

Forum für medizinische Fortbildung – Gynäkologie Update Refresher

# Praxisrelevante Fragen in der Gynäkologie

**Aus dem breiten Themengebiet des Update Refresher Gynäkologie in Zürich haben wir drei Beiträge ausgewählt und sie an dieser Stelle zusammengefasst. Gibt es klare Direktiven zur Therapie einer subklinischen Hypothyreose bei Kinderwunschpatientinnen? Welche komplementärmedizinischen Massnahmen sind bei menopausalen Beschwerden und bei Mammakarzinom-Patientinnen sinnvoll? Eine genetische Beratung für Frauen mit familiär gehäuft auftretenden Brustkrebsfällen kann sinnvoll sein, aber in welchen Fällen ist dem so? Diese Fragen wussten die ReferentInnen praxisrelevant zu beantworten.**

## Schilddrüse und Kinderwunsch – ein Update

Als subklinische Hypothyreose (SCH) bezeichnet man zu hohe Werte von TSH (Thyroid Stimulating Hormone) bei normalen Werten für



**Prof. Dr. med. Jürgen Weiss**

Thyroxin (T4) und Trijod-L-Thyronin (T3). Ist es sinnvoll, Schilddrüsenhormone zu substituieren, wenn die Schilddrüsenhormone bei einer Patientin mit Kinderwunsch jedoch im Normbereich liegen? Namentlich auf diesen Graubereich, in dem das TSH zwischen 2.5 und 4 mIU/L und sowohl die Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) als auch die übrigen Schilddrüsenparameter

im Normbereich liegen, ging der Referent **Prof. Dr. med. Jürgen M. Weiss**, Frauenklinik Kantonsspital Luzern, in seiner Präsentation ein. Zu Beginn hielt er fest, dass ein Screening aller Frauen mit Kinderwunsch nicht angebracht ist, sondern dass im Sinne einer Case-Finding Strategie bei infertilen Frauen über 30 der TSH-Wert bestimmt werden sollte.

Es gibt verschiedene Hypothesen, warum es sinnvoll sein könnte, eine Hypothyreose zu behandeln. Aufgrund der vielfältigen Auswirkungen der Schilddrüsenaktivität auf die Fortpflanzung ist dies durchaus denkbar. Ausreichend Daten, die belegen, dass durch eine Behandlung mit L-Thyroxin die Fertilität gesteigert oder auch die ovarielle Reserve verbessert werden könnten, gibt es jedoch nicht (1). Auch für eine Erhöhung der Lebendgeburtssrate, der klinischen Schwangerschaftsrate oder für eine Verminderung der Abortrate durch eine L-Thyroxin-Therapie gibt es keine Beweise. Bei natürlichen Schwangerschaften hat sich gezeigt, dass bei TSH-Werten unter bzw. über 2.5 mIU/L kein Unterschied bezüglich der Zeit bis zum Eintreten der Schwangerschaft, der Schwangerschaftsrate insgesamt, der Fehlgeburtssrate und der Lebendgeburtssrate nachweisbar war (2). Bei overter Hypothyreose ist die Abortrate jedoch höher und muss behandelt werden. Einen Vorteil der Behandlung in dem TSH-Bereich von 2.5 bis 4 mIU/L in Bezug auf Schwangerschaftskomplikationen hat sich ebenfalls nicht gezeigt, es kommt jedoch bei Behandlung dieser Frauen häufiger zu einer Schwangerschaftshypertonie. Aufgrund einer älteren Studie bestand lange die Annahme, dass eine subklinische Hypothyreose negative Auswirkungen auf die Kognition des Kindes haben könnte. Neuere Studien können dies nicht bestätigen. Bei Kindern von Müttern mit einem TSH von 2.5–4 mIU/L fand man bei einem Entwicklungstest im Alter von 5 Jahren und dem IQ im

Alter von 3 Jahren keinen Unterschied von behandelten und unbehandelten Frauen (3). Für eine schlechtere neurologische Entwicklung bei einer SCH mit einem TSH-Wert >4 mIU/L gibt es nur schwache Evidenz.

Prof. Weiss gibt folgende Empfehlungen, wann mit L-Thyroxin behandelt werden sollte, die sich mit den neuesten Leitlinien der American Thyroid Association 2017 (4) decken.

Eine overte Hypothyreose oder SCH sollten behandelt werden. Bei einem TSH-Wert zwischen 2.5 und 4.2 mIU/L, wenn TPO-AK vorhanden sind, kann eine Behandlung erwogen werden, liegen jedoch keine TPO-AK vor, sollte kein L-Thyroxin gegeben werden. Das Behandlungsziel in der Schwangerschaft ist ein TSH-Wert unter 2.5 mIU/L.

## Möglichkeiten der Supplementtherapien in der Gynäkologie

Supplementtherapien erfreuen sich grosser Beliebtheit, Schätzungen zufolge verwenden 30–50% der Erwachsenen alternative oder komplementäre Therapien. Unter den Krebspatienten greifen sogar 8 von 10 Patienten zu komplementärmedizinischen Therapien, so die Referentin, **Dr. med. Jasmin Stoll**, Gesundheitszentrum Fricktal. Aber nicht nur bei diesen Patientinnen erfreut sich eine die Schulmedizin ergänzende Therapieform grosser Beliebtheit, sondern auch bei Menopausen-Beschwerden.

Bei vasomotorischen Beschwerden können Saunabesuche, Wechselduschen oder eine 10-wöchige Akupunkturbehandlung hilfreich sein. Salbei-Waschungen mit kaltem Tee sowie Pflanzenextrakte aus



**Dr. med. Jasmin Stoll**

Salbei, Wurzeln der Traubensilberkerze (Cimicifemina®) oder des Sibirischen Rhabarbers sowie Sojaisoflavone können diese Beschwerden ebenfalls positiv beeinflussen, ein breiter Nutzen wurde jedoch bisher nicht nachgewiesen. Bei Stimmungsschwankungen können Johanniskraut-Extrakte (Rebalance®, Jarsin®) eingesetzt werden, für pflanzliche Therapien mit Ginseng, Nacht-

kerzenöl oder chinesischen Heilkräutern gibt es keine hinreichenden Belege für eine Wirksamkeit bei klimakterischen Beschwerden. Schlafstörungen kann durch Lebensstil-Massnahmen wie Schlafhygiene, Entspannungstraining oder Vermeidung von grösseren Mahlzeiten oder Alkohol am Abend entgegengewirkt werden. Förderlich können auch beruhigende Tees, die Anwendung von Lavendelöl, Akupunktur oder ein homöopathisches Bryophyllumpräparat sein.

Die bei Mammakarzinom-Patientinnen auftretenden Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie können ebenfalls komplementärmedizinisch behandelt werden. So ist der Einsatz von Cimicifuga-Extrakten auch bei Mammakarzinom-Patientinnen möglich. Sojaisoflavone sind das Mittel der 1. Wahl bei vasomotorischen Beschwerden, reduzieren das Mammakarzinom-Risiko und weisen keine Wechselwirkungen mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern auf. Für die Rezidivprophylaxe gibt es von der AGO Kommission Mamma keine eindeutigen Empfehlungen, Antioxidanzien, Vitamine, Cimicifuga racemosa oder antioxidative Supplemente können

bei einzelnen Patientinnen jedoch einen Nutzen bringen. Bei Arthralgien kann durch Akupunktur gegenüber Sham-Akupunktur eine Verbesserung erreicht werden (5). Verschiedene äusserliche Anwendungen wie Kohlwickel, Kräuterumschläge oder oral angewandte Bromelainenzyme können Arthralgien lindern. Beim Einsatz von Johanniskraut-, Ginseng- oder Baldrian-Extrakten ist wegen Cytochrom P450 3A4-bedingter Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika, Tamoxifen und Amitriptylin Vorsicht geboten. Neben einer ausgewogenen Ernährung ist die Substitution von Vitaminen, ausser von Vitamin D bei Mammakarzinom-Patientinnen nicht empfohlen (6).

### Hereditäres Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinom

Hereditären Krebserkrankungen in der Gynäkologie ist gemeinsam, dass sie häufig schon zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auftreten, also deutlich früher, als dies für spontan auftretende Krebserkrankungen der Fall ist.

Von 100 Frauen, die an Brustkrebs erkranken, sind 75 ein Einzelfall in der Familie, bei 25 Frauen treten Brustkrebsfälle in der Familie auf, davon haben 5 Frauen eine Mutation im BRCA-Gen und damit einen erblichen Brustkrebs. Das erhöhte Mammakarzinom-Risiko geht vor



Dr. med.  
Rebekka Welter

allem auf die mutierten Hochrisikogene BRCA 1 und BRCA 2 zurück. Die BRCA1-Karzinome sind meist aggressiver, häufig triple-negativ und beidseitig oder multizentrisch. BRCA2-Karzinome ähneln eher dem sporadischen Brustkrebs und finden sich auch bei hereditären Brustkrebserkrankungen von Männern. Sollte sich bei erhöhtem familiären Risiko keine BRCA-Mutation finden lassen, muss auch an seltene Mutationen (z.B. TP53, PTEN, STK11, CDH1, PALB2, ATM RAD51C) oder Syndrome gedacht werden, die möglicherweise nur in einem breiter angelegten Gen-Panel nachweisbar sind.

Auch Ovarialkarzinome können hereditär sein. Bei 18% dieser Karzinome sind Keimbahnmutationen zu finden, meist BRCA-Mutationen, die mit familiären Mamma- oder Ovarialkarzinomen assoziiert sind. Auch ein Lynch-Syndrom (Mutationen in Mismatch-Repair Genen) kann ein Ovarialkarzinom verursachen. Von den Endometriumkarzinomen sind ca 5% erblich bedingt und gehen hauptsächlich auf Mutationen in Mismatch-Repair Genen (MSH2, MLH2, MSH6) zurück.

Auch Ovarialkarzinome können hereditär sein. Bei 18% dieser Karzinome sind Keimbahnmutationen zu finden, meist BRCA-Mutationen, die mit familiären Mamma- oder Ovarialkarzinomen assoziiert sind. Auch ein Lynch-Syndrom (Mutationen in Mismatch-Repair Genen) kann ein Ovarialkarzinom verursachen. Von den Endometriumkarzinomen sind ca 5% erblich bedingt und gehen hauptsächlich auf Mutationen in Mismatch-Repair Genen (MSH2, MLH2, MSH6) zurück.

Die Referentin Frau **Dr. med. Rebekka Welter**, Frauenarztzentrum Aargau, Baden, präsentierte verschiedene Stammbäume von Patientinnen, in deren Familienanamnese bis zu den Grosseltern verschiedene Krebserkrankungen aufgetreten sind, um anschaulich zu machen, worauf zu achten ist, bei welchen Konstellationen die Patientinnen einer genetischen Beratung und eventuell Testung zuzuweisen wären. Die neuen Leitlinien der SAKK weisen diese Fälle detailliert aus (siehe Kasten) (7).

Patientinnen mit nachgewiesen erhöhtem Risiko für eine erbliche Krebserkrankung haben Zugang zu einer Primärprophylaxe mit Operationen, zu einer intensivierten Vorsorge und auch Zugang zu neuen Medikamenten.

Bei nachgewiesener Genmutation gibt es primärprophylaktisch die Möglichkeit der bilateralen Mastektomie. Hiermit kann die Erkrankungswahrscheinlichkeit um 90-95% und die brustkrebspezifische Letalität um 90% gesenkt werden. Durch eine bilaterale Adnexektomie

### Eine genetische Beratung ist indiziert bei:

- ▶ Mamma-CA vor dem 40. Lebensjahr
- ▶ triple-negativem Mamma-CA vor dem 60. Lebensjahr
- ▶ mehr als 3 Frauen in der Familie mit Mamma-CA
- ▶ mehr als 2 Frauen in der Familie mit Mamma-CA, davon eine vor dem 50. Lebensjahr
- ▶ bilateralem Mamma-CA vor dem 50. Lebensjahr
- ▶ mindestens eine Frau in der Familie mit Mamma-CA und mindestens eine mit Ovarial-CA
- ▶ nicht muzinösem Ovarialkarzinom
- ▶ einem Mann in der Familie mit einem Mamma-CA
- ▶ Ashkenazi Juden

mie vermindert sich das Risiko für ein Ovarialkarzinom um 96% und jenes für ein kontralaterales Zweitkarzinom um 30-50%. Eine neuere Studie fand jedoch heraus, dass die Reduktion des Mammakarzinom-Risikos durch diese Massnahme möglicherweise überschätzt wird (8).

Eine spezifische Therapie ist beim Platin-sensitiven Rezidiv des Ovarialkarzinoms mit den PARP-Inhibitoren (Poly ADP Ribose Polymerase) möglich. Mit Olaparib konnte eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 11.2 Monate (vs 4.3 Monate mit Placebo) (9), mit Niraparib um 21 Monate (vs 5.5 Monate mit Placebo) (10) erreicht werden.

Die Primärprävention eines hereditären Endometriumkarzinoms besteht in einer Hysterektomie mit Adnexektomie ab dem 40. Lebensjahr bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie.

Die Patientin, die einer genetischen Beratung zugewiesen wird, muss nicht unausweichlich auch einen Gentest durchführen lassen. Diese Entscheidung muss gut abgewogen werden, denn sie hat weitreichende Konsequenzen sowohl für die Patientin (psychische Folgen, Diskriminierung bei der Partnersuche oder Krankenversicherern, Familienplanung) als auch für ihre Familie, denn die Patientin sollte die Familienangehörigen bei nachgewiesener Genmutation aus ethischen Gründen ebenfalls über das erhöhte Risiko informieren. Die Patientin hat grundsätzlich immer das Recht auf Nichtwissen!

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: Forum für medizinische Fortbildung. Gynäkologie Update Refresher. 17.5.2017

#### Literatur:

1. Polyzos NP et al. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. Hum Reprod 2015;30:690-6
2. Plowden TC et al. Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:2358-65
3. Casey BM et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. NEJM 2017;376:815-25
4. Alexander EK et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017;27:315-90
5. Crew KD et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28:1154-60
6. www.ago-online.de/de/infotek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/februar-2015/
7. Chappuis PO et al. Swiss Guidelines for counseling and testing. Genetic predisposition to breast and ovarian cancer. Schweizerische Ärztezeitung 2017;98:2122 ; abrufbar unter : <http://sakk.ch/en/sakk-provides-for-patients/genetic-counseling/>
8. Kotsopoulos J et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. J Natl Cancer Inst 2016;109:djw177
9. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15:852-61
10. Mirza MR et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016;375:2154-64