

Highlights der Weltkongresse 2013: Teil 2*

Zum zweiten Mal fand in diesem Herbst die Fortbildung zum Themenbereich gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin statt, bei der die Kongress-highlights des Jahres kondensiert und Neues sowie Praxisrelevantes vorgestellt wurden. Veranstaltet wurde diese Fortbildung wieder von der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsfrauenklinik am Inselspital Bern.

MICHAEL VON WOLFF, PETRA STUTE

Im Folgenden werden weitere 9 Highlights der Kongresse dargestellt. Zu beachten ist, dass teilweise Studien präsentiert werden, die erstmals auf den genannten Kongressen vorgestellt wurden, aber noch nicht publiziert und somit nicht weiter überprüft werden konnten.

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)

Heparin reduziert nicht das Abortrisiko bei habituellen Aborten

Bei Frauen mit habituellen Aborten finden sich erwiesenermassen gehäuft Thrombophilien (12). Aufgrund dessen wird seit Jahren häufig niedermolekulares Heparin bei idiopathischen habituellen Aborten und bei habituellen Aborten mit einer nachgewiesenen Thrombophilie verabreicht. In der multizentrischen, prospektiv randomisierten ETHIG-II-Studie wurde nun die Wirkung von Heparin überprüft. Frauen im Status nach ≥ 2 habituellen Frühaborten oder nach ≥ 1 Spätabort erhielten kein Dalteparin ($n = 223$) oder 5000 IE Dalteparin/Tag ($n = 226$) ab der 6. bis 8. Schwangerschaftswoche. Die Abortrate mit und ohne Heparintherapie betrug bei idiopathisch habituellen Aborten 13,2 respektive 12,1%, und mit einer Thrombophilie 9 respektive 12%. Die Abortrate war auch nicht unterschiedlich in der Behandlungs- und Kontrollgruppe bei Frauen mit ≤ 2 , 3 und ≥ 4 Aborten (13).

Fazit: Gemäss dieser Studie reduziert eine Therapie mit Heparin nicht die Rate habitueller Aborte. Zu beachten ist allerdings, dass diese Aussage nicht für Frauen mit einem Lupus erythematoses gilt. Diese Erkrankung sollte mit Acetylsalicylsäure und Heparin behandelt werden.

Eine Adhäsiole intraabdomineller Verwachsungen verringert chronische abdominelle Schmerzen

Werden bei chronischen abdominalen Schmerzen intraabdominell Adhäsionen gefunden, so werden diese operativ gelöst. Dies erfolgte bisher auf diese Weise, obwohl die einzige bisherige prospektiv randomisierte Doppelblindstudie mit 100 Patientinnen zwar einen positiven Trend, aber keinen signifikanten Effekt einer Adhäsiole auf die Unterbauchschmerzen gezeigt hatte (14). In einer neuen, prospektiv randomisierten Doppelblindstudie mit 43 Patientinnen wurde nun abermals untersucht, ob eine Adhäsiole zu einer Reduktion intraabdomineller Schmerzen führt. Wurden bei Frauen mit Unterbauchschmerzen laparoskopisch Adhäsionen gefunden, so wurde während der Operation randomisiert in eine Gruppe, in der eine Adhäsiole erfolgte, und in eine weitere, in der die Adhäsionen belassen wurden. Die Patientinnen wurden über das operative Vorgehen erst 6 Monate nach der Operation informiert. 0, 3 und 6 Monate nach der OP wurden die Schmerzen evaluiert. Diese Studie zeigte zum einen, dass der Placeboeffekt einer Laparoskopie beträchtlich ist. Zum anderen zeigte sie, dass über den Placeboeffekt hinaus eine Adhäsiole einen schmerzlindernden Effekt hat (Odds Ratio 4,4). Werden die Daten der Studie von 2003 und der neuen Studie summiert und gemeinsam ausgewertet, zeigt sich noch immer ein knapp signifikanter Effekt (Odds Ratio 2,1) (15).



In der Fortbildung wurde der Austragungsort Olten beibehalten, um eine gute Erreichbarkeit für die gesamte Schweiz zu gewährleisten. Die Veranstaltung fand im Stadttheater Olten wegen der Nähe zum Bahnhof und wegen des exzellenten Ambientes statt.

Berichtet wurde dieses Jahr von folgenden Kongressen:

- der ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) in London 2013;
- der NAMS (North American Menopause Society) in Orlando 2012 und
- erstmals auch von der DGE (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie) in Düsseldorf 2013.

Aufgelockert wurde die Veranstaltung durch den Beitrag «Betgeflüster» von und mit Petra Stute und Michael von Wolff, kommentiert von dem Urologen Dr. med. Frederic Birkhäuser, Bern, und der Endokrinologin Dr. med. Anna Raggi, Basel/Paris. Alle Vorträge der bisherigen zwei Veranstaltungen sind unter www.weltkongresse.ch einsehbar.

Die Adhäsiole hat einen schmerzlindernden Effekt (Odds Ratio 4,4). Werden die Daten der Studie von 2003 und der neuen Studie summiert und gemeinsam ausgewertet, zeigt sich noch immer ein knapp signifikanter Effekt (Odds Ratio 2,1) (15).

Fazit: Erstmals wurde nachgewiesen, dass eine Adhäsiole über den Placeboeffekt hinaus chronische Unterbauchschmerzen reduziert. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die beiden Studiengruppen (Adhäsiole versus keine Adhäsiole) nicht ganz homogen waren.

Der Tubenerhalt bei einer Tubargravidität erhöht nicht die Schwangerschaftschance, geht aber mit mehr Komplikationen einher

Bei einer Tubargravidität wird meistens versucht, die Tube zu erhalten. Unklar war jedoch, ob der Tubenerhalt auch zu

*Teil 1 in: GYNÄKOLOGIE 5/2013 (www.ch-gynaekologie.ch)

einer Erhöhung der Schwangerschaftsrate führt und ob der Tubenerhalt mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht. Die European Surgery in Ectopic Study Group (ESEP) hat mit einer multizentrischen, prospektiv randomisierten Studie versucht, die Frage zu beantworten.

Bei Frauen, die wegen einer Tubargravidität laparoskopiert wurden, wurde bei einer intakten kontralateralen Tube – und soweit es operativ möglich war – per Los entschieden, ob die Tube erhalten (n = 215) oder entfernt (n = 231) werden sollte. Eine Evaluation erfolgte bei Eintritt einer abermaligen Spontan gravidität oder spätestens 36 Monate nach der Operation.

Es zeigte sich, dass die Schwangerschaftsrate in beiden Gruppen gleich hoch war. Unterschiedlich waren aber in der Salpingotomie- versus die Salpingektomiegruppe der Verbrauch an Blutkonserven (32 vs. 17 Einheiten), der Verbrauch an Methotrexat wegen einer Trophoblastpersistenz (13 vs. 1 Injektion) und die Rate an Re-Operationen (16 vs. 9 Re-Operationen) (16).

Fazit: Ein Tubenerhalt bei einer intakten kontralateralen Tube steigert nicht die Chance für eine nachfolgende Spontankonzeption, erhöht jedoch die Komplikationsrate.

Kisspeptin – ein neuer Regulator des Hypothalamus mit potenziell klinischer Relevanz

Bisher war bekannt, dass die Regulation der Gonaden über eine Freisetzung der GnRH-Releasing-Hormone aus dem Hypothalamus gesteuert wird, welche wiederum in der Hypophyse die Freisetzung der Gonadotropine bewirken. Unklar war jedoch, wie das Feedback der gonadalen Hormone auf den Hypothalamus erfolgt. Von einer Arbeitsgruppe wurde um die Jahrtausendwende ein Protein näher untersucht, welches der fehlende Baustein zu sein scheint. Da die Arbeitsgruppe in Hershey (Pennsylvania, USA) arbeitete, (wo die weltberühmten Schokoladenküsse von Hershey's hergestellt werden), wurde das Protein Kisspeptin genannt. Kisspeptin wird im Hypothalamus produziert und pulsatil ausgeschüttet. Es stimuliert die Freisetzung von GnRH-Releasing-Hormone und damit die Freisetzung von FSH und LH. Gehemmt wird seine Sekretion über ein negatives Feed-

back durch die Sekretionsprodukte der Endorgane, das heisst Estradiol und Testosteron.

Erste Studien haben gezeigt, dass die intrakutane Applikation dieses Hormons zu einer Freisetzung von FSH und LH führt. Auch konnte gezeigt werden, dass mit Kisspeptin die Ovulation ausgelöst werden kann. Ob sich die Substanz generell zur Ovulationsinduktion, zur Stimulation der Follikulogenese oder der Pubertätsentwicklung bei einer Hypogonadotropinämie eignet, wird derzeit untersucht.

Fazit: Kisspeptin ist ein neu entdecktes Protein, das bestimmte Regulationsprozesse in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse erklärt. Ob es klinisch gegenüber den herkömmlich verwendeten GnRH-Releasing-Hormonen und Gonadotropinen Vorteile hat, muss noch gezeigt werden.

Der neue selektive Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristal reduziert effektiv die Myomgröße mit weniger Nebenwirkungen als GnRH-Agonisten

Bisher bestand die einzige Möglichkeit, die Myomgröße beispielsweise bei Kinderwunsch und präoperativ zu reduzieren, in der Gabe von GnRH-Agonisten. Diese Medikamente sind jedoch teuer, haben viele Nebenwirkungen und können nicht dauerhaft verabreicht werden. Inzwischen wurde der Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristal entwickelt und in zahlreichen Ländern (u.a. Deutschland) zur präoperativen Reduktion der Myomgröße zugelassen. In der Schweiz ist er noch nicht auf dem Markt.

Ulipristal (10 mg/Tag) wurde im Rahmen von zwei grossen klinischen Studien bei Frauen mit Myomen und anämisierenden Blutungen getestet (Pearl-I- und Pearl-II-Studie; [17, 18]) und mit GnRH-Agonisten (Leuprolidacetat) verglichen. Dabei zeigte sich, dass bei einer Behandlung über 3 bis 6 Monate:

- Ulipristal die Blutungen genauso effektiv reduziert wie GnRH-Agonisten;
- der Wirkungseintritt wesentlich schneller erfolgt als unter GnRH-Agonisten;
- die Reduktion der Myomgröße unter Ulipristal geringer ist (22%) als unter GnRH-Agonisten (47%);
- der grössenreduzierende Effekt unter Ulipristal länger anhält;

- Nebenwirkungen wie Hitzewallungen und Kopfschmerzen unter 10 mg Ulipristal bei 24% respektive bei 18% der Frauen auftreten, unter GnRH-Agonisten aber bei 65% respektive bei 29% der Frauen.

Fazit: Ulipristal ist ein Medikament, das in vielerlei Hinsicht ähnlich wirksam ist wie GnRH-Agonisten, aber geringere Nebenwirkungen aufweist und preiswerter ist. In der Schweiz ist es noch nicht auf dem Markt.

North American Menopause Society (NAMS)

Das koronare

«Window of opportunity»

Die Timing-Hypothese besagt, dass bei Beginn einer Hormonersatztherapie (HRT) mit Start < 60. Lebensjahr respektive innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause ein günstiger Effekt auf das Herz zu erwarten ist.

In der randomisierten, plazebokontrollierten KEEPS-Studie wurden 727 symptomatische Frauen in der frühen Postmenopause und im Alter von 42 bis 59 Jahren über 4 Jahre mit entweder transdermale Östradiol (50 µg/Tag), oralen konjugierten equinen Östrogenen (0,45 mg/Tag) oder Plazebo behandelt. Die aktiven Behandlungsarme erhielten ausserdem zyklisch mikronisiertes Progesteron (200 mg/Tag x 12 Tage/Monat).

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

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

Erfassen von kardiovaskulären Risiken bei asymptomatischen Frauen

Seit 1984 sterben in den USA mehr Frauen als Männer an kardiovaskulären Erkrankungen (CVD). In den USA wird als Screeningtool für asymptomatische Frau-

en der Framingham-Risk-Score empfohlen, der das 10-Jahres-Risiko für CVD aus den Parametern Alter, Cholesteroll, Blutdruck, Diabetes mellitus und Nikotinabusus errechnet. Ein entsprechendes Tool in der Schweiz ist der AGLA-Risikoscore (<http://www.agla.ch/risikoberechnung/agla-risikorechner>). Bei moderatem oder hohem errechnetem Risiko wird die Vorstellung beim Hausarzt oder Kardiologen empfohlen.

Die allgemeinen Empfehlungen der American Heart Association für Herzgesundheit umfassen: Lebensstilintervention (Bewegung, Ernährung, Nikotinverzicht), Gewichtskontrolle, gegebenenfalls Omega-3-Fettsäuren (EPA 1800 mg/Tag) und bei Bedarf die medikamentöse Blutdruck-, Lipid- und Glukosekontrolle. Eine HRT, Antioxidanzien (Vitamin E, C, Beta-karotin), Folsäure (Ausnahme: reproduktives Alter), Vitamin B₆, B₁₂ und ASS bei gesunden Frauen < 65 Jahren werden nicht empfohlen (19).

Neue medikamentöse Therapieansätze bei Adipositas

Es gibt eine Behandlungslücke zwischen Diät und Veränderung des Lebensstils ($p =$ wenig effektiv für viele) und bariatrischer Chirurgie (= zu risikant für viele).

Zu den neuen Pharmakotherapien bei Adipositas zählen seit 2012 in den USA Lorcaserin (Belvic®) und Phentermin plus Topiramamat (Qsymia®).

Lorcaserin ist ein selektiver 5-HT_{2c}-Rezeptoragonist. Die Indikationen sind:

I: BMI > 30 und

II: BMI > 27 plus mindestens eine gewichtsbedingte Komorbidität (Hypertonie, DMT2, Dyslipidämie).

In der Zulassungsstudie von Lorcaserin zeigte sich ein Gewichtsverlust > 5% des Ausgangsgewichts bei 47,5% (unter Lorcaserin) versus 20,3% (Plazebo) nach 1 Jahr. Der absolute Gewichtsverlust betrug nach 1 Jahr 5,8 kg (Lorcaserin) versus 2,2 kg (Plazebo). Erfolgreiche Lorcaserin-Anwender im 1. Jahr konnten ihr Gewicht im 2. Jahr mit Lorcaserin (68%) besser halten als mit Plazebo (50%). Zu den Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindel (20).

Die Kombination aus Phentermin (fördert die Freisetzung von Katecholaminen) und Topiramamat (GABA-erg) wurde für die gleiche Indikation wie Lorcaserin zugelassen.

Es ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. In der Zulassungsstudie zeigte sich ein Gewichtsverlust > 5% des Ausgangsgewichts bei 67% der Anwenderinnen von hoch dosiertem Phentermin/Topiramamat versus 45% der Anwenderinnen von niedrig dosiertem Phentermin/Topiramamat versus 17% in der Plazebogruppe. Zu den Nebenwirkungen zählen Mundtrockenheit, Parästhesie, Obstipation und Schlafstörung (21).

Um die Therapieindikation und -wahl zu unterstützen, wurde vor einigen Jahren eine multifaktorielle Klassifikation der Adipositas (nicht nur BMI und Bauchumfang) vorgeschlagen, das «Edmonton Obesity Staging System» (22).

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

Kein Überlebensvorteil durch eine prophylaktische bilaterale Ovariectomie

In der Nurses' Health Study werden über 100 000 Krankenschwestern seit 1976 alle 2 Jahre per postalischem Fragebogen untersucht. Hiervon wurden 16 914 aufgrund eines benignen Grundes hysterektomiert und prophylaktisch beidseitig ovariectomiert. Diese Gruppe wurde mit 13 203 Frauen mit alleiniger Hysterektomie verglichen. Der Beobachtungszeitraum beträgt 28 Jahre.

Es zeigte sich ein geringeres Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu sterben (Hazard Rate [HR] 0,06; 95%-KI: 0,02–0,17). Ebenso was das Risiko geringer, an einem Mammakarzinom zu sterben, wenn die Ovariectomie vor dem 47,5. Lebensjahr durchgeführt wurde ($p = 0,048$). Unabhängig vom Alter bei der Operation war das Risiko, an folgenden Ursachen zu sterben, erhöht: Herz-Gefäss-Erkrankung (HR 1,23; 95%-KI: 1,00–1,52), Bronchialkarzinom (HR 1,29; 95%-KI: 1,04–1,61), kolorektales Karzinom (HR 1,49; 95%-KI: 1,02–2,18), alle Krebserkrankungen (HR 1,16; 95%-KI: 1,05–1,29) und alle Ursachen zusammen (HR 1,13; 95%-KI: 1,06–1,21). Für Frauen, die vor dem 50. Lebensjahr prophylaktisch beidseitig ovariectomiert wurden und dann eine Östrogentherapie erhielten, war die Gesamtmortalität jedoch nicht erhöht (HR 1,05; 95%-KI: 0,94–1,17) (23).

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



Prof. Dr. med. Michael von Wolff
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: Michael.vonWolff@insel.ch



PD Dr. med. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsfrauenklinik
Inselspital Bern
3010 Bern

Vorschau auf 2014

Aufgrund der grossen Resonanz der Fortbildung mit 150 Teilnehmern und der sehr guten Evaluationsergebnisse wird die Veranstaltung auch im Jahr 2014 wieder in Olten im Stadttheater stattfinden. Geplant ist die Veranstaltung am 11. September 2014 von etwa 14.00 bis 18.00 Uhr.

Details finden sich auf der Website www.weltkongresse.ch

Keine Interessenkonflikte zum Inhalt deklariert.

Quellen:

12. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361(9361): 901–08.
13. Rogenhofer et al., *Hum Reprod*. ESRHE Annual Meeting 2013; abstract i4, O-009.
14. Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, et al.: Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet*. 2003; 361(9365): 1247–51.
15. Cheong et al., *Hum Reprod* 2013; ESRHE Annual Meeting 2013; abstract i76, O-183.
16. Mol et al., *Hum Reprod*. 2013; ESRHE Annual Meeting 2013; abstract i76, O-182.
17. Donnez J, Tomaszewski J, et al.: PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012a; 366(5): 421–32.
18. Donnez J, Tatarchuk TF, et al.: PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012; 366(5): 409–20.
19. Mosca L, Benjamin EJ et al.: Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation*. 2011; 123(11): 1243–62.
20. Smith SR, Weissman NJ, et al.: Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010; 363(3): 245–56.
21. Allison DB, Gadde KM, et al.: Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* 2012; 20(2): 330–42.
22. Sharma AM, Kushner RF.: A proposed clinical staging system for obesity. *Lancet* 2009; 33(3): 289–95.
23. Parker WH, Feskanich D, et al.: Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(4): 709–16.