyklus nicht geeignet. In diesen Fällen können aber Veränderungen des Zervikalschleims, der Basaltemperatur oder des Urins auf die bevorstehende Ovulation hinweisen. Wenig Evidenz gibt es zudem für die Sicherheit verschiedener NFP-Methoden

in besonderen Lebensphasen, etwa post partum, während der Laktation, nach einem Abort sowie in der Adoleszenz oder in der Perimenopause.

Patientinnen, die zum Beispiel aufgrund einer teratogenen Medikation eine Schwangerschaft unbedingt vermeiden müssen, sollte man von einer effektiveren Kontrazeptionsmethode überzeugen. Gleiches gilt für Frauen, die vor kurzem hormonell verhütet haben, unter rezidivierenden Harnwegsinfekten leiden, unregelmäßige Schlaf- oder Arbeitszeiten haben oder potenziell schleimhautverändernde Medikamente (etwa Antihistaminika oder Vaginalcremes) verwenden.

Zum kontrazeptiven Portfolio gehören auch Methoden zur Bestimmung des fertilen Fensters. Sie sollten deshalb im Arztgespräch mehr Berücksichtigung finden, fordern die Autorinnen. Mediziner sollten über die Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden sowie über deren Effektivität informieren können. **CW**

REVIEW Peragallo Urrutia R, Polis CB: Fertility awareness based methods for pregnancy prevention. *BMJ* 2019; 366: 14245

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191277

Frage 1: Die kontrazeptive Sicherheit von NFP

- A ist immer geringer als bei der Pille
- B ist am höchsten bei symptothermalen und -hormonalen Methoden
- C ist abhängig vom Alter der Patientin
- D ist nur bei perfekter Anwendung dokumentiert
- E wird durch Medikamente nicht beeinflusst

Frage 2: Was spricht nicht gegen NFP?

- A Abneigung gegen hormonelle Methoden
- B unregelmäßiger Tagesrhythmus
- C rezidivierende Harnwegsinfekte
- D teratogene Pharmakotherapie
- E schleimhautverändernde Medikamente

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.

PRAXIS-TIPP

Ein Problem bei schwerer Monatsblutung?

Schwere Menstruationsblutungen sind der häufigste Grund, warum eine Verhütung mit einer Kupferspirale abgebrochen wird. Das heißt aber nicht, dass schwere Blutungen schon vor Einsatz der Spirale als Risikofaktor zu werten sind.

Zu diesem Ergebnis kommt eine Neuauswertung der Daten aus dem Contraceptive Choice Project, bei dem Frauen über zwei bis drei Jahre eine kostenfreie Kontrazeption angeboten worden war. Insgesamt hatten gut 9.000 Mädchen und Frauen teilgenommen, 918 hatten sich für eine Kupferspirale entschieden.

Vor Beginn der Verhütung schätzten alle Frauen die Schwere ihrer Monatsblutungen ein. 165 der Anwenderinnen der Kupferspirale gaben eine „schwere Blutung“ an (21 oder mehr Binden/Tamppons pro Zyklus) und 753 eine „nicht schwere Blutung“ (maximal 20 Binden/Tamppons pro Zyklus). Nach zwölf Mo-

naten verhüteten immer noch vergleichbar viele Teilnehmerinnen in beiden Gruppen mit der Kupferspirale: 80,2% der Mädchen und Frauen mit bereits zuvor schweren Blutungen und 85% derjenigen mit zuvor nicht schweren Blutungen ($p=0,24$). Damit stellte eine schwere Monatsblutung kein erhöhtes Risiko für einen Abbruch der Verhütungsmethode dar (HR 1,21; 95%-KI 0,88 - 1,66). **BA**

KOHORTENSTUDIE Hobby JH et al.: Effect of baseline menstrual bleeding pattern on copper intrauterine device contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 465.e1-5
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190757

Kontrazeptiva ohne Arztbesuch

Die Pille als OTC-Präparat?

Wären orale Kontrazeptiva rezeptfrei in der Apotheke erhältlich, könnte das den Zugang zu Verhütungsmitteln erleichtern und die Rate ungewollter Schwangerschaften verringern. Eine Übersichtsstudie beschäftigte sich mit den Vor- und Nachteilen.

In vielen Ländern besteht für orale Kontrazeptiva ärztliche Rezeptpflicht wie in Deutschland, in anderen werden sie von geschulten Apothekern verschrieben oder als OTC-Präparat verkauft. Forscher aus den USA untersuchten die Folgen der unterschiedlichen Verfügbarkeit. In die Analyse gingen vier Studien mit insgesamt über 5.000 Teilnehmerinnen ein.

In zwei neueren Studien aus Mexiko und den USA ergab sich bei einer OTC-Abgabe eine höhere Weiterführungsrate als bei einer ärztlichen Verordnung (adjustierte HR 1,58). Eine der beiden Studien belegte aber, dass bei einem Wegfall der Rezeptpflicht der Anteil der Anwenderinnen mit einer Kontraindikation steigt (21,4 vs. 13,8%).

Dies betraf besonders Frauen mit Hypertonie und Raucherinnen über 35 Jahre. Zwei weitere Studien fanden Hinweise auf ein leicht erhöhtes Nebenwirkungsrisiko unter OTC-Anwendung. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Thrombophlebitis oder Thromboembolie wurden jedoch in keiner Studie beobachtet.

In 23 Studien, die die Werte und Präferenzen abfragten, sprach sich die Mehrheit der Anwenderinnen für eine rezeptfreie Abgabe der Pille aus. Die Zustimmung von Seiten der Ärzte fiel moderater aus. **CW**

REVIEW Kennedy CE et al.: Should oral contraceptive pills be available without a prescription? A systematic review ... *BMJ Global Health* 2019; 4: e001402
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191258

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 im Vergleich zu 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 β im Gehirn (A β). Eine hohe körperliche Aktivität war assoziiert mit einem langsameren A β -assozierten kognitiven Abbau und langsamerem Volumenverlust von grauer Hirnsubstanz und Hirnrinde. Unabhängig davon war auch ein niedrigeres vaskuläres Risiko mit einem geringeren A β -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

DMPA

Kein Einfluss auf die HIV-Infektionsrate

In einigen Beobachtungsstudien ergaben sich Hinweise, dass eine Kontrazeption mit injizierbaren Hormondepots das HIV-Risiko erhöhen könnte. Eine internationale Studiengruppe ging dem Verdacht nach.

Insgesamt 7.829 verhütungswillige Frauen nahmen an der Studie teil, die in vier afrikanischen Ländern mit hoher HIV-Inzidenz durchgeführt wurde (Südafrika, Kenia, Sambia und Swasiland/Eswatini). Sie erhielten randomisiert eine von drei langfristigen Kontrazeptionsmethoden: Depot-Medroxyprogesteron-Acetat-Injektionen (DMPA), Kupfer-IUD oder Levonorgestrel-Implantat (LNG).

Innerhalb des 18-monatigen Follow-up steckten sich 397 Frauen mit dem HI-Virus an. Die Inzidenz in den drei Gruppen unterschied sich jedoch nicht signifikant (4,19 pro 100 Personenjahre mit DMPA, 3,94 mit Kupfer-IUD, 3,31 mit LNG-Implantat). Auch die Rate schwerer Nebenwirkungen lag mit 2 bis 4% in allen Gruppen ähnlich hoch. Allerdings war die Rate nebenwirkungsbedingter Studienabbrüche unter DMPA mit 4% am niedrigsten (Kupfer-IUD: 8%, LNG: 9%). Von den 255 ungeplanten Schwangerschaften traten 24% unter DMPA, 45% unter Kupfer-IUD und 31% unter LNG ein – die meisten jeweils nach einem Abbruch der Verhütungsmethode.

Die Ergebnisse sprechen nach Ansicht der Autoren dafür, die hocheffektiven und in afrikanischen Ländern beliebten DMPA-Injektionen verhütungswilligen Frauen nicht aufgrund eines potenziell höheren HIV-Infektionsrisikos vorzuenthalten. Die nach wie vor hohen HIV-Akquisitionsraten zeigen aber auch die Bedeutung einer effektiven HIV- und STI-Prävention. **CW**

RANDOMISIERTE STUDIE Evidence for contraceptive Options and HIV Outcomes (ECHO) Trial Consortium: HIV incidence among women using intramuscular depot medroxyprogesterone acetate, a copper intrauterine device, or a levonorgestrel implant ... Lancet 2019; 394: 303-13

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191267

PRAXIS-TIPP

Vorher über mögliche Blutungsveränderungen informieren

Die Kombination von Estradiolvalerat mit Dienogest soll die Zyklusstabilität in der oralen Kontrazeption verbessern. Wie es damit unter Real-Life-Bedingungen bestellt ist, untersuchten italienische Autoren.

In zwei Universitätskliniken in Pisa und Cagliari sammelte man retrospektiv die Daten von 354 Frauen, die eine Verhütung mit einem Vierphasen-Kombinationspräparat mit Estradiolvalerat (E2V, 1 bis 3 mg) und Dienogest (DNG, 2 bis 3 mg) begannen. Nach vier Jahren hatten 50,8% die Pille wieder abgesetzt. Als häufigste Ursache (bei 15%) dafür wurde ein inakzeptables Blutungsmuster genannt. Weitere Gründe waren Kopfschmerzen (4%), Stimmungsschwankungen (3,7%), Symptome von Hyperandrogenämie (3,1%), Gewichtszunahme (2,5%) und Brustspannen

(2,0%). In sechs Fällen wurde die Einnahme nach schwerwiegenden Nebenwirkungen gestoppt. Immerhin 65% verhüteten aber nach einem Jahr noch mit demselben Präparat.

Die meisten Frauen, die die Pille aufgrund der mangelnden Blutungskontrolle absetzten, taten dies innerhalb des ersten halben Jahres. Und: Junge Mädchen gaben deutlich schneller auf als erwachsene Frauen. **CW**

KOHORTENSTUDIE Fruzzetti F et al.: Contraception with estradiol valerate and dienogest: adherence to the method. Open Access J Contracept 2019; 10: 1-6

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191265

Induzierter Abort

Digoxin vereinfacht Spätabbruch

Ein Spätabbruch aus medizinischer Indikation nach der 20. SSW erfordert in der Regel einen vorherigen Fetoizid. Israelische Gynäkologen untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der intraamnialen Digoxin-Instillation.

59 Frauen, die aufgrund einer medizinischen Indikation einen Schwangerschaftsabbruch in SSW 21 bis 30 vornehmen ließen, erhielten am Tag vor dem Eingriff eine ultraschallgesteuerte intraamniale Injektion von 2 mg Digoxin zur Induktion eines Fetoizids. 18 bis 24 Stunden später war bei 55 Frauen (93,2%) keine fetale Herzaktivität mehr nachweisbar. In den restlichen Fällen erfolgte vor dem Abort eine intrakardiale Injektion von Kaliumchlorid.

EKG und Vitalfunktionen der Teilnehmerinnen blieben während der gesamten Prozedur unauffällig. Die mittlere Digoxinkonzentration im Serum lag sechs und zehn Stunden nach der Injektion innerhalb der

therapeutischen Breite (1,3 bzw. 1,24 ng/l). Keine der Frauen entwickelte klinische Zeichen einer Chorioamnionitis. Es kam zu keiner aushäusigen spontanen Entbindung.

Die israelische Kohortenstudie belegt die Wirksamkeit und Sicherheit der Methode bis zur 30. SSW. Im Vergleich zur gebräuchlicheren Kaliumchlorid-Injektion ins fetale Herz ist sie einfacher durchzuführen und potenziell weniger belastend für das betroffene Paar. **CW**

KOHORTENSTUDIE Sharvit M et al.: Intra-amniotic digoxin for fetocide between 21 and 30 weeks of gestation: a prospective study. BJOG 2019; 126: 885-9

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191111

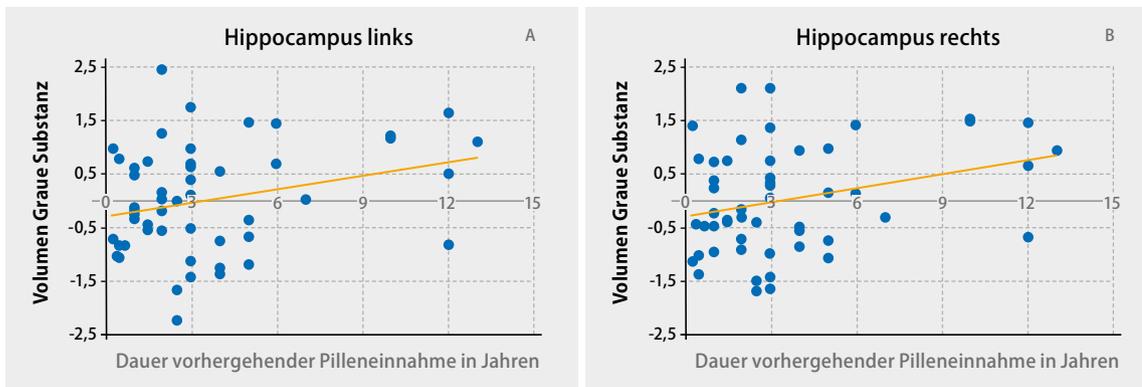


Abb. 1: Verhältnis von vorhergehender Pilleneinnahme und Volumen der Grauen Substanz im Hippocampus

MRT-Studie

Langfristige Gehirnveränderungen durch die Pille

Das Volumen verschiedener Hirnstrukturen wird, wie Studien nahelegen, von exogenen Hormonen merklich beeinflusst. Österreiche Neurowissenschaftlerinnen wiesen jetzt nach, dass die Veränderungen im Gehirn durch orale Kontrazeptiva auch nach deren Absetzen noch lange erhalten bleiben können.

Im Rahmen der Studie verglichen die Wissenschaftlerinnen an der Universität von Salzburg strukturelle MRT-Aufnahmen von 131 gesunden Frauen zwischen 18 und 35 Jahren mit natürlichem Menstruationszyklus. 52 der Probandinnen hatten noch nie hormonell verhütet, 52 in der Vergangenheit mindestens drei Monate lang ein orales Kontrazeptivum eingenommen und 27 mehrere verschiedene Präparate verwendet. Im Schnitt entsprach die Dauer der Pilleneinnahme (3,6 Jahre) in etwa der pillenfreien Zeit vor der MRT (3,3 Jahre).

Wie man basierend auf den Erkenntnissen aus früheren Studien bereits erwartet hatte, ergab sich eine positive Korrelation zwischen der Dauer der hormonellen Kontrazeption und dem Volumen des Hippocampus und der Basalganglien. Berücksichtigte man als Einflussfaktor allerdings, wie viel Zeit seit dem Absetzen der Pille vergangen war, so verschwand die Assoziation. Offensichtlich war der Effekt also reversibel.

Anders sah es allerdings bei den Basalganglien aus: Zwar nahm die Graue Substanz auch hier bilateral mit der Zeit wieder ab, doch blieb die Korrelation zwischen Pilleneinnahme und Volumen weiterhin erhalten.

Die Autoren schlossen aus ihren Beobachtungen, dass sich der Hippocampus etwa in dem gleichen Tempo zurückbildet, wie er während der Hormongabe an Volumen zugelegt hat. Bei den Basalganglien scheint dieser Rückbildungsprozess dagegen eine längere Zeit in Anspruch zu nehmen.

CW

Pletzer B et al.: Previous contraceptive treatment relates to grey matter volumes in the hippocampus and basal ganglia. *Sci Rep* 2019; 9(1): 11003
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191261

Verhütung

Gewichtszunahme bei verschiedenen Methoden

Langwirksame Kontrazeptiva wie Etonogestrel- und Levonorgestrel-Implantate oder Kupferspiralen können Schwangerschaften sehr effektiv verhindern. Eine Gewichtszunahme wird oft eher mit den hormonellen Verhütungsmethoden in Verbindung gebracht. Ist das wirklich so?

Eine Gewichtszunahme ist für die meisten Frauen eine unerwünschte Nebenwirkung der Verhütung. In einer aktuellen Studie wurde nun explizit untersucht, ob sie bei hormonellen Verhütungsmethoden wirklich gravierender ist als bei einer nicht-hormonellen Kontrazeption. Dafür verglich man die Daten von 995 Frauen, die über mindestens drei Jahre mit Etonogestrel verhüteten, mit denjenigen von 997 Frauen unter Kontrazeption mit Levonorgestrel und von 971 Frauen, die eine Kupferspirale verwendeten.

Unter den Etonogestrel- bzw. Levonorgestrelimplantaten nahmen die Frauen über drei Jahre insgesamt 3,0kg bzw. 2,9kg signifikant zu. Dagegen betrug die Gewichtszunahme bei den Anwenderinnen der Kupferspirale nur 1,1 kg. Der Unterschied war bei Frauen mit einem Ausgangsgewicht von mehr als 50kg signifikant (bei leichteren Frauen nicht). Eine statistische Analyse bezog zudem soziodemografische Faktoren, Ausgangsgewicht und Ausgangs-BMI, das Zentrum und die Zeit seit der Insertion mit ein. Sie ergab, dass die Nutzerinnen der Etonogestrel- bzw. Levonorgestrel-Implantate mit einem Ausgangsgewicht > 50kg pro Jahr 760 bzw. 790 g mehr zunahmten als die Nutzerinnen der Kupferspirale. Somit scheinen Frauen mit Hormonimplantat mit der Zeit tatsächlich etwas mehr an Gewicht zuzulegen als mit der Kupferspirale. Das Ausmaß fällt aber in allen Gruppen in etwa in den Bereich an Gewichtszunahme, der bei Erwachsenen über einen Dreijahreszeitraum generell beobachtet wird.

BA

RANDOMISIERTE STUDIE Bahamondes L et al.: A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. *Contraception* 2018; 98: 181-7
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190756

Darminfektion triggert Parkinson

Mutationen in dem Gen PINK1 sind die häufigste Ursache von früh beginnendem Parkinson beim Menschen. PINK1-Knock-out-Mäuse tragen dagegen kein erhöhtes Parkinson-Risiko – jedoch nur, wenn sie keimfrei gehalten werden. Induzierte man bei den Mäusen eine leichte Darminfektion, kam es zu einer Überstimulation des Immunsystems, die zur vermehrten Abtötung dopaminerger Neuronen führte. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das Protein PINK1 immunsuppressiv wirkt. *Matheoud D et al., Nature 2019; 571(7766): 565-9*

Geschlechterspezifischer Schmerz

Chronische Schmerzen scheinen bei männlichen und weiblichen Mäusen auf unterschiedlichen Wegen zu entstehen. Während die durch eine Verletzung des Ischiasnervs induzierten chronischen Schmerzen bei den Männchen durch eine Hemmung der Mikroglia-Zellen gelindert wurden, zeigte dies bei Weibchen keinen Effekt. Erst nachdem die weiblichen Mäuse keine T-Zellen mehr bilden konnten, waren sie ähnlich schmerzempfindlich wie die Männchen.

Dance A, Nature 2019; 567(7749): 448-50

Inaktives SIK fördert Tumorwachstum

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSLC) weisen häufig eine Mutation in dem Gen LKB1 auf. Weshalb inaktives LKB1 das Tumorwachstum fördert, konnten Forscher nun am NSLC-Mausmodell zeigen. In seinem funktionellen Zustand aktiviert LKB1 die Kinasen SIK1 und SIK3, die an der Bildung der Entzündungsfaktoren AP-1 und IL-6 beteiligt sind. Bei inaktivem LKB1 ist dieser Signalweg hingegen blockiert, was eine verringerte Entzündungsreaktion und somit eine erhöhte Proliferation von Tumorzellen zur Folge hat.

Hollstein PE et al., Cancer Discov 2019; Epub Jul 26; doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1261

Übergewichtige genießen länger

Eine Studie an 129 übergewichtigen und 161 normalgewichtigen Probanden kam zu dem Schluss, dass Menschen mit hohem BMI möglicherweise deshalb mehr essen, weil es ihnen länger schmeckt. So zeigten Übergewichtige beim Verzehr von Schokolade nicht nur eine stärkere initiale Geschmackswahrnehmung als normalgewichtige Probanden, der Geschmack nahm auch langsamer ab.

Miller AC et al., J Acad Nutr Diet 2019, Epub Jul 30; doi: https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.05.018

PCOS und Hypothyreose

Der Teufel steckt im Detail

Voraussetzung für die definitive Diagnose des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) ist der sichere Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Schon eine subklinische Hypothyreose kann kleine, aber feine Unterschiede im Stoffwechsel bedingen.

PCOS und Hypothyreose haben vieles gemeinsam, z. B. Menstruationsstörungen und Fertilitätsprobleme, Hyperandrogenämie und Gewichtszunahme. Bei einer subklinischen Hypothyreose sind die Symptome i.d.R. weniger stark ausgeprägt, können den Stoffwechsel von PCOS-Patientinnen aber dennoch merklich verschlechtern. Das zeigt eine Metaanalyse von neun Beobachtungsstudien, in welcher die Daten von insgesamt 1.537 euthyreoiden PCOS-Patientinnen und 301 PCOS-Patientinnen mit subklinischer Hypothyreose (SCH) verglichen wurden. Einige Parameter des Lipid- und Zuckerstoffwechsel fielen bei den

PCOS-Patientinnen mit SCH aber schlechter aus als bei den euthyreoiden Frauen. So wiesen Patientinnen mit subklinischer Hypothyreose gegenüber den euthyreoiden signifikant höhere Gesamt- und niedrigere HDL-Cholesterinwerte sowie signifikant erhöhte Triglyzeridspiegel und Nüchtern-glucosespiegel auf.

Aufgrund der hohen Heterogenität der Studien sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten.

OH

*De Medeiros SF et al.: Subclinical hypothyroidism impact on the characteristics of patients with polycystic ovary ... Gynecol Obstet Invest 2018; 83: 105-15
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190057*

PRAXIS-TIPP

Korrelation mit Gestationsdiabetes?

Die Schilddrüsenhormone sind eine wichtige Einflussgröße für den Stoffwechsel. Die Annahme liegt nahe, dass ihre Aktivität auch Bedeutung für das Risiko hat, dass sich ein Schwangerschaftsdiabetes entwickelt.

Die Frage stellt sich besonders in Ländern, in denen ein Jodmangel vorherrscht. Dazu gehört Finnland. Dort hat man die Zusammenhänge mit Hilfe einer Querschnittsstudie untersucht. Die wenigen zu diesem Thema vorliegenden Untersuchungen waren zu inkongruenten Ergebnissen gekommen.

Seit 1983 waren in dem skandinavischen Land rund zwei Millionen Serumproben von mehr als 950.000 Schwangeren gesammelt worden. Aus dieser Finnish Maternity Cohort (FMC) und dem Finnish Maternity Birth Register gewannen die Autoren die nötigen Daten. Man stellte aus dem Zeitraum 2012 bis 2013 eine Zufallsstichprobe von 224 Fällen von Schwangerschaftsdiabetes

(GDM) mit Einlingsgeburten zusammen und verglich sie mit ebenfalls 224 Kontrollen ohne GDM. Die Blutproben, die in der zehnten bis 14. SSW gewonnen wurden, analysierte man auf Jodid, Thyreoglobulin und TSH.

Sehr hohe Thyreoglobulin-Werte (die typisch für Populationen mit Jodmangel sind) korrelierten nicht mit dem Auftreten eines GDM. Auch für hohe TSH-Werte fand man keinen Zusammenhang. Für Frauen mit Jodidspiegeln in den untersten 5% der Verteilung ergab sich ebenfalls kein erhöhtes Risiko für GDM.

WE

*Bell GA et al.: The joint role of thyroid function and iodine concentration on gestational ... Acta Obstet Gynecol Scand 2019; 98: 500-6
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191435*

KASUISTIK

Eine heilbare „Demenz“

Gelegentlich wird in der Literatur von Tumoren in der Hypophyse mit verstärkter oder reduzierter endokriner Aktivität berichtet, die zuerst durch eine Demenz auffallen. Werden sie früh erkannt und wirksam behandelt, ist die Prognose günstig.

Einen solchen Fall beschreibt eine japanische Arbeitsgruppe. Es handelte sich um einen 72-jährigen Mann, dessen Beschwerden in intellektuellen Einbußen, verlangsamtem Denken, Bradykinesie, Anorexie, Probleme beim Ankleiden und Abfall der Leistungsfähigkeit bestanden. Die körperliche Untersuchung war weitgehend unauffällig. Man fertigte wegen der Demenz-Symptomatik ein zerebrales MRI an. Dabei fand sich ein Hypophysentumor (maximaler Durchmesser 18 mm) mit einem verstärkten Gadoliniumsignal. Die Hormonanalysen nach Stimulationstests ergaben reduzierte Aktivitäten

von ACTH/Cortisol, Wachstumshormon und LH/FSH. Man diagnostizierte ein symptomatisches Hypophysenadenom und nahm eine komplette transsphenoidale Resektion vor. Die Histologie sprach für ein gonadotropes Adenom. Der Patient wurde unter Hydrocortison (15 mg/d) entlassen. Endokrine Toleranztests zwei Monate später zeigten normalisierte oder gebesserte Reaktionen. Auf der modifizierten Rankin-Skala ergab sich ein Wert von 0.

WE

Morinaga Y et al.: Effectiveness of endoscopic transsphenoidal surgery for gonadotroph ... Intractable Rare Dis Res 2019; 8: 217-20
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191493

Isolierte maternale Hypothyroxinämie

Schilddrüsenfunktion auch bei Normwerten wiederholt testen

In China fand man Hinweise, dass im zweiten Trimenon sinkende Thyroxinspiegel das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen erhöhen.

Bei insgesamt 3.398 Schwangeren wurden im ersten und/oder zweiten Trimenon per Immunassay die Serumkonzentrationen von fT4 und TSH bestimmt. Im ersten Trimenon wiesen 201 Patientinnen eine isolierte maternale Hypothyroxinämie (IMH) mit erhöhtem fT4, aber normalem TSH auf. Auf eigenen Wunsch begannen 95 eine Levothyroxin-Therapie (50 µg/Tag), der Rest blieb unbehandelt. Auf die Inzidenz von Schwangerschaftskomplikationen wirkte sich die IMH jedoch nicht aus – weder mit noch ohne Therapie.

Bei 121 Frauen mit zu Beginn normalen fT4-Werten wurde allerdings bei der Folgeuntersuchung im zweiten Trimenon eine IMH diagnostiziert. In dieser Gruppe

fand sich ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftshypertonie (21,49 versus 13,41%) sowie für eine Makrosomie des Kindes (8,26% versus 3,45%). Als besonders ausgeprägt erwies sich der Effekt bei relativ schlanken Frauen mit einem BMI unter 25 kg/m². Bei ihnen kletterte bei einer IMH das Risiko für Schwangerschaftshypertonie auf das Vierfache (aOR 4,20) und für Makrosomie auf das Doppelte (aOR 1,94). Die IMH in der Frühschwangerschaft wurde in früheren Studien mit einem schlechteren neuropsychologischen Outcome des Kindes in Verbindung gebracht.

CW

KOHORTENSTUDIE Gong X et al.: The impact of isolated maternal hypothyroxinemia during the first ... J Endocrinol Invest 2019; 42: 599-607
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191262

Eferox®

Lösung zum Einnehmen 100 µg / 5 ml · 100 ml

Wirkstoff: Levothyroxin-Natrium



- 100ml-Flasche entspricht 2000µg
- Kinder-gesicherte Verschlusskappe
- Dosierspritze bis 5ml mit 0,1ml Teilstriechen (± 2µg 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: Herzklopfen; 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.

Männlicher Hypogonadismus

Bei Kinderwunsch auf Testosteron verzichten

Bei einem Androgenmangel erhalten insbesondere ältere Männer häufig eine Testosteronsubstitution. Trotz gesteigerter Libido leidet darunter aber die Fertilität.

Die intratestikuläre Testosteronproduktion wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und die Ausschüttung von FSH und LH reguliert. Durch negatives Feedback drosselt exogenes Testosteron die Freisetzung von FSH und LH, senkt die Testosteronkonzentration im Hoden und bremst die Spermatogenese. Als hormonelles Kontrazeptivum für Männer hat sich Testosteron bisher nicht als ausreichend wirksam erwiesen; eine Azoospermie wurde innerhalb von vier Monaten aber bei 65% der Anwender erreicht. Nach dem Absetzen normalisiert sich das Spermogramm bei 64 bis 84% der Männer innerhalb einiger Monate. Insbesondere bei älteren Patienten und einer langfristigen

Testosterontherapie scheint das jedoch nicht gewährleistet. Möchte ein Mann noch Nachwuchs zeugen, sollte er deshalb keine Testosteronsubstitution erhalten, empfahlen US-amerikanische Urologen. Zur Behandlung eines Hypogonadismus können stattdessen Clomifen und/oder hCG eingesetzt werden, die die Testosteronproduktion ohne negativen Effekt auf die Spermatogenese stimulieren. Auch nach dem Absetzen der Androgentherapie hat sich die subkutane hCG-Administration als wirksames Mittel zum Ankurbeln der Spermproduktion erwiesen. **CW**

Patel AS et al.: Testosterone is a contraceptive ... World J Mens Health 2019; 37: 45-54
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190574

KASUISTIK

Das erste Baby aus transplantiertem Uterus

Im September 2013 wurde in Göteborg erstmals ein Kind aus einem transplantierten Uterus geboren. Das Organ stammte allerdings von einer lebenden Spenderin. Das ist eine höchst seltene Option. Nun ist der Kunstgriff erstmals auch mit dem Uterus einer verstorbenen Spenderin gelungen.

Ende letzten Jahres wurde aus der Universitätsklinik von Sao Paulo, Brasilien, von der Geburt eines lebenden Kindes nach Transplantation eines Uterus einer Verstorbenen berichtet. Die 32-jährige Mutter hatte an einem MRKH-Syndrom gelitten. Die 45 Jahre alte Spenderin war einer Subarachnoidalblutung erlegen. Sie hatte drei Kinder vaginal entbunden. Die Empfängerin des Organs durchlief vier Monate vor der Transplantation einen In-vitro-Fertilisationszyklus, aus dem acht Blastozysten gewonnen wurden, die man einfro. Die Transplantation verlief ohne wesentliche Komplikationen.

37 Tage nach der Transplantation kam es zur ersten Menstruation, danach stellte sich eine regelmäßige Monatsblutung ein.

Nach sieben Monaten wurde ein kryokonservierter Embryo implantiert; es kam zur Schwangerschaft. Diese verlief unauffällig. In SSW 36 holte man das Baby mittels Sectio. Das Mädchen wog 2.550g und entwickelte sich normal. Man entfernte dann den Uterus wieder, um der Frau eine weitere Immunsuppression zu ersparen. **WE**

Ejzenberg D et al.: Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor ... Lancet 2018; 392: 2697-704

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191430

Schwangerschaftsverlauf

Rolle des präkonzeptionellen Folsäurespiegels

Ein unzureichender Folsäurespiegel bei Frauen im gebärfähigen Alter ist nachweislich mit einer Reihe von Komplikationen bei der Fortpflanzung verbunden, wie z.B. Anovulation, Subfertilität oder auch Schwangerschaftsverlust. Eine US-amerikanische Studie untersuchte nun den Zusammenhang zwischen dem präkonzeptionellen Folsäurestatus und Schwangerschaft.

Unter den 1.228 Teilnehmerinnen der Studie wurden 797 (64,9%) Schwangerschaften aber auch 188 (23,9%) Fehlgeburten registriert. Von den vollständig aufgezeichneten Menstruationszyklen (3.869) wurden 12,6% als anovulatorisch eingestuft, wobei bei 27,3% der Frauen mindestens ein anovulatorischer Zyklus auftrat. Die präkonzeptionellen Serumfolatsäurespiegel bewegten sich zwischen 14,4 und 90,1 nmol/l (Median: 58,2 nmol/l), die des Homocysteins zwischen 2,9 und 31,6 µmol/l (Median: 8,0 µmol/l). Es bestand eine positive Assoziation zwischen dem präkonzeptionellen Folsäurespiegel und dem Alter der Mutter, jedoch eine negative Assoziation zum BMI. Höhere Folsäurewerte wurden bei verheirateten Frauen mit einem höheren Einkommen, einem höheren Bildungsstand und Frauen, die nicht rauchten und keinen Alkohol tranken, gemessen.

Es gelang jedoch nicht, einen sinnvollen Zusammenhang zwischen dem präkonzeptionellen Folsäure- oder Homocysteinspiegel und Anovulation sowie dem Auftreten und Verlauf einer Schwangerschaft herzustellen. Eine Assoziation konnte nur nachgewiesen werden zwischen dem präkonzeptionellen Plasmahomocysteinspiegel und einem erhöhten Risiko für einen Schwangerschaftsverlust bei Frauen mit zwei vorangegangenen Fehlgeburten. **GH**

KOHORTENSTUDIE DeVilbiss EA et al.: Preconception folate status and reproductive outcomes among a prospective cohort of folate-replete women. Am J Obstet Gynecol 2019; 221(1): 51.e1-10

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191217

SCHONMAL BEIM KONGRESS EINGENICKT?

Welche Faktoren das Risiko für Kongress-Sekundenschlaf erhöhen (neben Schummerlicht und schlechten Dias), lesen Sie in unserem neuen Supplement



Das Supplement „Die **Dritte** Seite“ erhalten Sie **nur als Abonnent** der **GynDepesche exklusiv, gratis und automatisch** zugesandt.

Abonnieren Sie jetzt die **GynDepesche** mit dem Coupon auf Seite 20 in diesem Heft oder schnell und komfortabel unter www.gfi-online.de/abo

Brasilianische Studie

In der Stillzeit leidet die Sexualfunktion

Die Versorgung eines Säuglings stellt Mütter vor psychische und physische Herausforderungen. Kein Wunder, dass sich das auch auf das Sexuelleben auswirkt.

Im brasilianischen Bundesstaat São Paulo füllten 355 junge Mütter validierte Fragebögen zu ihrer Sexualfunktion und ihrer Lebensqualität aus. Die Teilnehmerinnen waren Frauen bis 23 Monate post partum, die ihr Kind voll oder teilweise stillten. Bei 58,3% von ihnen wurde anhand des FSFI-Scores (Female Sexual Function Index) eine sexuelle Dysfunktion diagnostiziert. Als Problem stellte sich insbesondere eine mangelnde Lubrikation heraus, unter der fast 90% der befragten Mütter litten. Jede Zweite klagte über eine eingeschränkte sexuelle Befriedigung.

In Multivarianzanalysen offenbarten sich fünf Faktoren, die mit der Sexualfunktion assoziiert waren. Teilnehmerinnen, die dem Sex in ihrer Beziehung nur geringe Bedeutung zumaßen, wenig mit ihrem Partner kommunizierten oder deren Beischlafhäufigkeit nach der Geburt des Kindes gesunken war, wiesen ein etwa zweieinhalb Mal so hohes Risiko einer sexuellen Dysfunktion auf. In einer ähnlichen Größenordnung wirkte sich eine niedrige Lebensqualität aus. Eine sexualmedizinische Beratung verringerte das Risiko dagegen um zwei Drittel.

Neben den hormonellen Veränderungen beeinflusst offensichtlich auch die sexuelle Reaktion des Partners nach der Geburt die weibliche Sexualfunktion, mutmaßten die Autoren. Verbessert werden könnte das Sexuelleben stillender Mütter durch ein gezieltes Ansprechen der Problematik und Empfehlungen, zum Beispiel von Gleitmitteln zur Prävention von Dyspareunie. **CW**

Fuentealba-Torres M et al.: What are the prevalence and factors associated with sexual dysfunction in breastfeeding women? A Brazilian cross-sectional analytical study. *BMJ Open* 2019; 9(4): e025833
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191270

Menopausale Symptome

Gezielt nach sexuellen Problemen fragen

Forscher evaluierten die Inzidenz einer sexuellen Dysfunktion bei Frauen mit menopausalen Beschwerden und fanden einen positiven Einfluss der Hormonersatztherapie (HRT).

Bei 294 Frauen zwischen 40 und 65 Jahren wurde anhand des Female Sexual Function Index (FSFI) die Sexualfunktion bestimmt. Jeweils etwa die Hälfte der Teilnehmerinnen war peri- bzw. postmenopausal. Rund 80% litten an menopausalen Beschwerden. Am stärksten ausgeprägt waren urogenitale Probleme, während somatische Symptome – wie Hitzewallungen und Schlafstörungen – eine untergeordnete Rolle spielten.

Bei 70% der befragten Frauen ermittelte man anhand des FSFI-Scores eine sexuelle Dysfunktion. Die größten Einbußen fanden sich im Bereich der Libido. Menopausale Beschwerden zeigten in allen sechs Domänen des FSFI (Libido, sexuelle Erregung, Lubrikation, Orgasmus, Befriedigung und Schmerzen) einen negativen Einfluss auf den Score. Als signifikante unabhängige



Einflussfaktoren erwiesen sich die HRT und somatische Symptome: Bei Frauen ohne HRT mit Beschwerden nicht somatisch-vegetativen Ursprungs stieg das Risiko sexueller Probleme. **CW**

Dabrowska-Galas M et al.: Sexual dysfunction in menopausal women. *Sex Med* 2019; doi: 10.1016/j.esxm.2019.06.010
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191266

Typ-1-Diabetes

Diabetikerinnen nach Sexuelleben fragen

Nicht nur bei Männern kann Typ-1-Diabetes zu sexuellen Problemen führen. Auch die weibliche Sexualfunktion scheint unter der Stoffwechselstörung zu leiden.

In einem Prager Diabetes-Zentrum füllten 40 Patientinnen drei Fragebögen zu ihrer Sexualfunktion und zu eventuellen depressiven Symptomen aus. Zusätzlich wurden die Werte für HbA_{1c}, TSH und fT4 bestimmt. Die Teilnehmerinnen waren im Schnitt 32 Jahre alt und litten seit 14 Monaten an Typ-1-Diabetes.

Der FSFI-Score (Female Sexual Function Index) offenbarte bei 58% der Diabetikerinnen eine sexuelle Dysfunktion. Je länger die Stoffwechselerkrankung bereits andauerte, desto stärker schien das Sexuelleben beeinträchtigt. Mikrovaskuläre Komplikationen, die glykämische Kontrolle oder das Alter der Patientin wirkten sich nicht signifikant aus. Die Kriterien für eine Depression erfüllten nur vier Frauen; den-

noch fand sich eine starke Korrelation zwischen der Schwere depressiver Symptome und dem Ausmaß der sexuellen Dysfunktion. Auch bei den 22 Teilnehmerinnen, die wegen einer autoimmunen Hypothyreoiditis in Behandlung standen, war der FSFI-Score im Schnitt höher. Es zeigte sich jedoch keine Assoziation mit dem TSH- oder fT4-Wert. Die Prävalenz einer sexuellen Dysfunktion unter gesunden Frauen in Tschechien wird mit 20% angegeben. Die Autoren empfehlen daher, Diabetespatientinnen gezielt nach sexuellen Problemen zu befragen – insbesondere, wenn weitere Endokrinopathien vorliegen. **CW**

Stechova K et al.: Sexual dysfunction in women treated for type 1 diabetes ... *Sex Med* 2019; 7: 217-26
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191281

Ihr neuer Arbeitsspeicher: Die Wissensdatenbank der GFI.

Rund 150.000 Studienzusammenfassungen und die aktuellen CME-Fortbildungen der Gyn-Depesche stellen wir Ihnen ab sofort zusätzlich tagesaktuell und kostenlos in unserer Wissensdatenbank* mit weiterführenden Links zur Verfügung:

www.gyn-depesche.de

1 2

3

* Um alle Texte und weiterführende, kostenlose Links nutzen zu können, registrieren Sie sich bitte.

Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail.
Jetzt registrieren:
www.gyn-depesche.de/newsletter

Die für Sie relevanten Inhalte
finden Sie im Handumdrehen:

- 1 Über die Volltextsuche im Suchschlitz
- 2 Über Eingabe des ICD-10-Codes in den Suchschlitz
- 3 Über das Auswahlmnü **INDIKATION**
- 4 Über den Direktlink in der Printausgabe,
z. B.: www.gyn-depesche.de/150027

Präeklampsie

Plazentationsfehler mit komplexen Folgen



Das Verständnis der Pathophysiologie der Präeklampsie hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht.

Die Definition der Präeklampsie hat sich gewandelt: Bisher galten eine neu auftretende Hypertonie und Proteinurie in der zweiten Schwangerschaftshälfte als die entscheidenden Kriterien. Nach den neuen Vorgaben der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) ist eine Proteinurie für die Diagnose nicht mehr zwingend erforderlich: Eine Präeklampsie kann auch vorliegen, wenn zum neu aufgetretenen Bluthochdruck (systolisch > 140 , diastolisch > 90 mmHg) nach der 20. SSW andere maternale Organdysfunktionen hinzukommen, etwa Nierenversagen, eingeschränkte Leberfunktion, hämatologische Komplikationen oder neurologische Symptome. Auch eine fetale Wachstumsrestriktion oder ein abnormer uteroplazentarer Blutfluss im Doppler-Ultraschall zusätzlich zur Hypertonie gilt als hinreichendes Kriterium. Darüber hinaus sprach sich die ISSHP dafür aus, die Begriffe „milde“ und „schwere“ Präeklampsie nicht mehr zu verwenden. Stattdessen wird zunehmend Wert darauf gelegt, zwei Subtypen zu differenzieren: die „early onset“ und die „late onset“ Präeklampsie mit einer Grenze in der 34. SSW.

„Early onset“ Präeklampsie

Eine zentrale Rolle bei der frühen Form der Präeklampsie spielt oxidativer Stress im Synzytiotrophoblast – der Zellschicht an der Oberfläche der Chorionzotten, die in direktem Kontakt mit dem mütterlichen Blut steht. Verursacht wird er in erster Linie durch eine Minderdurchblutung der Plazenta, die aus einer gestörten Umwandlung der maternalen Spiralarterien in der Frühschwangerschaft resultiert. In Folge sezerniert der Synzytiotrophoblast eine Mischung unterschiedlicher Substanzen in den maternalen Blutkreislauf, darunter proinflammatorische Zytokine, Exosomen, anti-angiogenetische Faktoren und zellfreie fetale DNA. Diese Mediatoren führen

zu einer Dysfunktion der maternalen peripheren Endothelzellen, einer systemischen Entzündungsreaktion und dem klinischen Bild der Präeklampsie. Bereits vor der Manifestation der Symptome ist der Blutfluss zu den maternalen Organen reduziert, es kommt zu Vasospasmen, einer Aktivierung der Gerinnungskaskade und Verringerung des Plasmavolumens.

In ihrer Pathophysiologie ähneln sich die fetale Wachstumsrestriktion und die early-onset-Präeklampsie. Beide resultieren aus einer fehlerhaften Umbildung der Spiralarterien. Im Vergleich zur fetalen Wachstumsrestriktion findet man bei der Präeklampsie eine stärker ausgeprägte plazentare Seneszenz mit höheren Werten von proinflammatorischen Zytokinen im maternalen Serum, zellfreier fetaler DNA, Leptin, plazentaren apoptotischen Zelltrümmern, sFLT (lösliche fms-like Tyrosinkinase), Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) sowie eine geringere Serumkonzentration von PIGF (plazentarer Wachstumsfaktor). Dies spiegelt vermutlich das Ausmaß der initialen Malperfusion wider.

Von besonderer Bedeutung scheint das Verhältnis der plazentaren Biomarker sFLT und PIGF zu sein: ein hoher sFLT/PIGF-

RISIKOFAKTOREN FÜR PRÄEKLAMPISIE

- chronische Hypertonie
- Antiphospholipidsyndrom
- systemischer Lupus erythematodes
- Diabetes vor der Schwangerschaft
- chronische Nierenleiden
- Mehrlingsschwangerschaft
- BMI > 30 kg/m² vor der Schwangerschaft
- frühere Totgeburt
- Nulliparität
- maternales Alter > 40 Jahre
- langes Schwangerschaftsintervall (> 5 Jahre)
- niedriges Bildungsniveau
- frühere Präeklampsie
- assistierte Reproduktion
- frühere intrauterine Wachstumsrestriktion
- frühere vorzeitige Plazentalösung

Quotient ist ein guter Marker für die plazentare Komponente der Präeklampsie und für eine fetale Wachstumsrestriktion.

„Late onset“ Präeklampsie

Bei der late-onset-Form scheinen oxidative Veränderungen aufgrund einer zunehmenden Diskrepanz zwischen dem maternalen Blutfluss und den metabolischen Anforderungen des Fetus und der Plazenta im Vordergrund zu stehen. Sie können im Zusammenspiel mit maternalen kardiovaskulären Risikofaktoren zur Präeklampsie führen.



Hypertonie gilt als klassischer Risikofaktor für die Präeklampsie

Prävention und Therapie

Maßnahmen zur Prävention haben sich bisher wenig erfolgreich gezeigt. Wie eine Metaanalyse zeigte, kann niedrig dosiertes ASS (Acetylsalicylat, < 165 mg/Tag) die Inzidenz der Präeklampsie sowie die Frühgeburtenrate und die Mortalität geringfügig senken. Empfohlen wird die Prophylaxe derzeit nur für Frauen mit einem erhöhten Risiko. In Regionen mit einer schlechten Kalziumversorgung kann auch eine Supplementierung von 1,5 bis 2 mg Kalzium die Blutdruckerhöhung und ihre negativen Folgen verringern.

Die Gabe der antioxidativen Vitamine C und E zur Reduktion des oxidativen Stresses in der Plazenta hat sich dagegen nicht als effektiv erwiesen – möglicherweise, weil die Therapie erst in der 10. SSW, also nach der Umstrukturierung der Spiralarterien, startete. In einer kleinen Studie ergaben sich Hinweise, dass auch eine prophylaktische antihypertensive Therapie

mit Pravastatin die Inzidenz der Präeklampsie senken könnte. Auch der Einsatz von Arginin als Vorstufe von Stickstoffmonoxid zeigte in kleinen Versuchsreihen ermutigende Ergebnisse. Der PDE-5-Hemmer Sildenafil war dagegen mit einem höheren Komplikationsrisiko assoziiert.

Bei einer manifesten Präeklampsie besteht die einzige kausale Therapie für die Mutter in der Entbindung. Für den Fetus ist zwischen dem Komplikationsrisiko durch die frühe Geburt und der erhöhten Sterblichkeit aufgrund der Obstruktion der placentaren Arterien abzuwägen. Eine anti-hypertensive Therapie kann maternalen Hirnblutungen vorbeugen. Die Wahl des geeigneten Mittels beruht vor allem auf der Erfahrung des behandelnden Arztes. Als Antikonvulsivum zur Behandlung oder Prävention von Krampfanfällen hat sich Magnesiumsulfat als wirksamer erwiesen als andere Substanzen. **CW**

REVIEW Burton GJ et al.: Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ* 2019; 366: l2381

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191279

Frage 3: Was spricht nicht für Präeklampsie?

- A neue Hypertonie
- B bestehende Weißkittelhypertonie
- C Proteinurie
- D Thrombozytopenie
- E fetale Wachstumsrestriktion

Frage 4: Welcher Biomarker ist erniedrigt?

- A Leptin
- B zellfreie fetale DNA
- C sFTL
- D PIGF
- E sFLT/PIGF-Quotient

Frage 5: Antikonvulsivum der Wahl ist

- A Phenytoin
- B Diazepam
- C Lorazepam
- D Gabapentin
- E Magnesiumsulfat

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.

Tabakkonsum in der Schwangerschaft

Rauchen beschleunigt Pubertät des Nachwuchses

Die Nikotinexposition im Mutterleib fördert offenbar bei Mädchen und Jungen einen früheren Eintritt in die Pubertät.

Knapp 16.000 Kinder aus der Danish National Birth Cohort beantworteten ab dem elften Lebensjahr halbjährlich Fragen zur Entwicklung ihrer Geschlechtsmerkmale. 28% der Mütter hatten im ersten Trimenon der Schwangerschaft geraucht, 6% mehr als zehn Zigaretten pro Tag. Als potenzielle weitere Einflussfaktoren auf die sexuelle Entwicklung des Nachwuchses berücksichtigten die Autoren unter anderem das Alter der Mutter bei der Entbindung und bei der eigenen Menarche, ihren BMI, ihren Alkoholkonsum sowie das väterliche Rauchverhalten während der Schwangerschaft und postnatale Nikotinexposition.

Für die Söhne ergab sich eine dosisabhängige Beziehung zwischen dem Zigaretten-

konsum der Mutter während der Schwangerschaft und dem Beginn aller Tanner-Stadien. So waren die Genitalien bis zu 5,9 Monate früher ausgewachsen (Tanner V); der Stimmbruch setzte 1,8 bis 3,1 Monate früher ein als bei Söhnen von Nichtraucherinnen. Bei Mädchen zeigte sich eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung nur bei der Brustentwicklung sowie bei der Schambehaarung im Tanner-Stadium III bis V. Die Menarche trat bei Mädchen, deren Mütter im ersten Trimenon viel geraucht hatten, im Schnitt 4,3 Monate früher ein. **CW**

KOHORTENSTUDIE Brix N et al.: Maternal smoking during pregnancy and timing of puberty in sons and daughters: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2019; 188: 47-56

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191259

PRAXIS-TIPP

Kein höheres Accreta-Risiko durch schnelle Konzeption

Uterusnarben erhöhen das Risiko einer abnormen Plazentaimplantation. Die Zeitspanne von einer Sectio bis zur nächsten Schwangerschaft dagegen nicht.

Forscher aus den USA untersuchten, welchen Einfluss das Schwangerschaftsintervall auf die Inzidenz von Plazentaimplantationsstörungen hat. Die Studiengruppe umfasste 67 Patientinnen mit Placenta accreta, increta oder percreta nach einem früheren Kaiserschnitt. Als Kontrollen dienten 86 Schwangere mit Zustand nach Sectio und Placenta praevia, die die Uterusnarbe überdeckte, aber ohne abnorme Implantation.

Die Wissenschaftler hatten vermutet, ein kurzes Schwangerschaftsintervall würde aufgrund einer unzureichenden Heilung der Hysterotomie das Risiko einer Implantationsstörung erhöhen.

Ihre Hypothese bestätigte sich nicht: Im Schnitt waren in der Studiengruppe 30 Monate bis zur nächsten Konzeption vergangen, in der Kontrollgruppe 29. Auch für die Subgruppen, die innerhalb von 18 oder weniger als zwölf Monaten schwanger geworden waren, ergab sich kein signifikanter Unterschied zu denen mit einem längeren Intervall. Demnach scheint ein kurzes Schwangerschaftsintervall nach einer Sectio das Risiko einer abnormen Plazentaimplantation nicht zu erhöhen. **CW**

KOHORTENSTUDIE Martimucci K et al.: Interpregnancy interval and abnormally invasive placentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 183-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191269

Supplementation

Zu viel Folsäure kann schaden

Die langfristige Einnahme von hochdosierter Folsäure vor und während der Schwangerschaft kann das Risiko von Gestationsdiabetes erhöhen. Dafür sprechen Daten aus China.

Zu Beginn ihrer Schwangerschaft und bei regelmäßigen Nachuntersuchungen gaben 4.353 Frauen ohne Vorerkrankungen darüber Auskunft, ob, in welcher Dosierung und wie lange sie ein Folsäurepräparat eingenommen hatten. Anhand der Dosis (400 bis 799 µg bzw. ≥800 µg) und der Dauer der Supplementierung (weniger als vier Wochen vor der Konzeption und/oder 16 Wochen danach bzw. über einen längeren Zeitraum) teilte man die betreffenden Frauen in vier Gruppen ein. Beim oralen Glucosetoleranztest in der 24. bis 28. SSW offenbarte sich bei 8,6% Frauen ein Gestationsdiabetes. Signifikant erhöht war das Risiko bei einer langfristigen hochdosierten Folsäure-Supplementierung: Nach Adjustierung an potenzielle Störfaktoren stieg es im Vergleich zur Gruppe der Frauen, die nicht Folsäure supplementierten, auf das Doppelte. Besonders groß war der Effekt bei Frauen mit Diabeteserkrankungen in der Familie. Eine Einnahme von <800 µg Folsäure bewirkte im Schnitt eine Risikosteigerung um etwa 20% (nicht-signifikant).

In einer Dosierung von 400 µg pro Tag hat sich die Folsäuregabe als effektiv zur Prävention von Neuralrohrdefekten erwiesen. Eine höhere Dosierung über mehrere Monate erscheint nach Ansicht der Autoren – sofern keine konkrete Indikation besteht – angesichts der Studienergebnisse nicht gerechtfertigt. **CW**

KOHORTENSTUDIE Li Q et al.: High-dose folic acid supplement use from prepregnancy through midpregnancy ... *Diabetes Care* 2019; 42: e113-5
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191275

Mutterschutz

Schichtarbeit erhöht Abortrate

Eine Metaanalyse bestätigt, dass lange Arbeitszeiten, Schicht- und Nachtarbeit in der Schwangerschaft zu einem höheren Komplikationsrisiko beitragen.

Analysiert wurden 62 Beobachtungsstudien mit insgesamt knapp 200.000 Teilnehmerinnen, in denen die Auswirkungen von potenziell belastenden Arbeitszeitmodellen in der Schwangerschaft untersucht wurden.

Das Ergebnis spricht für das deutsche Mutterschutzgesetz: Waren Schwangere im rotierenden Schichtbetrieb beschäftigt, so stieg das Risiko einer Frühgeburt um 13%, das eines SGA-Babys (small for gestational age) um 18%, das für Präeklampsie um 75% und das für Gestationshypertonie um 19%. Konstante Nachtschichten waren assoziiert mit einem um 21% erhöhten Frühgeburts- und um 23% erhöhten Fehlgeburtsrisiko im Vergleich zu festen Tagesarbeitszeiten.

Schwangere mit einer Wochenarbeitszeit von mehr als 40 Stunden hatten ebenfalls ein höheres Risiko für Früh- oder Fehlgeburten (um 21 bzw. 38%), außerdem bekamen sie häufiger ein Kind mit niedrigem Geburtsgewicht oder SGA-Baby (+43 bzw. 16%). Allerdings bewerteten die Autoren die Evidenz durchweg als gering oder sehr gering. Sozio-ökonomische Unterschiede wurden nur in einem kleinen Teil der Studien als potenzielle Einflussgröße berücksichtigt. **CW**

METAANALYSE Cai C et al.: The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; Epub Jul 2; doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.051
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191274

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“.

PRAXIS-TIPP

Dauer der Geburt entscheidend

Eine norwegische Studie untersuchte die Folgen einer Uterusruptur für das Neugeborene und ermittelte Risikofaktoren für die damit verbundene Mortalität.

In einem Zeitraum von 1967 bis 2008 wurden unter knapp 2,5 Millionen Geburten 244 Fälle mit kompletter Uterusruptur (UR) identifiziert. Die Schwangerschaftsdauer betrug bei 56,5 % der Neugeborenen 37 bis 40 Wochen, bei 38,5 % lag sie über 41 Wochen, bei 4,5 % zwischen 28 und 36 Wochen und bei 0,4 % 23 bis 28 Wochen.

44,7 % dieser Kinder waren gesund, 23 % mussten jedoch auf die neonatale Intensivstation verlegt werden, 6,1 % erlitten eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie und 26,2 % starben während der Geburt.

Ob der Uterus vernarbt war oder nicht, beeinflusste die Sterberate der Neugeborenen nicht. Die neonatale Mortalität stieg aber bei einer Pari-

tät ≥ 3 , plötzlichem Aussetzen der Wehen, bei Geburten kurz nach Mitternacht, Plazentaablösung und/oder fetaler Extrusion.

Im Falle der Plazentaablösung spielte die Zeit zwischen kompletter Uterusruptur und Geburt eine stark entscheidende Rolle. Betrug sie über 30 Minuten, bestand ein höheres Risiko eines Säuglingstodes (OR 16,7) als bei einem Intervall von < 20 Minuten. Dabei wuchs mit jeder weiteren Minute das Sterberisiko um 10 %, und die Chance, ein gesundes Kind zu gebären, verringerte sich jeweils um 5%. **GH**

Al-Zirqi I et al.: Infant outcome after complete uterine rupture. Am J Obstet Gynecol 2018; 219(1): 109.e1-e8
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190776

Wehenschmerz

Remifentanil halbiert PDA-Rate

Remifentanil wird in der Geburtshilfe bislang kaum eingesetzt, weil robuste Evidenz für seine Überlegenheit gegenüber Pethidin fehlte. Die RESPITE-Studie könnte dies ändern.

In der Studie RESPITE wurde die Rate zusätzlicher Epiduralanästhesien unter Analgesie mit Pethidin und Remifentanil verglichen. 400 Frauen, die zur Linderung ihrer Wehenschmerzen ein Opioid benötigten, erhielten Remifentanil i.v. als patientenkontrollierte Analgesie (40 µg, maximal alle 2 min) oder Pethidin i.m. (100 mg alle vier Std., bis zu 400 mg in 24 Std.).

In der Remifentanil-Gruppe verlangten 19 % der Frauen zusätzlich noch nach einer PDA. In der Pethidin-Gruppe taten dies 41 %. Zudem erwies sich das Risiko einer instrumentell-vaginalen Entbindung bei einer Analgesie mit Remifentanil als signifikant geringer (15 vs. 26 %). Allerdings wie-

sen die Teilnehmerinnen in dieser Gruppe häufiger eine niedrige O₂-Sättigung auf (14 vs. 5 %) und benötigten öfter zusätzlichen Sauerstoff. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden jedoch weder bei Müttern noch bei Kindern beobachtet.

Die Autoren stellen die routinemäßige Anwendung von Pethidin in Frage. Würde man stattdessen Remifentanil als First-Line-Analgetikum einsetzen, könnte das vielen Frauen eine PDA und die negativen Begleiterscheinungen einer Zangen- oder Saugglockengeburt ersparen. **WE**

RANDOMISIERTE STUDIE Wilson MJ et al.: Intravenous remifentanil patient-controlled analgesia versus ... Lancet 2018; 392: 662-72
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190588

**VagiFit® Vaginalkonusen**

5 Konusen mit untersch. Gewichten zum Einführen in die Scheide



Erstattungsfähig

Hilfsmittel-Nr. 15.25.19.0026

**FÜR EINEN
UNBESCHWERTEN ALLTAG**

zur Kräftigung der Beckenbodenmuskulatur & Behandlung der Belastungsinkontinenz

- ✓ Das Set besteht aus 5 tamponförmigen Konusen mit unterschiedlichen Gewichten, die in die Scheide eingeführt werden
- ✓ Die Übungen sind leicht erlernbar & in den Tagesablauf integrierbar
- ✓ Das Training mit Vaginalkonusen bietet hohe therapeutische Erfolgsraten bereits nach wenigen Wochen kontinuierlichen Trainings

Körperfettverteilung

Birnenform auch bei Schlanken von Vorteil

Dass die Körperfettverteilung des Körperfetts mitbestimmend für das kardiovaskuläre Risiko ist, weiß man seit längerem. Das gilt auch für postmenopausale Frauen mit Normalgewicht.

Bei 2.683 gesunden postmenopausalen Frauen mit Normalgewicht (BMI 18,5 bis 25 kg/m²) bestimmte man mittels DXA die Körperzusammensetzung. Während des Follow-up von durchschnittlich knapp 18 Jahren traten 291 inzidente Fälle von kardiovaskulären Erkrankungen auf.

Weder die Gesamtfettmasse noch der prozentuale Fettanteil waren mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert. Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich jedoch mit der Körperfettverteilung: Beim sogenannten Birnen-Typ, bei dem sich die Fettablagerungen vorwiegend auf die Oberschenkel beschränkten, kam es seltener zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen als bei den aneren Figur-Typen. Dies galt auch nach der Anpassung an demographische, medizinische und Lebensstil-Faktoren. Die positive Assoziation mit dem Bauchfettanteil blieb selbst dann erhalten, wenn man den Taillenumfang und das Taille-Hüft-Verhältnis (WHR) berücksichtigte. In der Quartile mit dem höchsten Fettanteil in der Körpermitte stieg das Risiko um 91 % im Vergleich zur untersten Quartile, während es bei Frauen mit dem höchsten Beinfettanteil um 38 % sank. Auf mehr als das Dreifache kletterte es bei der Kombination von viel Bauchfett und dünnen Beinen (jeweils in den ungünstigsten Quartilen im Vergleich zu den günstigsten).

Die Studie bestätigt, dass bei einer androgenen Fettverteilung auch bei schlanken Frauen nach der Menopause mit einem höheren Risiko für Herzinfarkt und Apoplex zu rechnen ist. **CW**

KOHORTENSTUDIE Chen GC et al.: Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. Eur Heart J 2019; 40(34): 2849-55
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191271

Hormonersatztherapie

Weniger Hitzewallungen – mehr Lebensqualität

2018 wurde in den USA ein neues bioidentisches Hormonersatzpräparat, 17β-Östradiol (E2) in Kombination mit mikronisiertem Progesteron (P4), zugelassen. Es lindert vasomotorische Symptome in der Menopause. Aber auch Lebens- und Schlafqualität steigen.

726 postmenopausale Frauen mit vasomotorischen Symptomen (VMS) erhielten randomisiert entweder eine von vier Dosierungen des Hormonpräparats E2/P4 oder ein Placebo (n=591 bzw. 135). Zu Studienbeginn hatten die Teilnehmerinnen zwischen 72,1 und 77 Hitzewallungen pro Woche. Nach drei Monaten waren Anzahl und Schwere der vasomotorischen Symptome bei den E2/P4-behandelten Frauen signifikant zurückgegangen; in der Placebogruppe war der Behandlungseffekt deutlich geringer. Es wurde eine negative Korrelation zwischen Häufigkeit und



Schwere der vasomotorischen Beschwerden und der Lebensqualität festgestellt. Innerhalb von zwölf Wochen verbesserte sich die per MENQOL-Fragebogen erfasste Lebensqualität in der Verumgruppe signifikant, die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe profitierten dagegen kaum. Zudem war die Schlafqualität nach drei Monaten unter Hormonersatztherapie gestiegen, wie anhand der MOS-Sleep-Skala ermittelt wurde. **RG**

Mirkin S et al.: Relationship between vasomotor symptom improvements and quality of life and sleep outcomes in menopausal women treated with oral, combined 17β-estradiol/progesterone. Menopause 2019; 26(6): 637-42
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191218

Hormonersatztherapie

Gut schlafen dank bioidentischer Hormonkombi

Die Kombination aus natürlichem 17β-Estradiol und Progesteron kann offensichtlich nicht nur vasomotorische Beschwerden, sondern auch die Schlafqualität in der Postmenopause verbessern.

In der REPLENISH-Studie erhielten 1.833 nicht-hysterektomierte postmenopausale Frauen mit vasomotorischen Beschwerden randomisiert ein Jahr lang entweder eine orale Kombination von 17β-Estradiol und Progesteron in einer von vier verschiedenen Tagesdosen (1/100 mg; 0,5/100 mg; 0,5/50 mg; 0,25/50 mg) oder Placebo. Zu Studienbeginn sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten füllten sie einen validierten Fragebogen (Medical Outcomes Study Sleep Scale, MOS-Sleep) zu ihrer Schlafqualität in den letzten vier Wochen aus.

Im Vergleich zu Placebo zeigte sich durch die Hormontherapie eine kontinuierliche Verbesserung des Schlafs. Lediglich bei der

niedrigsten Dosierung (0,24/50 mg) erreichte der Unterschied in Woche 12 keine Signifikanz. Die Inzidenz von Somnolenz, einer bekannten Nebenwirkung der Progesteron-Therapie, lag mit 0,2 bis 1,2 % nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe (0%). Die Verbesserung von Schlafparametern wie Einschlaf- und Durchschlafproblemen ist offenbar eine Folge der reduzierten Frequenz und Schwere von vasomotorischen Symptomen durch die Hormontherapie. **CW**

RANDOMISIERTE STUDIE Kagan R et al.: Improvement in sleep outcomes with a 17β-estradiol-progesterone oral capsule (TX-001HR) for postmenopausal women. Menopause 2019; 26: 622-8
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191264

Foto: yourphototoday

Metabolomics

Die Biochemie macht den Wechsel mit

Die menopausalen Veränderungen bei der Frau, physiologische wie pathologische, werden von Alterationen der molekularen Muster im Körper begleitet. Diese beeinflussen in Kombination mit Genen und Umwelt den gesundheitlichen Verlauf in dieser Lebensphase.

Die Aufdeckung von Stoffwechselmarkern, die mit der Menopause zu tun haben, kann das Verständnis der Vorgänge im Wechsel und ihre Implikationen bereichern. „Metabolomics“ ist der junge Wissenschaftszweig, der solche Zusammenhänge im Prinzip entschlüsseln könnte.

Eine Arbeitsgruppe mit Experten aus Kanada und China entwickelte eine Methode namens differential metabolomics networks analysis, die ein praktikables Werkzeug für solche Untersuchungen sein sollte. Damit analysierte man Blutproben von 120 Frauen, die Teilnehmerinnen der noch laufenden Studie CODING waren. Man

wollte Unterschiede bei Metaboliten-Konzentrationen und Veränderungen ihrer jeweiligen Verhältnisse in Prä- und Postmenopause aufdecken. Man identifizierte 26 Metaboliten, darunter 15 Glycerophospholipide und fünf Sphingolipide als Schlüsselmetaboliten zur Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausalem Status. Sphingomyeline haben Relevanz für die Membran-Fluidität und die Signalweiterleitung; sie sind deshalb wichtige Bestandteile besonders von Neuronen. **WE**

Cui X et al.: Differential metabolomics networks analysis of menopausal status. *PLoS One* 2019; 14(9): e0222353

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191507

KONTROVERSE**Erkenntnisse zum Krebsrisiko: kontrovers**

Die Hormonersatztherapie (HRT) gilt trotz einiger Bedenken als die effektivste Methode, Menopausenbeschwerden zu dämpfen, und sie beugt Osteoporose und Frakturen vor. Umstritten ist aber die Frage, ob Krebs gefördert wird.

Nach der Publikation der Ergebnisse von WHI (Women's Health Initiative) im Jahr 2002, die für eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch HRT sprachen, brachen viele Frauen eine solche Therapie ab.

Eine italienische Arbeitsgruppe hat die vorliegende Evidenz noch einmal zerpfückt, um klarer zu sehen. Wenn man alle Krebsarten einbezieht, ist das Risiko einer Studie aus dem Jahr 2017 zufolge um 9% erhöht. Darin sind aber Risikoerhöhungen (Mamma, Endometrium, Ovar) und -erniedrigungen (Magen-Darm-Tumoren) enthalten.

Die in WHI verwendete HRT ist nicht mit neueren Regimen vergleichbar. Auch das Timing ist von Bedeutung.

Ein erhöhtes Risiko beobachtet man für fünfjährige oder längere Einnahme; es sinkt wieder etwa fünf Jahre nach dem Absetzen. Gesteigert ist das Risiko auch, wenn die HRT innerhalb eines Jahres nach Einsetzen der Menopause begonnen wird. Der Rückgang von Mammakarzinomen seit 2003 war der Abnahme der HRT-Verschreibungen nach WHI zugerechnet worden. Eine genauere Analyse ergab, dass die Zahl lobulärer und duktaler Mammakarzinome schon vor 2001 zu sinken begann und dass sie im Jahr 2012 wieder so hoch war wie in 2001. **WE**

D'Alonzo M et al.: Current evidence of the oncologic benefit-risk profile of hormone replacement therapy. *Medicina* 2019; 55(9): E573

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191508

Kardiovaskuläres Risiko

Aktivität in der Freizeit schützt das Herz

Bis zum Alter von 45 Jahren sind Frauen einigermaßen sicher vor kardiovaskulären Problemen, aber danach geht es aufwärts mit dem Risiko. Was kann die gesunde Frau in der Menopause gegen diese Entwicklung tun?

In Finnland war eine Kohortenstudie konzipiert worden, die verschiedene Aspekte der Morbidität in der Menopause beleuchten sollte (ERMA = Estrogenic Regulation of Muscle Apoptosis). Beteiligt waren bei der Rekrutierung gesunde Frauen in der Altersgruppe 47 bis 55 Jahre. Die Untersuchung war in eine Querschnitts- und eine Längsschnittsstudie untergliedert (base-ERMA bzw. core-ERMA). In einer aktuellen Auswertung des Kollektivs wollte man eruieren, ob es signifikante Unterschiede bei den Risikoindikatoren im Serum zwischen prä-, peri- und postmenopausalen Teilnehmerinnen gibt, wie sich diese Parameter über die menopausale Transition verändern und ob sich Unterschiede bei den Risikowerten zwischen den Teilnehmerinnen mit dem Menopausenstatus und mit der körperlichen Aktivität in der Freizeit erklären lassen, d.h. ob vermehrte Betätigung einen protektiven Effekt entfaltet.

Die erhobenen Daten zeigen, dass der menopausale Übergang mit einer Erhöhung atherogener Lipide assoziiert ist, unabhängig von Alter, Körperfettanteil und Freizeitaktivität. Die Wechseljahre sind eine stärkere Determinante des kardiovaskulären Risikos als das chronologische Alter. Körperliche Betätigung wirkt kardio- protektiv in Form von niedrigerem LDL-C, höherem HDL-C sowie niedrigeren Werten von Triglyzeriden, Nüchtern-Blutzucker und Leptin. Aktivität wirkt also den herzscheidlichen Effekten des Menopausen-Übergangs entgegen. **WE**

Karvinen S et al.: Menopausal status and physical activity are independently associated with cardiovascular risk ... *Front Endocrinol* 2019; 10: 589

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191506

Neuroendokrine Karzinome der Zervix

Selten, aber aggressiv

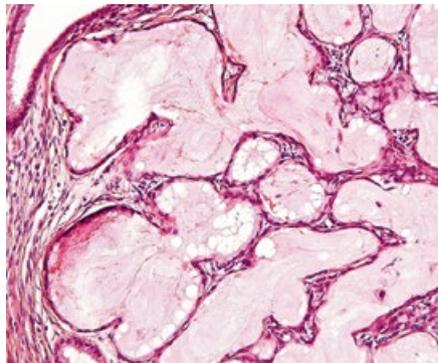
Neuroendokrine Karzinome der Cervix uteri sind noch wenig erforscht. Experten vom MD Anderson Cancer Center in Houston (Texas) fassten die wichtigsten Fakten zu dieser Sonderform des Zervixkarzinoms zusammen.

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation unterscheidet man zwischen gut differenzierten („low-grade“) Karzinoiden und schlecht differenzierten („high-grade“) klein- oder großzelligen neuroendokrinen Karzinomen. Häufigster Typ ist der kleinzellige neuroendokrine Tumor mit einem Anteil von 80%, gefolgt von der großzelligen Form mit 12%.

Anders als beim Plattenepithel- oder Adenokarzinom kommt es beim schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinom schon früh zur hämatogenen oder lymphogenen Metastasierung, auch wenn der Tumor klinisch lokal auf die Zervix begrenzt erscheint. Bei 40% der als IB1 klassifizierten Tumoren finden sich bereits Lymphknotenmetastasen. Zum Vergleich: Beim Plattenepithelkarzinom ist das im gleichen Stadium nur bei 10 bis 15% der Fall. Vor allem kleinzellige neuroendokrine Karzinome werden häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen mit diesem Subtyp beträgt weniger als zwei Jahre.

Übeltäter HPV

Eine Assoziation mit HPV gilt als wahrscheinlich. In einer Studie wurde in 86% von 49 untersuchten neuroendokrinen Zervixkarzinomen HPV-DNA nachgewiesen. Insbesondere eine HPV18-Infektion lag bei neuroendokrinen Tumoren etwa viermal so häufig vor wie bei anderen histologischen Formen. Eine Überexpression von p16, einem Marker für die HPV-Onkogen-Aktivität, fand sich in insgesamt 86% der Tumore und allen Fällen von Karzinoiden, atypischen Karzinoiden und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen. Andere Studien offenbarten bei 72 bis 88% aller schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome eine High-risk-HPV-Infektion.



Die Prognosen beim neuroendokrinen Zervixkarzinom sind schlecht

Tipps zur Tumorbewertung

Angesichts der hohen Rate an Lymphknoten- und Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose empfiehlt sich zur Stadienbestimmung neben der gynäkologischen und rektalen Untersuchung ein CT oder PET/CT. Erscheint die Erkrankung auf die Zervix beschränkt, so ist ein Becken-MRT oder eine transrektale Sonographie zur Evaluation der Tumorgöße sowie einer eventuellen Infiltration der Parametrien und Lymphknoten sinnvoll.

Die Fünfjahres-Überlebensrate beträgt beim neuroendokrinen Zervixkarzinom im Frühstadium (I-II) 31 bis 51%, im fortgeschrittenen Stadium (III-IV) nur null bis 7%. Als unabhängige Prognosefaktoren haben

SICHERE DIAGNOSTIK

Immunhistochemische Färbungen können bei der Diagnosestellung hilfreich sein. Die am häufigsten verwendeten neuroendokrinen Marker sind Chromogranin A, Synaptophysin, CD56 und die neuronenspezifische Enolase (NSE). Die höchste Sensitivität wird Synaptophysin und CD56 bescheinigt, die höchste Spezifität Chromogranin. Allerdings war die Färbung in Studien teilweise nur bei 33% der kleinzelligen neuroendokrinen Karzinome positiv und zudem oft fokal begrenzt. Neuere Marker wie INSM1 (insulinoma-associated protein 1) und VEGF (vascular endothelial growth factor) zeigten eine höhere Färberate und Spezifität und können in unklaren Fällen die Diagnose stützen.

sich in Studien unter anderem das Alter, der Nodalstatus, Rauchen, eine Invasion des lymphangischen Raum und die Tumorgöße erwiesen.

OP, Radio & Chemo

Die Therapieoptionen beim neuroendokrinen Zervixkarzinom begründen sich meist auf wenige retrospektive Studien oder Erfahrungen mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom. Die Society of Gynecologic Oncology (SGO) und die Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) empfehlen für alle Tumorstadien eine multimodale Therapie mit Operation, Radio- und Chemotherapie. Insbesondere die Rolle der Chirurgie im Frühstadium ist jedoch unklar, da sie in Studien teilweise mit einer schlechteren Prognose der Patientinnen assoziiert war. Bei schlecht differenzierten Karzinomen sollte sie in jedem Fall mit einer Chemo- und/oder Radiotherapie kombiniert werden. Kategorisch abgeraten wird auch bei jungen Patientinnen mit nicht abgeschlossener Familienplanung von uteruserhaltenden Operationen wie Konisation oder Trachelektomie.

Die adjuvante Chemotherapie beinhaltet – analog zum kleinzelligen Bronchialkarzinom – in der Regel Cisplatin und Etoposid. Die Autoren sprechen sich bei einer Erkrankung im Frühstadium (FIGO IA1 bis IIA1) für eine offene radikale Hysterektomie mit Sentinel-Node-Biopsie sowie anschließender Radio-Chemotherapie über zwei Zyklen und weiteren vier Chemo-Zyklen aus. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung wird bei asymptomatischen Patientinnen nicht empfohlen.

Die Radiochemotherapie gilt auch beim lokal fortgeschrittenen neuroendokrinen Zervixkarzinom als Therapie der Wahl. Sind bereits Metastasen aufgetreten, wird zu einer palliativen Chemotherapie geraten. Kaum Konsensus besteht über die Behandlung einer rezidivierenden Erkrankung. Einzelsubstanzen wie Topotecan, Irinotecan, Paclitaxel oder Docetaxel zeigen nach Erfahrung der Autoren bei neuroendokrinen Zervixkarzinomen nur sehr geringe Aktivität. Sie favorisieren beim Erstrezidiv den sogenannten Texas-Cocktail aus

Topotecan, Paclitaxel und Bevacizumab. Im Vergleich zu anderen Regimen konnte diese Kombination die progressionsfreie Überlebenszeit in Fallserien von vier auf acht Monate verlängern. Bei Mehrfachrezi-
diven kann im Rahmen von klinischen Studien der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab oder eine andere zielgerichtete Therapie eingesetzt werden. Es gibt hierzu aber kaum Evidenz.

Zur Nachsorge empfehlen die SGO-Leitlinien regelmäßige Ganzkörper-CT- oder PET-CT-Untersuchungen. Die Autoren schlagen in den ersten zwei Jahren alle drei Monate eine körperliche Untersuchung mit CT- oder PET-CT-Aufnahmen von Brustkorb, Abdomen und Becken vor, danach drei Jahre lang in einer Frequenz von alle vier bis sechs Monate. **CW**

REVIEW Salvo G et al.: Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 986-95
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191278

Frage 6: Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim fortgeschrittenen neuroendokrinen Zervixkarzinom

- A 46-58%
- B 35-43%
- C 25-36%
- D 11-16%
- E 0-7%

Frage 7: Welcher HPV-Typ findet sich in neuroendokrinen Tumoren häufiger als in anderen Zervixkarzinomen?

- A HPV16
- B HPV18
- C HPV31
- D HPV33
- E nur Niedrigrisiko-Typen

Frage 8: Leitlinien empfehlen

- A eine multimodale Therapie
- B nur Chemotherapie
- C nur Radiotherapie
- D Immuncheckpoint-Inhibitoren
- E neoadjuvante Chemotherapie

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme

Abnorme uterine Blutungen

Zyklisch oder azyklisch?

Jede dritte Frau leidet irgendwann im Leben an unregelmäßigen oder starken Menstruationsblutungen. Ein Gynäkologe der Universität von Florida gibt Tipps zur Diagnostik.

Neben der medikamentösen, chirurgischen und gynäkologischen Anamnese beinhaltet die Evaluation abnormer uteriner Blutungen (AUB) auch das Abfragen des Blutungsmusters. Unregelmäßige und nicht vorhersagbare Blutungen sprechen für eine Ovulationsstörung (AUB-O). Sie wird in vielen Fällen durch PCOS verursacht, kann aber auch in Zusammenhang mit der Menarche oder der Perimenopause stehen. Hormonelle Kontrazeptiva kommen ebenfalls als Auslöser infrage. Auch manche Arzneimittel, beispielsweise Risperidon oder Haloperidol, können eine Hyperprolaktinämie induzieren und dadurch zu Ovulationsstörungen führen.

Zwischenblutungen werden oft durch Endometriumpolypen, submuköse Myome,

Endometritis oder ein IUD hervorgerufen. Postkoitale Blutungen weisen dagegen auf eine zervikale Ursache hin, beispielsweise Zervizitis, Polypen oder ein Karzinom. Eine regelmäßig auftretende Menorrhagie kann durch Myome, Adenomyose, ein Kupfer-IUD, eine Gerinnungsstörung oder Antikoagulanzen verursacht werden. Die Diagnostik umfasst neben der körperlichen Untersuchung einen Schwangerschaftstest, Blutbild, Serum-Ferritin-, Pap- und HPV-Test sowie unter Umständen eine transvaginale Sonographie. **CW**

REVIEW Kaunitz AM: Abnormal uterine bleeding in reproductive-age women. *JAMA* 2019; 321: doi: 10.1001/jama.2019.5248
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191263

PRAXIS-TIPP

Hohe Schwankungsbreite bei transabdominaler Messung

Die transabdominal-sonographische Zervixlängenmessung ist in den USA eine häufig eingesetzte Screening-Methode zur Bestimmung des Frühgeburtsrisikos. Die transvaginale Messung schneidet jedoch besser ab.

Ein US-amerikanisches Autorenteam aus New Brunswick (New Jersey) verglich die Genauigkeit zweier Screening-Schemata zur Zervixlängenmessung bei knapp 1.500 Schwangeren ohne besondere Risikofaktoren. In beiden erfolgte routinemäßig eine transabdominale Sonographie in der 20. SSW. Während der ersten Studienphase existierten keine weiteren Vorgaben zur Evaluation des Frühgeburtsrisikos. In der zweiten Hälfte der Studie war eine zusätzliche vaginalsonographische Messung vorgeschrieben, wenn die Zervix transabdominal schlecht darstellbar war oder eine Länge unter

30 mm festgestellt wurde. In beiden Gruppen wurde bei jeweils zwei Frauen (0,3%) transvaginal eine Zervixlänge unter 25 mm gemessen. Hinsichtlich der Frühgeburtenrate und des mittleren Gestationsalters bei der Entbindung fanden sich keine Unterschiede. Die Autoren kritisierten die geringe Reproduzierbarkeit der transabdominalen Befunde: Bei sechs teilnehmenden Untersuchern ergab sich ein sehr niedriger Korrelationskoeffizient. **CW**

Jayakumaran JS et al.: Transvaginal ultrasound is superior ... *Am J Obstet Gynecol* 2019; doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.051

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191268



Sie lesen Qualität

Damit das auch so bleibt,
befragen wir Sie in
Kooperation mit
KANTAR TNS
in den nächsten Wochen.

Ihre Meinung ist uns wichtig.
Bitte nehmen Sie teil!

Unklares Wachstumspotenzial

Myomvaskularisation sagt Prognose voraus

Ob und wie schnell ein Uterusmyom wächst, lässt sich im Einzelfall kaum vorhersagen. Gerade für gering symptomatische Patientinnen sowie für Frauen mit Kinderwunsch wäre dies jedoch wichtig. Die mittels 3D-Powerdoppler erfasste Tumervaskularisation erlaubt eine Abschätzung des Wachstumspotenzials, berichtet nun eine niederländische Arbeitsgruppe.

Die Forscher untersuchten im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie 66 prämenopausale Myompatientinnen (Durchschnittsalter 42 Jahre) mittels 3D-Powerdoppler. Ihre Hypothese: Stark vaskularisierte Myome wachsen schneller als Tumore mit geringerer Gefäßversorgung. Drei, sechs und zwölf Monate nach der Ausgangsuntersuchung verfolgten die Wissenschaftler sonographisch, inwiefern die Myome an Größe zugenommen hatten und berechneten die jährliche Wachstumsrate.

Das Ergebnis: Die initial stark vaskularisierten Myome nahmen pro Jahr um 10,5% an Volumen zu, wogegen die gering vaskularisierten um 8,1% schrumpften. Der mittels 3D-Powerdoppler bestimmte Vaskularisationsindex korrelierte dabei sowohl mit

dem Myomvolumen nach zwölf Monaten als auch mit der jährlichen Wachstumsrate signifikant. Die Berücksichtigung des Myom-Ausgangsvolumens sowie weiterer Störvariablen änderte an diesen Ergebnissen nichts. Den Berechnungen der Wissenschaftler zufolge ging eine Zunahme des initialen Vaskularisationsindex um 1% mit einer Zunahme des Myomvolumens um 7 cm³ nach einem Jahr einher. Die Vaskularisation der Myomkapsel stand hingegen in keinem Zusammenhang mit dem Myomvolumen nach einem Jahr. **LO**

Nieuwenhuis LL et al.: Fibroid vascularisation assessed with three-dimensional power doppler ultrasound is a predictor for uterine fibroid growth: a prospective cohort study. BJOG 2018; 125(5): 577-584. doi: 10.1111/1471-0528.14608

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190762

Zirkadiane Marker

PCOS beschreibt ein Krankheitsspektrum

Nach den Rotterdam-Kriterien liegt ein polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) dann vor, wenn mindestens zwei der folgenden drei Merkmale zutreffen: 1. Oligo- oder Anovulation, 2. Hyperandrogenämie und 3. polyzystische ovarielle Morphologie. Dabei scheint es sich bei PCOS jedoch vielmehr um ein Krankheitsspektrum zu handeln.

Zu diesem Schluss kam eine Arbeitsgruppe aus Singapur, die an einer Klinik Daten von 395 Frauen im Alter zwischen 21 und 45 Jahren analysierte. Die Patientinnen wurden im Rahmen einer morgendlichen Untersuchung an Zyklustag zwei bis fünf auf das Vorliegen eines PCOS gescreent.

38% der untersuchten Frauen zeigten keinerlei phänotypische PCOS-Merkmale, bei 28% traf eines, bei 21% trafen zwei und bei 13% alle drei Rotterdam-Kriterien zu. Die Zahl zutreffender Kriterien korrelierte negativ mit dem Alter der Patientinnen. So waren Frauen mit allen drei Merkmalen im

Schnitt 5,6 Jahre jünger als jene ohne Hinweis auf PCOS (28,2 ± 3,8 vs. 33,8 ± 5,1 Jahre). Darüber hinaus stiegen sämtliche PCOS-charakteristische Parameter mit der Zahl vorliegender phänotypischer Merkmale an, inklusive androgene Hormonspiegel (mFG-Score, Testosteron, ADT und DHEAS), ovarielle Morphometrie (Follikelzahl und ovarielles Volumen) sowie eine verlängerte Zyklusdauer (≥ 35 Tage). **OH**

Lim AJR et al.: Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome and their relationship to the circadian biomarkers, melatonin and cortisol. Endocrinol Diab Metab 2019; 2: e00047

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191202

G-PUNKT GEFUNDEN

Wo sich der nach dem Gynäkologen Ernst Gräfenberg benannte Punkt höchster weiblicher Lust genau befindet, lesen Sie in unserem neuen Supplement



Das Supplement „Die **Dritte** Seite“ erhalten Sie **nur als Abonnent** der **GynDepesche exklusiv, gratis und automatisch** zugesandt.

Abonnieren Sie jetzt die **GynDepesche** mit dem Coupon auf Seite 20 in diesem Heft oder schnell und komfortabel unter www.gfi-online.de/abo

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.

PRAXIS-TIPP

Ein seltenes, aber folgenschweres Problem

Abnorme Verbindungen zwischen weiblichem Genital- und Harntrakt, Darm oder Haut belasten die betroffenen Frauen schwer. Sie sind in Entwicklungsländern meist die Folge von Entbindungsproblemen; im Westen sind chirurgische Eingriffe, Bestrahlung oder chronische Darmentzündungen die häufigsten Ursachen.

Zur Therapie kommt man manchmal mit früher Langzeit-Drainage (mittels Katheter oder durch Enterostomie) aus. Meist muss aber operiert werden. Urologen gehen meist abdominal vor, Gynäkologen via Vagina, Gastroenterologen auf verschiedenen Wegen. Multiple Reoperationen sind eher die Regel als die Ausnahme. In Norwegen richtete man ein Zentrum ein, in dem gynäkologische Fisteln konzentriert von Spezialisten behandelt werden sollen. In diesem Zusammenhang untersuchte man, wie häufig solche Läsio-

nen in dem Land vorkommen und welche Methoden zur Therapie eingesetzt werden. Von der betrachteten Population waren 1.627 Frauen mit der Diagnose einer genitalen Fistel stationär aufgenommen worden. In 29% handelte es sich um eine urogenitale, in 55% um eine enterogenitale, in 3% um eine genitokutane und in 2% um eine kombinierte Fistel zu Harntrakt und Darm.

WE

Borseth KF et al.: Incidence of gynecological fistulka and its surgical ... Act Obstet Gynecol Scand 2019; 98: 1120-6
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191433

OP am Urogenitaltrakt

Gefäßprobleme können sich akzentuieren

Jeder chirurgische Eingriff birgt das Risiko von Komplikationen. Wenn „nur“ wegen einer belastenden Störung operiert werden soll, fallen solche Zwischenfälle besonders ins Gewicht. Prophylaxe kann angebracht sein.

Das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen nach einer OP wegen Harninkontinenz oder Organprolaps ist niedrig; dennoch muss man es bei der Planung eines solchen Eingriffs im Auge behalten. Es macht einen Unterschied, ob man eine Thromboseprophylaxe betreibt: Thromboembolien treten in 35% ohne und in 2% mit auf. Alter ist ein Risikofaktor sowohl für die anzugehenden Grundkrankheiten als auch für Thromboembolien.

Eine dänische Arbeitsgruppe wollte anhand eines nationalen Registers eruieren, wie oft es zu Todesfällen und kardiovaskulären Problemen nach einem Eingriff wegen Inkontinenz oder Prolaps kommt. Unter 13.992 solchen Operationen waren 7.677 Fälle von hohem Risiko, definiert als voran-

gegangene kardiovaskuläre Vorfälle oder Diagnosen; bei 42.076 registrierte man ein niedriges Risiko.

In diesem Kollektiv starben elf Patientinnen innerhalb von 30 Tagen postoperativ (fünf in der Hochrisiko- und sechs in der Niedrigrisikogruppe). Innerhalb einer Woche nach dem Eingriff kam es bei hohem Risiko in 0,59% zu kardiovaskulären Komplikationen; bei den anderen Frauen registrierte man keine.

Die Studie gibt keinen Aufschluss darüber, ob und wie prophylaktische Maßnahmen gegen Thromboembolien eingesetzt wurden.

WE

Larsen MD et al.: Perioperative cardiovascular complications following urogynecological operations. Acta Obstet Gynecol Scand 2019; 98: 61-7
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191431

Das Vulva-Melanom hat seine Besonderheiten

Hier ist Expertenwissen gefragt

Für Melanome von Schleimhäuten, wie solche an der Vulva, gelten nicht dieselben Prämissen wie für Manifestationen an der Haut. Generell hat sich das Procedere bei Melanomen in den letzten Jahren grundlegend geändert. Im Genitalbereich tun sich aber spezielle Probleme auf.

Am Nationalen Krebsinstitut in Mexico City wurde kürzlich der Fall einer Patientin mit Vulva-Melanom mit Erstdiagnose im Jahr 2005 aufgegriffen, um dieses Thema unter Experten aus heutiger Sicht zu diskutieren. Unter den Teilnehmern waren ein chirurgischer Gynäkologe, ein Pathologe und ein Radiologe. Es handelte sich um eine 27-jährige Frau, die sich bei einem Arzt in der Peripherie mit einem hyperpigmentierten exophytischen Tumor im Bereich der rechten Schamlippen, 5 mm von der Klitoris entfernt, vorstellte. Die Biopsie ergab ein Melanom. Mit dieser (nicht weiter spezifizierten) Diagnose kam die Patientin in das Nationale Krebsinstitut. Man bestätigte den mitgeteilten Lokalbefund. Die Palpation zeigte keinen Lymphknotenbefall. Die Reevaluierung der auswärtigen Histologie sprach für ein ulzeriertes Melanom mit vertikalem Wachstum (7 mm tief). Ein CT bei der ersten Institution hatte Uterusmyome und negative Inguinallymphknoten ergeben.

Begrenzter Wissensstand

Wie der Gynäkologe erläuterte, ist der Wissensstand speziell über Mukosa-Melanome begrenzt. Man übernimmt das therapeutische Vorgehen meist von dem bei kutanem Melanom. Für die initiale bildgebende Diagnostik wird in Leitlinien ein CT oder ein PET-CT empfohlen. Mukosa-Melanome haben eine schlechtere Prognose als die üblichen; man sollte daher eine Metastasierung ausschließen.

Melanome werden heute meist molekularbiologisch untersucht. Solche an Schleimhäuten zeigen öfter KIT-Mutationen, seltener Anomalien von NRAS oder BRAF. Die Ergebnisse können Relevanz für nicht resezierbare Tumoren oder bei Rezidiven haben.



Der Wissensstand über Mukosa-Melanome der Vulva ist begrenzt

Resezierbare Vulva-Melanome ohne erkennbaren LK-Befall werden großzügig lokal exzidiert (mit 2 cm klinisch negativem Rand). Bei ausgeprägter Lateralität nimmt man ein Sentinel-LK-Mapping auf der betroffenen Seite vor, bei annähernd mittigen Tumoren beidseits.

So ging man im diskutierten Fall vor. Da der Sentinel-LK tumorpositiv war, nahm man eine ipsilaterale Leisten-Becken-Dissektion vor. Alle neun dabei entnommenen LK waren aber negativ. Heute würde man in einem solchen Fall auf eine Dissektion verzichten und die Leiste nur engmaschig bildgebend überwachen (ggf. verzögerte Lymphadenektomie). Mit adjuvanter Therapie hat man bei LK-positivem Melanom erst seit kurzem gute Erfahrungen gemacht, so mit Ipilimumab und Nivolumab und anderen Antagonisten von Tumorgehen. Die Patientin blieb für vier Jahre symptomfrei. Dann wurde bei einer Routineuntersuchung eine hyperpigmentierte Läsion an der Klitoris (0,4 cm groß) entdeckt, histologisch ein Melanoma in situ. Sie wurde exzidiert. Einen Monat später musste eine neue Vulva-Läsion (7 mm) weit im Gesunden exzidiert werden.

Im Oktober 2018 tastete die Patientin einen Knoten im Genitalbereich. Es handelte sich um eine ulzerierte Läsion an der rech-

ten großen Schamlippe. Mit PET-CT fand man keine Fernmetastasen, nur einen myomatösen Uterus. Außer einer lokalen Resektion wurde per Laparotomie eine totale Hysterektomie mit bilateraler Salpingektomie durchgeführt. Der Pathologe sprach von einem vertikal wachsenden Tumor und einem Melanoma in situ.

Der Gynäkologe fasste zusammen: Die Therapie des Melanoms allgemein hat sich in letzter Zeit erheblich verbessert. Für vulvovaginale Läsionen sind die Daten aber eher dürftig. Derzeit nimmt man eine weite lokale Exzision mit Sentinel-LK-Mapping vor, sofern kein exenterativer Eingriff nötig ist. Derartige Prozeduren führt man in Mexico City auch bei ausgedehntem Lokalbefund nicht durch, da solche Formen ohnehin eine schlechte Prognose haben, die der große Eingriff nicht verbessert. Man bevorzugt stattdessen eine Immuntherapie plus hypofraktionierte Bestrahlung.

Bei Negativität von Resektionsrändern und Sentinel-LK beschränkt man sich auf Beobachtung. Bei positivem Sentinel-LK zeigt die komplette Lymphadenektomie keinen Vorteil gegenüber engmaschiger Kontrolle. Solchen Patientinnen sollte man aber eine adjuvante Immuntherapie oder Biologika anbieten.

WE

Barquet-Munoz SA et al.: Vulvar melanoma: management of primary disease and repeated recurrences. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 1077-81
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191280

Frage 9: Ein Vulva-Melanom

- A wächst immer horizontal
- B setzt ausnahmslos Metastasen
- C zeigt eigene Gen-Muster
- D erfordert immer LK-Ausräumung
- E wird mit Ultraschall diagnostiziert

Frage 10: Bei Vulva-Melanom

- A wird ein PET-CT empfohlen
- B wird mit 2 mm Rand exzidiert
- C sind Zytostatika erste Wahl
- D kommt Bestrahlung nicht in Frage
- E ist Exenteration die Regel

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.

Fortgeschrittenes Endometriumkarzinom

Zusätzliche Bestrahlung verbessert Überleben nicht

In einer randomisierten Phase-3-Studie wurde untersucht, ob eine adjuvante Chemotherapie plus Bestrahlung das rezidivfreie Überleben von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Endometriumkarzinom verlängert.

An der Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG-258) nahmen 707 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium III oder IVA teil. Nach der erfolgreichen zytoreduktiven Operation (Tumorrest < 2 cm) erhielten sie randomisiert über sechs Monate entweder nur eine Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) oder zusätzlich eine externe Radiotherapie des Beckens.

Nach einem medianen Follow-up von 47 Monaten betrug die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate 59% mit Radiochemotherapie und 58% mit Chemotherapie allein. Zwar sank durch die zusätzliche Bestrahlung

die Zahl der Rezidive in der Vagina (2 versus 7%) und in den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (11 versus 20%), doch stieg im Gegenzug die Zahl der Fernmetastasen (27 versus 21%).

Eine mögliche Erklärung könnte der geringere Anteil der Patientinnen sein, die alle sechs geplanten Chemotherapiezyklen abschlossen: In der Vergleichsgruppe waren dies 85%, in der Radiochemotherapie-Gruppe aber nur 75%. **CW**

RANDOMISIERTE STUDIE Matei D et al.: Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced ... N Engl J Med 2019; 380: 2317-26
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191276

Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom

Atezolizumab kann das Gesamtüberleben deutlich verlängern

Für Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen und metastasierten triple-negativen Mammakarzinom (mTNBC) und einer PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) auf >1% der Tumorfläche könnte mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel schon bald eine Krebsimmuntherapie zur Verfügung stehen.

Eine aktuelle Interimsanalyse der Phase-III-Studie IMpassion130 hat ergeben, dass die Therapie mit Atezolizumab/nab-Paclitaxel das Gesamtüberleben in der Subgruppe PD-L1 IC-positiven Patientinnen (etwa 41% der Gesamtpopulation) median um 7,0 Monate gegenüber Placebo/nab-Paclitaxel verlängern kann (25,0 vs. 18,0 Monate). Das Mortalitätsrisiko verringerte sich um 29% (Hazard Ratio [HR] 0,71; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,54 - 0,93) [1]. Nach 24 Monaten waren unter der Immuntherapie noch 51% der PD-L1 IC-positiven Patientinnen am Leben verglichen mit 37% im Kontrollarm. Das Risiko für eine Progression wurde durch die Hinzunahme des PD-L1-Inhibitors gegenüber einer alleinigen Chemotherapie bei PD-L1-IC positivem mTNBC

um 38% reduziert (7,5 vs. 5,9 Monate, HR 0,62; 95%-KI 0,49 - 0,78; p<0,0001).

„Die Substanz wirkt nur bei Tumorzellen, die PD-L1 Immunzell-positiv sind“, erläuterte Prof. Dr. Nadia Harbeck, München. Umso wichtiger sei es daher, bei mTNBC-Patientinnen die Expression von PD-L1 auf tumorinfiltrierenden Immunzellen zu bestimmen, ergänzte Prof. Dr. Wilko Weichert, München. Basierend auf den Daten der IMpassion130-Studie hat Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im März 2019 die FDA-Zulassung für das mTNBC erhalten. Die EU-Zulassung wird laut Harbeck im Herbst 2019 erwartet. **AA**

SYMPOSIUM „Herausforderung: Patientin mit TNBC – der PD-L1 IC Status als Weichenstelle“, Berlin, 27.6.2019, Veranstalter: Roche
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191157

Ovarialkarzinom

Was ist optimales Debulking?

Ist beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom keine Kompletresektion möglich, so gilt eine Residualtumgröße unter 1 cm als optimales Ergebnis der zytoreduktiven Therapie – unabhängig von der Gesamtmasse. Die Ergebnisse einer Bostoner Kohortenstudie ziehen das in Zweifel.

Aus Klinikregistern gingen die Daten von 270 Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom (FIGO IIIC und IV) hervor, bei denen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie ein Intervall-Debulking durchgeführt wurde. Bei 64,1% erzielte man eine Kompletresektion. In 12,6% der Fälle fand sich ein einzelner postoperativer Tumorrest mit einem Durchmesser von höchstens 1 cm. Multiple Residualtumoren, von denen jedoch keiner größer als 1 cm war, lagen bei 17,4% vor. Bei 5,9% der Patientinnen konnte kein optimales Debulking erreicht werden.

Erwartungsgemäß war das progressionsfreie Überleben (PFS) nach einer makroskopischen Kompletresektion am größten (14 Monate) und nach einem suboptimalen Debulking am geringsten (sechs Monate). Deutliche Unterschiede ergaben sich jedoch auch in den beiden Gruppen mit optimalem Debulking: Während das PFS bei einem singulären Tumorrest im Schnitt zwölf Monate betrug, sank es im Falle von zwei oder mehr Lokalisationen auf zehn Monate. Ähnliche Verhältnisse zeigten sich beim Gesamtüberleben (37 versus 26 Monate). Das Rezidivrisiko stieg gegenüber der Kompletresektion bei einem einzelnen Tumorrest ≤ 1 cm um 34%, bei mehreren um 57%.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die bisherige Definition eines optimalen Debulkings nicht ausreichend ist. **CW**

KOHORTENSTUDIE Manning-Geist BL et al.: A novel classification of residual disease after interval debulking surgery for ... Am J Obstet Gynecol 2019; doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.006
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191260

Bakterien in der Krebstherapie

Einsatz zur Therapieoptimierung

In einem Review wird der Gebrauch von Bakterien als Anti-Tumor-Medikation für die Optimierung der Krebsbehandlung thematisiert. Vorteile und Nachteile des therapeutischen Einsatzes von Bakterien in der Krebsbehandlung werden diskutiert.

Die einmalige Pathophysiologie der soliden Tumoren ist die größte Hürde der traditionellen onkologischen Therapien. Mit der Bakterien-Therapie konnten aufgrund ihrer hohen Spezifität, der Möglichkeit der Kontrolle nach Administration und der onkolytischen Eigenschaften erstaunliche Effekte erzielt werden.

Beispielsweise werden in der Molekularbiologie *Escherichia coli*-Stämme seit mehr als 30 Jahren für die Produktion rekombinanter Proteine verwendet. Diese Stämme könnten auch für den Transport von Tumorantigenen in dendritische Zellen verwendet werden.

In einer neueren Studie wurde gezeigt, dass eine Kombination von PAMPs (Pathogen-assoziierte molekulare Muster) solide Tumoren in krebskranken Mäusen eradizieren kann. Ebenfalls möglich ist der Einsatz von bakteriellen Toxinen oder Enzymen. Diese können neben ihrer natürlichen Toxizität auch für die Expression von Tumorspezifischen Antigenen, Gentransfer, RNA-Störungen und die Pro-drug-Spaltung verwendet werden. SI

Sedighi M et al.: Therapeutic bacteria to combat cancer; current advances, challenges, and opportunities. *Cancer Med* 2019; doi: 10.1002/cam4.2148

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190717

PRAXIS-TIPP

Geringer Zusatznutzen der Mammographie bei MRT-Screening

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gilt als zuverlässigstes Verfahren zur Detektion von Mammakarzinomen und wird als Screening-Methode bei Frauen mit einem erhöhten Risiko empfohlen. Niederländische Wissenschaftler untersuchten, ob eine zusätzliche Mammographie die Treffsicherheit steigert.

In einer Universitätsklinik in Nijmegen wurden 6.553 Screening-Runden von 2.026 Frauen ab 25 Jahren ausgewertet. Bei 744 der Teilnehmerinnen war eine BRCA-Mutation nachgewiesen, die anderen hatten aufgrund der Familienanamnese oder der persönlichen Vorgeschichte ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko. Entsprechend den geltenden Empfehlungen bestand das Screening aus einem jährlichen MRT plus ab dem Alter von 30 Jahren einer zusätzlichen Mammographie.

Insgesamt wurden 125 Mammakarzinome entdeckt – 13 davon ausschließ-

lich durch die Mammographie. BRCA-Trägerinnen profitierten von der zusätzlichen Mammographie nur wenig: In dieser Gruppe wären ohne sie lediglich drei von 61 Tumoren nicht detektiert worden, davon ein invasiver. Etwas größer schien der Vorteil bei Frauen ab 50 Jahren zu sein. 77% der ausschließlich bei der Mammographie aufgefundenen Karzinome betrafen diese Altersgruppe. CW

Vreemann S et al.: The added value of mammography in different age-groups of women with and ... *Breast Cancer Research* 2018; doi: 10.1186/s13058-018-1019-6

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191119

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 (verantwortw.)
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: creativdrei werbeagentur

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

Bezugsbedingungen: 6 Ausgaben p.a.;

€ 49,- zzgl. € 8,10 Inlandspporto (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

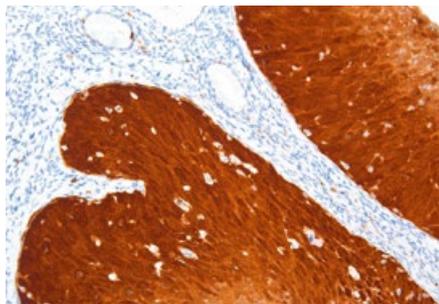
Zervixkarzinom

Fertilitätserhalt nicht auf Kosten der Überlebensrate

Für Frauen mit einem Zervixkarzinom im Frühstadium steht als fertilitätserhaltende Alternative zur Hysterektomie die Trachelektomie zur Verfügung. Große Bevölkerungsstudien zur Häufigkeit ihrer Anwendung und zum Überleben fehlten bislang.

Ein Team aus US-amerikanischen und japanischen Wissenschaftlern wertete ein Tumoregister aus, das knapp 30% der US-Bevölkerung abdeckt. Verglichen wurde das Outcome von 6.359 Frauen unter 45 Jahren mit einem Zervixkarzinom im Stadium IA bis IB1 und einem Tumordurchmesser von bis zu 2 cm, die sich entweder einer Hysterektomie oder einer Trachelektomie unterzogen.

Bei insgesamt 190 Patientinnen wurde eine Trachelektomie vorgenommen. Der Anteil stieg während des Beobachtungs-



zeitraums von 1,2% in den Jahren 1998 bis 2002 auf fast 5% zu Beginn der 2010er-Jahre. Frauen, die uteruserhaltend operiert wurden, waren im Schnitt jünger, alleinstehend, von weißer Hautfarbe und hatten häufiger einen IB1-Tumor. Auf die 5-Jahres-Gesamt- bzw. die krankheitsspezifische Überlebensrate hatte die Operationsmethode keinen signifikanten Einfluss: Sie betrug nach einer Trachelektomie 96,1% bzw. 96,9%, nach der Hysterektomie jeweils 96,6%. **CW**

Machida H et al.: Characteristics and outcomes of reproductive-aged women with early-stage cervical cancer: trachelectomy vs hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 2018; 219: 461.e1-18

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191125

Okkulte uterine Malignome

Vor Hysterektomie das Krebsrisiko abschätzen

Wie häufig findet sich bei Hysterektomien aus einer benignen Indikation ein okkultes Malignom und welche Frauen sind besonders gefährdet? Dieser Frage ging eine bevölkerungsbasierte Studie aus den USA auf den Grund.

Aus Patientenregistern des US-Bundesstaats New York gingen 229.536 Fälle von Hysterektomien hervor. Alle waren aufgrund einer benignen Indikation vorgenommen worden – meist aufgrund von Myomen, Menstruationsstörungen oder Vaginalprolaps. Bei 2.207 Patientinnen (0,96%) wurde innerhalb von vier Wochen danach ein okkultes uterines Malignom diagnostiziert.

Am häufigsten waren Endometriumkarzinome mit einer Prävalenz von 0,75%. Uterine Sarkome fanden sich bei 0,22% der

Hysterektomien, darunter bei 0,15% ein Leiomyosarkom. Während es sich bei den Endometriumkarzinomen meist um lokal begrenzte, kleinere Tumore handelte, waren die Sarkome tendenziell weiter fortgeschritten und größer.

Das individuelle Risiko schwankte je nach Alter der Patientin, Indikation und Begleiterkrankungen. **CW**

Desai VB et al.: Prevalence, characteristics, and risk factors of occult uterine cancer in presumed benign hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 2019; 221: 39.e1-14

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/191272

HER2-positives Mammakarzinom

Ressourceneinsparung durch Biosimilar

Angesichts steigender Kosten in der Onkologie gewinnen Biosimilars immer mehr an Bedeutung. Beim HER2-positiven Mammakarzinom haben sich Trastuzumab-Biosimilars inzwischen als effektiv und sicher erwiesen.

Biosimilars werden in der Medizin seit einigen Jahren eingesetzt und finden auch in der Onkologie zunehmend Verwendung. Definitionsgemäß handelt es sich um Folgeprodukte gentechnisch hergestellter Biopharmazeutika, die unter genauer Kenntnis der molekularen und klinischen Eigenschaften des Referenzprodukts entwickelt werden. Der Einsatz von Biosimilars ermöglicht die Einsparung von Arzneimittelkosten, die gerade in der Onkologie mit ihren immer komplexer werdenden Therapien steil ansteigen. Auf diese Weise sollte es gelingen, mehr Patienten Zugang zu effektiven Biologicals zu verschaffen und so Überleben und Lebensqualität zu verbessern. Von besonderer Relevanz in puncto Ressourceneinsparung sind Biosimilars in großen Indikationen wie dem Mammakarzinom, von dem allein in der EU im letzten Jahr ca. 400.000 Frauen betroffen waren. Etwa jede Fünfte erkrankte an einem

HER2-positiven Tumor, dessen Prognose durch Anti-HER2-Therapien dramatisch verbessert wurde. Der Ablauf des Patents für den Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab Mitte 2015 stimulierte die Entwicklung von Trastuzumab-Biosimilars. Mit Ogivri® wurde Ende 2018 ein biosimilarer Anti-HER2-Antikörper auf Basis einer positiven Bioäquivalenzstudie zugelassen. Primärer Endpunkt der Studie an rund 500 Frauen mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs war die Gesamtansprechrate, die mit 69,6% im Biosimilar-Arm und 64,0% unter dem Originator vergleichbar ausfiel. Auch beim Sicherheitsprofil gab es keine Unterschiede. Zudem gab es im Studienverlauf keine Hinweise auf eine erhöhte Kardiotoxizität. **KA**

FACHPRESSEKONFERENZ „Biosimilars – a game changer for breast cancer patients“ im Rahmen des ESMO Breast Cancer Congress 2019, Berlin, 3. 5.2019, Veranstalter: Mylan; Trastuzumab: Ogivri®
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/190928

THERAPIE-OPTIONEN

Levothyroxin-Lösung für eine individuelle Therapie

■ Die Hypothyreose ist eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen im Kindesalter. Nach Diagnosestellung ist ein schneller Behandlungsbeginn essenziell, um die normale kognitive und körperliche Entwicklung zu sichern. Für Säuglinge und Kleinkinder eignet sich besonders die Einnahme von Levothyroxin-Lösung (Eferox® Lösung), da sie im Vergleich zu Tabletten leichter zu schlucken ist. Ein weiterer Vorteil ist die einfachere und genauere Dosis-Titration. Die Eferox® Lösung wird zusammen mit einer Dosierspritze geliefert, deren Teilstriche jeweils 2 µg entsprechen. Bei Tabletten beträgt die kleinste Dosis dagegen 12,5 µg, weshalb das Spektrum der Wirkstärken durch die Eferox® Lösung deutlich erweitert wird. Darüber hinaus zeichnet sich die Levothyroxin-Lösung durch eine relativ lange

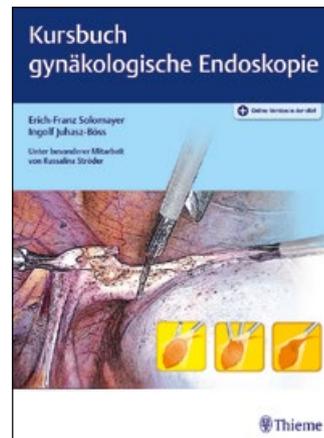
Haltbarkeit aus (36 Monate bei 2 bis 8 ° C). Von der flüssigen Darreichungsform können jedoch nicht nur Kinder und Säuglinge profitieren, auch für ältere Patienten oder Patienten mit Schluckstörungen ist sie besonders geeignet. Neben der Hypothyreose ist die Eferox® Lösung bei nichttoxischer diffuser Struma, Hashimoto-Thyreoiditis oder während der Suppressionstherapie beim Schilddrüsenkarzinom indiziert.

NEUE BÜCHER

Kursbuch gynäkologische Endoskopie

■ Das gleichnamige Buch, erschienen im Thieme Verlag, richtet sich an sowohl an Anfänger als auch an erfahrene Fachärzte der Gynäkologie, welche sich mit endoskopischen Operationstechniken beschäftigen. Durch die strukturierte Aufmachung des Werkes in Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs

gelingt es neben Standardeingriffen wie der Kolposakropexie und der Zervikosakropexie auch neuere, innovative Verfahren wie z. B. die Pectopexie oder die Hysterosakropexie, aber auch Komplikationsmanagement fundiert darzustellen. Zugute kommt dabei, dass für jedes Kapitel Autoren mit der höchstmöglichen Expertise auf dem entsprechenden Gebiet gewonnen werden konnten. Das Buch zeichnet sich durch einen klar detaillierten Aufbau aus, der sich für jede Operation unterteilt in Diagnostik, Indikationsstellung, präoperative Vorbereitung, den genauen Operationsablauf und die postoperative Vorgehensweise. Somit erlaubt es eine schnelle Orientierung und einen gezielten selektiven Zugriff auf einzelne Aspekte. Abgerundet wird das Werk durch zahlreiche farbige Abbildungen. Von der bereits bestehenden Literatur grenzt es sich dadurch ab, dass auch anästhesiologische Faktoren und damit einherge-



hende Risiken separat diskutiert werden. Als besonders innovativ hervorzuheben sind z. B. die Kapitel wie „besondere Situationen“, „Komplikationsmanagement“ oder „Tipps und Tricks für die schwierige Laparoskopie“. Alles in allem haben die Autoren es geschafft ein Werk zusammenzustellen, das den Ansprüchen einer breitgefächerten Leserschaft auf dem Gebiet der gynäkologischen Endoskopie gerecht wird.

Solomayer EF, Juhasz-Böss I: Kursbuch gynäkologische Endoskopie. Georg Thieme Verlag KG 2018

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/xxxxxxxxx).

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

THERAPIE-OPTIONEN

EurimPharm-IUP punkten mit hoher Qualität

■ Kupferhaltige Intrauterinpressare (IUP) stellen neben der Einnahme von Hormontabletten die sicherste Methode zur Empfängnisverhütung dar. Dennoch häufen sich momentan die Meldungen von Gynäkologen zu gebrochenen Seitenarmen von IUP. Dabei weist die Firma EurimPharm Arzneimittel GmbH ausdrücklich darauf hin, dass es sich nicht um ihre Produkte handelt. Mehr als 30 Jahre Know-how, ISO-Zertifizierung und langjährige Marktetablierung garantieren für die Kupferspiralen von EurimPharm allerhöchste Qualität. Nutzen Sie die Internetseite www.eurim-iud.de mit ausführlichen Produktinformationen sowie Videos, die die Vorbereitung, Einführung und Entfernung der Kupferspiralen detailliert zeigt.

Fertilität bei Schilddrüsendiffunktion

■ Dass Schilddrüsenfunktionsstörungen die Fertilität beeinträchtigen können, ist bekannt. Bei einer latenten oder manifesten Schilddrüsendiffunktion (TSH-Wert außerhalb des Refrenzbereiches von 0,3 bis 4,0 mU/L) ist deshalb eine ausführliche Diagnostik mit entsprechender Therapie besonders wichtig, wie die Endokrinologin und Diabetologin *Dr. Karin Frank-Raue* auf einer Veranstaltung von Sanofi erklärte. Zwar gibt es für eine Therapie mit Levothyroxin im Bereich zwischen 2,5 bis 4,0 mU/L derzeit keine wissenschaftliche Evidenz, dennoch ist bei TSH-Werten über 2,5 mU/L die Bestimmung der

TPO-Antikörper (Thyreoperoxidase) sinnvoll, da jede fünfte Patientin mit TPO-Antikörpern während der Schwangerschaft eine Hypothyreose entwickelt. Schwangerschaftskomplikationen und Entwicklungsstörungen des Kindes sind mögliche Folgen. Im Gegensatz dazu ist die durch hCG (humanes Choriongonadotropin) bedingte Schwangerschaftshyperthyreose im ersten Trimenon meist nicht behandlungsbedürftig. Eine Therapie ist nur bei einer manifesten Hyperthyreose indiziert. Außerdem ist in der Schwangerschaft und Stillzeit eine Supplementation mit Jodid empfehlenswert – auch bei Schwangeren mit Hashimoto-Thyreoiditis und hCG-bedingt niedrigem TSH.

Bewusstsein schaffen für „Social egg freezing“

■ In der EU wird das Durchschnittsalter der Mütter bei der ersten Geburt auf 29 geschätzt, Tendenz steigend. Häufig ist es der passende Partner, der noch fehlt oder die Karriere, die im Weg steht. Frauen, die eine Schwangerschaft aus persönlichen Gründen auf einen späteren Zeitpunkt verschieben möchten, steht inzwischen das so genannte „Social egg freezing“ zur Verfügung – das Einfrieren unbefruchteter Eizellen aus nicht-medizinischen Gründen. Dabei ist jedoch noch viel Aufklärungsarbeit nötig, wie im Rahmen einer Podiumsdiskussion von Gedeon Richter diskutiert wurde. Die 2018 gestartete Kampagne „Be ready, whenever you're ready“ soll interessierte Frauen über die Möglichkeiten und Grenzen der Kryokonservierung von Eizellen informie-

ren, über das Internet verbreitete Fehlinformationen und falsche Vorstellungen richtigstellen und somit eine fundierte Entscheidungsfindung unterstützen. Auch auf Formalien, wie die persönlichen Zulassungsvoraussetzungen oder finanzielle Aspekte, wird umfassend eingegangen. Bislang ist die Kampagne nur in Belgien, Italien und Spanien verfügbar, soll jedoch schon bald auf weitere EU-Mitgliedsstaaten ausgeweitet werden.

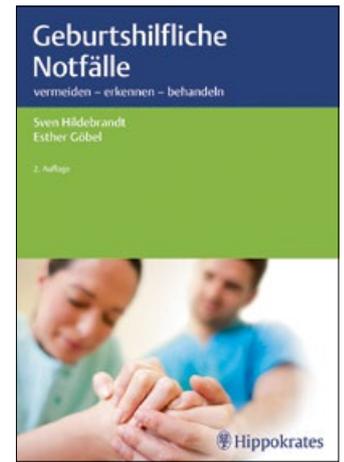
Brustkrebs-Test ist jetzt Krankenkassenleistung

■ Der G-BA hat für die Erstattung des Oncotype DX® Brustkrebs-Test grünes Licht gegeben. Damit ist er der einzige Genexpressionstest, der in die Regelversorgung der GKV aufgenommen wird. In Anspruch nehmen können den Test alle Frauen, bei welchen ein Hormonrezeptorpositives, HER2/neu-negatives und nodal-negatives Mammakarzinom im Frühstadium diagnostiziert wurde und eine Entscheidung für oder wider eine Chemotherapie alleine aufgrund der klinischen und pathologischen Parameter nicht möglich ist. Der Oncotype DX® Test kann bei der Entscheidungsfindung helfen.

NEUE BÜCHER

Geburtshilfliche Notfälle

Das gleichnamige Fachbuch ist zehn Jahre nach Erstauflage in einer vollständig überarbeiteten zweiten Auflage im Hippokrates Verlag erschienen. Es richtet sich an Hebammen und Geburtshelfer mit dem Ziel, Grundlagenwissen für eine kompeten-



te, umsichtige und souveräne Geburtshilfe zu vermitteln. Das Hauptaugenmerk liegt dabei darauf, Wege aufzuzeigen, geburtshilfliche Notfälle zu vermeiden, zu erkennen und zu behandeln. Aufbauend auf Grundlagen zum Verständnis der Pathophysiologie geburtshilflicher Notfälle über die Darstellung der Rolle der Intervention bei der Entstehung dieser werden allgemeine Handlungsrichtlinien für professionelles Notfallmanagement beschrieben sowie klare Handlungsprotokolle für verschiedene Notfälle aufgeführt. Es wird genauer auf die verschiedenen Arten des Geburtsstillstandes, mütterlicher und kindlicher geburtshilflicher Notfälle und deren Management eingegangen, aber auch auf verschiedene Formen der Nachbetreuung. Dabei folgt die Neuauflage in den Grundzügen der vorigen ersten Auflage, wurde jedoch durch viele neue Erfahrungen, kritische Prüfungen, aber auch durch neue Gedanken weiter vervollständigt, wie z. B. zur Behandlung der Schulterdystokie oder zu erfolgten Paradigmenwechseln. *Sven Hildebrandt, Esther Göbel: Geburtshilfliche Notfälle vermeiden – erkennen – behandeln, 2. Auflage; Hippokrates Verlag, Stuttgart in Georg Thieme Verlag KG, 2018*

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: 14.11.2019, Kennziffer: GD052019
VNR: 2760909008913400018
- In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
1. Die kontrazeptive Sicherheit von NFP ...	S. 8	<input type="checkbox"/>				
2. Was spricht nicht gegen NFP? ...	S. 8	<input type="checkbox"/>				
3. Was spricht nicht für Präeklampsie? ...	S. 18	<input type="checkbox"/>				
4. Welcher Biomarker ist erniedrigt? ...	S. 18	<input type="checkbox"/>				
5. Antikonvulsivum der Wahl ist ...	S. 18	<input type="checkbox"/>				
6. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim ...	S. 24	<input type="checkbox"/>				
7. Welcher HPV-Typ findet sich in neuroendokrinen ...	S. 24	<input type="checkbox"/>				
8. Leitlinien empfehlen ...	S. 24	<input type="checkbox"/>				
9. Ein Vulva-Melanom ...	S. 29	<input type="checkbox"/>				
10. Bei Vulva-Melanom ...	S. 29	<input type="checkbox"/>				

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

Kyleena™

5 Jahre. Niedrigstdosiert.

GYNÄKOLOGEN
PHARMA TREND
Das **innovativste**
Produkt®
Top1
2018

Jenapharm



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 Kyleena™, Stand September 2018. 2. Apter D et al. Fertil Steril 2014;101:1656–1662.

Kyleena™ 19,5 mg intrauterines Wirkstoffreisetzungssystem. Wirkstoff: Levonorgestrel. Vor Verschreibung Fachinformation beachten. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 intrauterines Wirkstoffreisetzungssystem (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 Menstruationsstörungen 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 Rückholfäden 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.