

Highlights der Weltkongresse 2018 – Teil 2

Zum siebten Mal fand im Herbst 2018 die Fortbildung «Weltkongresse: Neues und praktisch Relevantes in der Gynäkologischen Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Pränatalmedizin» in Olten statt, bei der die Kongress-Highlights des letzten Jahres kondensiert vorgestellt wurden. In diesem zweiten Teil* gehts um die Highlights aus der Gynäkologischen Endokrinologie und der Menopausenmedizin.

MICHAEL VON WOLFF, PETRA STUTE

Praxisrelevante Neuheiten für die niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen der grossen, internationalen Kongresse werden jedes Jahr von der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsfrauenklinik Bern ausgewählt und von den AutorInnen vorgetragen (s. Kasten).

In diesem zweiten Teil wird berichtet von dem Zwei-Jahres-Kongress der International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE) in Florenz und vom Jahreskongress der International Menopause Society, IMS in Vancouver, Kanada.

Neues aus der gynäkologischen Endokrinologie

Zwei-Jahres-Kongress der International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE), Florenz

Das genitale Mikrobiom – wie relevant ist es bei einer Infertilität?

Über die Relevanz des genitalen Mikrobioms wird aufgrund neuer Studien in den letzten Jahren zunehmend diskutiert. Neue Techniken erlauben inzwischen eine genaue Charakterisierung der Zusammensetzung. Im Folgenden sollen die bereits bekannten wie auch die neuen Erkenntnisse zum vaginalen Mikrobiom reflektiert werden.

Bakterien, insbesondere *Gardnerella vaginalis* als einer der Hauptverursacher der bakteriellen Vaginose, sind in der Vagina oft in einen Biofilm eingebettet. Ein Biofilm ist eine Schicht aus Gardnerellen oder anderen Bakterien und einer Poly-

saccharid-Matrix. Aufgrund der Zusammensetzung ist eine Eliminierung der Bakterien durch das Immunsystem und durch Antibiotika schwierig. Fakten sind:

- Bakterielle Vaginosen treten bei infertilen Frauen häufiger auf als bei fertilen Frauen (Odds Ratio; OR = 3,32; 95%-KI: 1,53–7,20) (1).
- Bei infertilen Frauen mit einem Tubenfaktor sind bakterielle Vaginosen besonders häufig. Im Vergleich zu infertilen Frauen ohne einen Tubenfaktor ist die Prävalenz zirka 3-fach erhöht (OR = 2,77; 95%-KI: 1,62–4,75) (1).
- Allerdings sind bakterielle Vaginosen nicht mit der Schwangerschaftsrate bei IVF-Therapien assoziiert. Die Schwangerschaftsrate bei Frauen mit einer bakteriellen Vaginose ist identisch mit derjenigen von Frauen mit einer normalen Vaginalflora (OR = 1,03; 95%-KI: 0,79–1,33) (1).
- Auch sind bakterielle Vaginosen nicht mit der Abortrate klinischer Schwangerschaften nach IVF-Therapien assoziiert (OR = 1,20; 95%-KI: 0,53–2,75) (1).
- Lediglich mit der Abortrate biochemischer Schwangerschaften nach IVF-Therapien scheint es eine Assoziation zu geben (OR = 2,36; 95%-KI: 1,24–4,51) (1). Allerdings beruhen diese Daten nur auf zwei Studien.

Fazit I

Bakterielle Vaginosen spielen bei der Behandlung einer Infertilität keine oder kaum eine Rolle, sodass ein routinemässiger Ausschluss einer bakteriellen Vaginose bei einem Kinderwunsch nicht erforderlich ist. Allerdings gilt dies nicht für eine fortgeschrittene Schwangerschaft, in der eine abnormale vaginale Flora mit einem erhöhten Risiko für Aborte und Frühgeburten einhergeht (2).



Die alljährliche Oltener Fortbildung Ende September erfreut sich zunehmender Beliebtheit, dies mit rund 250 Teilnehmern und einer Gesamtbewertung von 5,8 von maximal 6 Punkten.

Ende September 2018 fand bereits zum siebten Mal die Fortbildung «Weltkongresse – Gyn – Endo – Repro» in Olten statt. Rund 250 Teilnehmer sind ein Lob und eine Verpflichtung zugleich. Wie jedes Jahr hatten wir zuvor die Evaluationen der Teilnehmer studiert und sind auf Wünsche und Anregungen eingegangen. Wir sind in den grossen Kinosaal des zentral am Bahnhof gelegenen Stadttheaters umgezogen, das eine bessere Akustik und mehr Platz hat.

Berichtet wurde (u.a.) von den vorjährigen Kongressen:

- der ISGE (*International Society of Gynecological Endocrinology*) in Florenz
- der IMS (*International Menopause Society*) in Vancouver
- der ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) in Barcelona und
- der Fetal Medicine Foundation (FMF) in Athen.

Dieses Programm, umrahmt von Pausenmusik, Apéro und der Möglichkeit des kollegialen Austausches in der eleganten Stadttheateratmosphäre, führte zu folgendem Urteil vieler Teilnehmer: «Weltkongresse sind Kult.»

Die Vorträge der bisherigen 7 Jahre, die Evaluationsberichte sowie eine Fotogalerie und ein Video sind auf der Website www.weltkongresse.ch abrufbar.

Die nächste Veranstaltung findet am 19. September 2019 im Stadttheater Olten statt.

Bakterielle Vaginosen können aufgrund der Ausbildung eines Biofilms schwierig zu behandeln sein. Eine Behandlung mit oralem Clindamycin 2 × 300 mg für 5 bis 7 Tage scheint die beste Option zu sein, da diese Medikation am besten bei einer biofilm-assoziierten bakteriellen Vaginose wirkt (3).

* 1. Teil: Highlights in der Reproduktionsmedizin und Geburtshilfe/feto-maternalen Medizin: GYNÄKOLOGIE 2019; 1: 26–30.

Neue molekularbiologische Techniken ermöglichen es inzwischen, die bakterielle und fungale Zusammensetzung des genitalen Mikrobioms zu charakterisieren und so «normale» von «abnormalen» Mikrobiomen zu unterscheiden, ohne dass eine offensichtliche Pathologie wie eine bakterielle Vaginose oder Kandidose vorliegt. Vergaro und Kollegen (4) untersuchten das vaginale Mikrobiom zum Zeitpunkt des Embryotransfers. Sie führten eine Analyse der DNA von 4 Laktobazillen und von 4 Nicht-Laktobazillen (d.h. von bakterielle-Vaginose-assoziierten Bakterien) durch und teilten die betroffenen Frauen in einer Vorstudie ein in solche mit einem Laktobazillen-dominierten Profil (> 50% Laktobazillen-DNA) und solche mit einem bakterielle-Vaginose-dominierten Profil (> 50% andere DNA). Die Profile wurden sodann bei 150 Eizellspende-Empfängerinnen bestimmt und mit der Erfolgsrate nach einem selektiven Single-Embryo-Transfer korreliert. Die klinischen Schwangerschafts- und Abortraten unterschieden sich nicht in beiden Gruppen. Koedooder und Kollegen (5) untersuchten in Vaginalabstrichen nicht nur einzelne Bakterienspezies, sondern das gesamte Mikrobiom. Sie bestimmten bei 300 Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren vor ihrer ersten IVF-Behandlung die bakterielle ribosomale DNA mittels der Interspace-pro-Technik (IS-pro) und glichen die Ergebnisse mit den Ergebnissen einer Next-Generation-Sequencing-Untersuchung ab. Anhand früherer retrospektiver Studien wurden ein für den Schwangerschaftseintritt vermutlich ungünstiges und ein günstiges Mikrobiomprofil definiert und die Validität eines solchen Profils prospektiv an den 300 Frauen getestet. Ein vorgängig als besonders schwangerschafts-ungünstiges Mikrobiomprofil zeigte tatsächlich eine niedrige Schwangerschaftsrate. 32 der 34 Frauen mit diesem Profil wurden nicht schwanger (prädiktive Genauigkeit: 94%; Sensitivität: 26%; Spezifität: 97%). Nicht nur das vaginale, sondern auch das endometriale Mikrobiom scheint gemäss einer Studie relevant für den Schwangerschaftseintritt zu sein. So konnte gezeigt werden, dass ein abnormales endometriales Mikrobiom bei IVF-Therapien mit einer geringeren Schwangerschaftsrate einhergeht (6). Das endometriale Mikro-

biom wurde bei Frauen in Cavumaspiren und in endometrialen Biopsien per PCR in der Lutealphase vor einer IVF-Therapie untersucht. Klassifiziert wurden die Frauen als Endometrial-Laktobazillus-dominant (> 90% Laktobazillen) oder Endometrial-Nicht-Laktobazillus-dominant (< 10% Laktobazillen). Die 17 Laktobazillen-dominanten Frauen wiesen eine Geburtenrate pro Transfer von 58,8% und die 15 nicht-Laktobazillen-dominanten Frauen eine solche von 6,7% auf.

Fazit II

Das vaginale und das endometriale Mikrobiom könnten, ohne dass eine offensichtliche Pathologie wie eine bakterielle Vaginose oder Kandidose vorliegt, möglicherweise einen Einfluss auf den Eintritt einer Schwangerschaft haben. Allerdings sind weitere Studien erforderlich, um diesen Zusammenhang zu bestätigen, zudem sind sehr aufwändige Mikrobiomanalysen nötig, um ein günstiges oder ungünstiges Mikrobiomprofil zu charakterisieren, und es sind noch keine klinischen Konsequenzen aus den Untersuchungen ableitbar.

Stress und Reproduktion:

Gibt es einen Zusammenhang?

Unstrittig ist, dass Stress einen Effekt auf die fortpflanzungsrelevanten Organe haben kann. So induziert Stress die Freisetzung von Glukokortikoiden, die zum einen die Freisetzung von Gonadotropin-Releasing-Hormonen aus dem Hypothalamus und damit die Gonadotropinsekretion in der Hypophyse beeinflussen, und zum anderen direkte Effekte auf die weiblichen Genitalorgane über deren Glukokortikoidrezeptoren ausüben (7). Im Folgenden soll die Thematik «Stress und Reproduktion» auf vier Fragen «heruntergebrochen» werden:

1. Verursacht ein unerfüllter Kinderwunsch Stress?

Die Antwort lautet: *Ja!*

Eine Studie in Pakistan an 120 Frauen im Alter von 20 bis 35 Jahren zeigte, dass sowohl das Stressniveau («Anxiety») als auch der Depressionsgrad bei infertilen Frauen deutlich höher war als bei fertilen Frauen. Der IPAT-Anxiety- und der IPAT-Depressions-Score betragen bei inferti-

len Frauen 36,2 (±12,5) beziehungsweise 32,0 (±12,4) und bei fertilen Frauen 24,4 (±9,6) beziehungsweise 21,8 (±10,9) (8). Ist das Stress- und Depressionsniveau bereits vor einer Kinderwunschtherapie erhöht, so ist das infertilitätsbezogene Stressniveau sowohl bei Frauen als auch bei Männern bei einer Kinderwunschtherapie besonders hoch (9). Wenngleich dies sowohl Frauen als auch Männer betrifft, ist das infertilitätsbezogene Stressniveau bei Frauen höher als bei Männern. Verläuft die IVF-Therapie frustriert oder treten Aborte auf, dann ist das infertilitätsbezogene Stressniveau deutlich erhöht (10). Dies betrifft eine Vielzahl verschiedener Domänen, inklusive solcher, die die Sexualität und zwischenmenschliche Beziehungen betreffen.

2. Verursacht eine Kinderwunschtherapie Stress?

Die Antwort lautet: *Jein!*

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass fast jede medizinische Therapie primär ein Stressfaktor ist. Allerdings verursacht die Infertilität als solche in vielen Fällen ein so hohes Mass an Stress, dass eine Sterilitätstherapie, zumindest zu Beginn, auch zu einer Stressreduktion führen kann, da ein Behandlungserfolg erwartet wird. Führt die Behandlung nicht zu einem Erfolg, steigt das Stressniveau wieder an.

Den grössten Stress verursacht während einer IVF-Therapie die Ungewissheit während des Wartens auf den Schwangerschaftstest. So ermittelten Ockhuijsen und Kollegen (11) einen HADS-Anxiety-Score vor einer IVF-Therapie von 6,1, in der Wartezeit zwischen dem Embryotransfer und dem Schwangerschaftstest einen solchen von 8,2 und nach der IVF-Therapie von 6,3.

Die Art der Sterilitätstherapie scheint einen Einfluss auf das Stressniveau zu haben. So zeigte Hämmerli Keller (12), dass der behandlungsinduzierte Stress nach bis zu 3 IVF-Therapien im natürlichen Zyklus signifikant niedriger war als nach 1 klassischen IVF-Therapie. Die Schwangerschaftsraten waren in beiden Behandlungsgruppen gleich hoch.

3. Reduziert Stress die Schwangerschaftschancen?

Die Antwort lautet: *Jein!*

Allerdings kann diese Frage nur bedingt beantwortet werden, da sich Stress schwierig messen lässt.

So zeigten Messungen mithilfe von Fragebögen, die den subjektiv empfundenen Stress messen, sowie Kortisolmessungen im Blut und Speichel, die die kurzfristige Stressreaktion abbilden, entweder keinen Zusammenhang von Stress und Schwangerschaftschancen, oder die Datenlage war kontrovers (13–15). Es liess sich aber wohl ein Zusammenhang der Amylasekonzentration im Speichel und der Kortisolkonzentration im Haar mit der Schwangerschaftschance nachweisen. So war zum einen die spontane Schwangerschaftsrate nach 15 Monaten bei Frauen mit einer hohen Amylasekonzentration deutlich niedriger als bei denjenigen mit einer niedrigen oder moderat erhöhten Konzentration (16). Auch war bei Frauen, die durch eine IVF-Therapie schwanger wurden, die Kortisolkonzentration im Haar deutlich niedriger als bei Frauen, die nicht schwanger wurden (17).

4. Gibt es Möglichkeiten, den Erfolg von Kinderwunschtherapien durch stressmindernde Behandlungen zu beeinflussen?

Die Antwort lautet: Gegebenenfalls Ja! Eine Metaanalyse unter Einschluss von zehn Studien untersuchte den Effekt verschiedener psychosozialer Interventionen bei unterschiedlichen Sterilitätsursachen und verschiedenen Sterilitätstherapien. Gesamthaft führten die Interventionen zu einer Erhöhung der Schwangerschaftschance (RR: 2,01). Nach einer Adjustierung für einen möglichen Publikations-Bias betrug das relative Risiko (RR) zugunsten einer Intervention noch 1,57. Der Effekt einer psychosozialen Intervention war gesamthaft grösser bei Frauen als bei Männern. Allerdings war es nicht möglich festzulegen, welche Interventionsform am effektivsten ist.

Möglicherweise bedarf es gar keiner aufwändigen Intervention. Ockhuijsen und Mitarbeiter (11) führten bei Frauen, die sich einer IVF-Therapie unterzogen, eine sogenannte «Positive reappraisal coping Intervention» (PRCI) durch. Dies ist eine kognitive Strategie zur Emotionsregulation mittels einer positiven Umbewertung von bedrohlichen Zuständen und Entdeckungen. In der Zeitphase zwischen

Tabelle:

10 Statements, die Frauen bei einer IVF-Therapie in der Zeit zwischen Transfer und Schwangerschaftstest mindestens zweimal täglich lesen mussten, um ihr Stressniveau zu reduzieren und ihre Schwangerschaftsrate zu erhöhen (Ockhuijsen et al., 2014; Übersetzung: M. von Wolff).

Was du während der Behandlung tun solltest:

- Mache Dinge, die dir gut tun!
- Sehe die Dinge positiv!
- Schau auf das Licht und nicht auf den Schatten!
- Mach das Beste aus jeder Situation!
- Konzentriere dich auf die wichtigen Dinge im Leben!
- Konzentriere dich in jeder Situation auf das Positive!
- Finde immer etwas Gutes bei allem, was passiert!
- Versuche, etwas Sinnvolles zu machen!
- Konzentriere dich auf die Vorteile und nicht auf die Schwierigkeiten!
- Lerne aus deiner Erfahrung!

dem Embryotransfer und dem Schwangerschaftstest musste eine Karte mit 10 Statements (Tabelle) mindestens morgens und abends, bei Bedarf auch häufiger, gelesen werden. Diese Behandlung führte zu einer relevanten Reduktion des Stresslevels («Anxiety») in der Gruppe der 124 Frauen, die sie durchführten. Auch war die Schwangerschaftsrate mit 39,8% pro Transfer signifikant höher als bei den 110 Frauen, die diese Behandlung nicht durchführten (23,0%) (18).

Fazit

Objektiver Stress (im Sinne einer dauerhaften Kortisolserhöhung, d.h. einer körperlichen Reaktion, nicht aber im Sinne eines subjektiv empfundenen Stresses) scheint mit geringeren Schwangerschaftsraten bei Sterilitätstherapien assoziiert zu sein. Deshalb sollten sich Frauen mit einem sehr hohen Stressniveau gegebenenfalls einer psychosozialen Intervention unterziehen. Hilfreich könnten auch einfache Copingstrategien zur Stressreduktion sein. Allerdings ist der individuelle Effekt einer solchen Intervention auf die Schwangerschaftschancen kaum abschätzbar.

Neues aus der Menopausenmedizin

Jahreskongress der International Menopause Society (IMS), Vancouver, Kanada

Der Einfluss von Progesteron auf das Körpergewicht und den Schlaf

Die durchschnittliche Gewichtszunahme in den Wechseljahren beträgt 0,5 kg pro Jahr (19). Der viszerale Körperfettanteil nimmt von 5 bis 8% in der Prämenopause auf 15 bis 20% in der Postmenopause zu, was mit einer Zunahme des Bauchum-

fangs um 6% innerhalb von 6 Jahren verbunden ist. Gleichzeitig nimmt die Muskelmasse um 1% innerhalb von 6 Jahren ab. Frauen mit operativer Menopause haben ein 5-fach erhöhtes Risiko, eine schwere Adipositas zu entwickeln im Vergleich zu altersgleichen, noch prämenopausalen Frauen (20). Die Prävalenz von Schlafstörungen nimmt in den Wechseljahren ebenfalls zu. Eine Reduktion der Schlafdauer und -qualität ist mit einem erhöhten Risiko für Adipositas, Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden (21).

Hat Progesteron einen positiven Effekt auf das Körpergewicht und den Schlaf?

Progesteron hat via Metabolisierung zu Allopregnanolon und via Modulation von GABA_A-Rezeptoren einen sedierenden Effekt (22). Oral verabreichtes Progesteron (300 mg/Tag) erhöht signifikant die Gesamtschlafdauer und reduziert die Einschlafzeit und die Häufigkeit nächtlichen Erwachens (23). Daneben beeinflusst Progesteron über verschiedene Mechanismen den Stoffwechsel. So kommt es beispielsweise zu einem Anstieg der Körperkerntemperatur um 0,2 bis 0,5 °C, einem signifikanten Anstieg des freien Thyroxins im Serum (24) sowie zu einer Zunahme des nächtlichen Wachstumshormon-Peaks (25), was wiederum die Lipolyse und das Muskelwachstum stimuliert.

Fazit

Schlafmangel erhöht das Risiko für Adipositas und chronische nicht übertragbare Erkrankungen. Die Menopause ist mit Schlafstörungen und Gewichtszunahme assoziiert. Progesteron hat einen positiven Einfluss auf den Schlaf und den Stoffwechsel. Es gibt nur wenige Studien zum Einfluss einer menopausalen Hormontherapie

mit mikronisiertem Progesteron auf das Körpergewicht. Diese Studien zeigen, dass Östrogene kombiniert mit mikronisiertem Progesteron entweder keinen Einfluss haben oder aber das Körpergewicht von normalgewichtigen postmenopausalen Frauen reduzieren. Der Body-Mass-Index von normal- und übergewichtigen postmenopausalen Frauen wird nicht verändert (26).

Menopausale Hormontherapie (MHT) und Kognition

Frauen erkranken häufiger als Männer an einer Alzheimer-Demenz (AD). Eine 65-jährige Frau hat ein Risiko von 1:6, im weiteren Leben eine AD zu entwickeln (Mann 1:11). Die kognitive Beeinträchtigung der AD ist bei Frauen signifikant stärker ausgeprägt als bei Männern (27). Das Apolipoprotein-E4-Allel (ApoE4) ist der stärkste genetische Risikofaktor für die Entwicklung einer AD.

Hat eine MHT einen positiven Effekt auf die Kognition?

In einer Literaturübersichtsarbeit wurde der Einfluss einer MHT auf die Kognition unter Berücksichtigung der genetischen ApoE-Disposition untersucht (28). Es wurden hierfür 10 Studien (4 transversale, 5 longitudinale Beobachtungsstudien, 1 randomisierte, plazebokontrollierte Studie) mit einem Stichprobenumfang von 51 bis 3697 postmenopausalen Frauen identifiziert. Diese Studien setzen mehrheitlich Testbatterien zu verschiedenen kognitiven Domänen ein. Das Follow-up bei den prospektiven Studien betrug maximal 6 Jahre. Bei ApoE4+-Trägerinnen zeigte sich mehrheitlich ein neutraler oder günstiger Effekt von Östrogenen auf das AD-Risiko.

Fazit

Frauen haben eine höhere Prävalenz von Alzheimer-Demenz. Eine mehrjährige MHT im «günstigen Zeitfenster» (d.h. innerhalb von 5 bis 10 Jahren nach der Menopause begonnen) scheint einer Demenz vorzubeugen (29). ApoE4+-Träger haben ein erhöhtes AD-Risiko. Die Gabe von Östrogenen scheint bei ApoE4+ von Vorteil zu sein. Dennoch kann im Moment (noch) keine allgemeine ApoE-Genotypisierung in den Wechseljahren empfohlen werden.

Progestagene und Mammakarzinomrisiko

Es ist allgemein anerkannt, dass eine bis zu 10-jährige Östrogenmonotherapie das Brustkrebsrisiko reduziert.

Reduzieren Gestagene das Brustkrebsrisiko auch?

Eine kombinierte MHT aus Östrogenen und Progestagenen ist mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden. Zumindest gilt dies für die 5- bis 6-jährige Kombinationstherapie aus konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat (30). Vielerorts wird die MHT aus bioidentischen Hormonen (Östradiol mit mikronisiertem Progesteron) als brustsicher respektive brustkrebsrisikoreduzierend beworben. Bisher gibt es nur eine Metaanalyse zu MHT und Brustkrebsrisiko, welche Progesteron einschloss. Es zeigte sich ein «neutrales Brustkrebsrisiko», wobei allerdings die Therapiedauer nicht berücksichtigt wurde. In zwei US-amerikanischen randomisierten, plazebokontrollierten Studien (KEEPS, ELITE) mit bioidentischen Hormontherapien über 4 respektive 5 Jahre zeigte sich kein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Allerdings wurden Mammakarzinome «nur» als «schweres unerwünschtes Ereignis» gezählt. Eine französische Fall-Kontroll-Studie (CECILE) ergab ebenfalls kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko für eine mehr als 4-jährige MHT mit Progesteron. Eine zweite Studie aus Frankreich, die prospektive Kohortenstudie E3N, fand jedoch ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko für eine mehr als 8-jährige kombinierte MHT mit Progesteron (31).

Fazit

Progesteron in Kombination mit Östrogenen schützt nicht vor Brustkrebs. Progesteron als Kombinationspartner einer MHT scheint jedoch «brustfreundlicher» als synthetische Gestagene zu sein; allerdings gibt es keine ausreichenden Sicherheitsdaten für eine mehr als 5-jährige Therapie.

Management perimenopausaler Blutungsstörungen

Gemäss den STRAW-10 Kriterien werden eine frühe und eine späte menopausale Transition (MT) unterschieden (32). Die Zykluslänge in der frühen MT beträgt

mehr als 40 bis 50 Tage, in der späten MT werden zunehmend Zyklen «übersprungen», und es treten blutungsfreie Phasen von mindestens 2 Monaten auf. Die Dauer der frühen MT ist variabel, die der späten MT beträgt 1 bis 3 Jahre. Das Blutvolumen ist insgesamt abnehmend, es treten aber auch starke und verlängerte Blutungen (Durchbruchblutung bei anovulatorischen Zyklen, erhöhte endogene Östradiolexposition bei ovulatorischen Zyklen) auf. Abnorme uterine Blutungen (AUB) werden gemäss der PALM-COEIN-Klassifikation unterteilt (33). Die PALM-Komponenten stehen für strukturelle Veränderungen, deren Diagnose per Bildgebung und/oder Histopathologie erfolgt. Die COEIN-Komponenten stehen für nicht strukturelle Veränderungen.

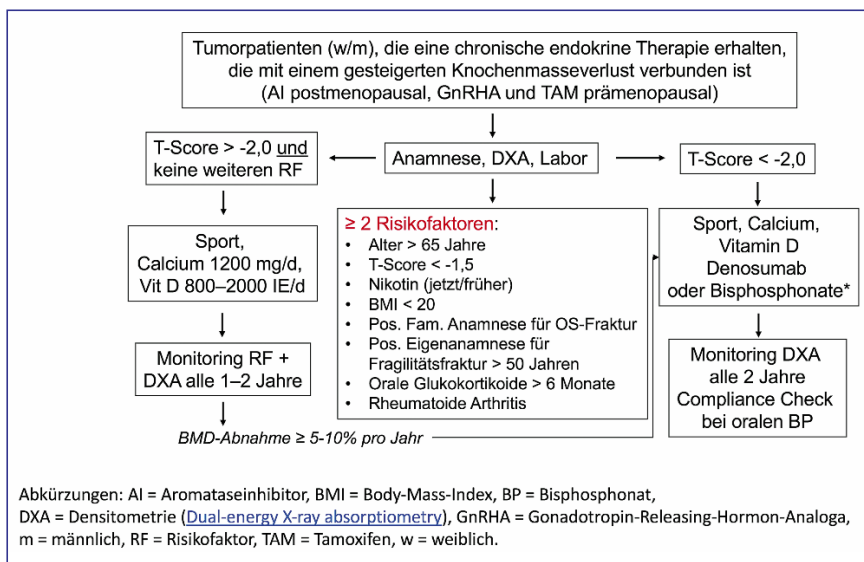
Gibt es klare Empfehlungen zum Management von Blutungsstörungen in der späten MT?

Die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom bietet einen diagnostischen Algorithmus bei peri- und postmenopausaler Blutungsstörung (34). Die gynäkologische Untersuchung sollte eine zytologische Untersuchung und einen transvaginalen Ultraschall (TVUS) umfassen. Bei einer AUB mit und ohne MHT kann ein homogenes, glatt begrenztes Endometrium mit doppelter Endometriumdicke ≤ 3 mm im TVUS nach 3 Monaten per TVUS verlaufs kontrolliert werden. Falls nach 3 Monaten die Blutungsstörung persistiert oder die doppelte Endometriumdicke im TVUS > 3 mm beträgt, sollte eine histologische Diagnostik erfolgen.

Fazit

Um eine Blutungsstörung unter MHT zu vermeiden, werden folgende Strategien empfohlen:

- Frühe MT mit noch partiell erhaltener endogener Östrogenproduktion, aber Gestagendefizit: sequenzielle MHT mit Östradiol 1 mg/Tag + gegebenenfalls höher dosiertem/am Endometrium potente Gestagen.
- Späte MT/frühe Postmenopause mit Östrogen- und Gestagendefizit: sequenzielle MHT mit Östradiol 2 mg/Tag + gegebenenfalls höher dosiertem/am Endometrium potenten Gestagen.



Abbildung

- Die Umstellung von einer sequenziellen auf eine kontinuierlich-kombinierte MHT ist möglich, wenn die doppelte Endometriumdicke im TVUS zum Zyklusbeginn < 5 mm beträgt.
- Bei Beginn einer kontinuierlich-kombinierten MHT kann durch die initiale Verdopplung der täglichen Gestagensdosis (über ca. 2 bis 3 Monate) oder durch Vorschaltung einer 10-tägigen Gestagenmonotherapie eine schnellere Blutungsfreiheit erreicht werden.

Osteoporoserisiko während einer antiöstrogenen Therapie bei Mammakarzinom

Gesunde postmenopausale Frauen verlieren 1 bis 2% Knochenmasse pro Jahr. Postmenopausale Patientinnen mit Brustkrebs verlieren unter einer Therapie mit Aromataseinhibitoren (AI) 2,5% Knochenmasse pro Jahr. Prämenopausale Patientinnen mit Brustkrebs verlieren unter der Kombination von Gonadotropin-

Releasing-Hormon-Analoga (GnRHA) plus AI 7% Knochenmasse pro Jahr. 30% der Patientinnen mit Brustkrebs werden während der AI-Therapie die Diagnose Osteoporose erhalten. Jede 5. Frau erleidet unter AI eine Fraktur. Tamoxifen hat bei prämenopausalen Frauen einen knochenungünstigen Effekt (Östrogenmangel), aber bei postmenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs einen knochengünstigen Effekt (kleine, aber signifikante Zunahme der Knochendichte) (35, 36).

Was ist ein gutes Management zur Vermeidung einer Osteoporose?

Der Algorithmus des Managements der Osteoporose respektive des Osteoporoserisikos unter antiöstrogenen Therapie bei Brustkrebs ist in der Abbildung dargestellt (36). Folgende spezifische Frakturprävention bei Mammakarzinom und AI-Therapie wird empfohlen (der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit wurde über 5–10 Jahre in Studien gezeigt):

- **Denosumab 60 mg subkutan 2/Jahr** (cave: vor Beginn wird Vorstellung

beim Dentalhygieniker empfohlen, Antibiotika bei Zahnoperation empfohlen; nach Absetzen wird die Gabe von intravenösen Bisphosphonaten aufgrund eines möglichen Reboundeffekts empfohlen).

- **Zoledronat 4 mg intravenös 2/Jahr.**

Fazit

Postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom und antiöstrogenen Therapie mit Aromatasehemmer haben ein signifikant erhöhtes Frakturrisiko. Vor dem Therapiestart mit einem AI sollte eine knochenspezifische Diagnostik (Anamnese, Labor, Knochendichtemessung per DXA) erfolgen. Die präventiven beziehungsweise therapeutischen Massnahmen hängen vom Ergebnis der Diagnostik ab. Als spezifische Knochenbehandlung wird entweder **Denosumab subkutan** oder **Zoledronat intravenös** empfohlen. Eine Verlaufskontrolle der Knochendichtemessung per DXA sollte alle (ein bis zwei Jahre) erfolgen. ■

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

Prof. Dr. med. Petra Stute
E-Mail: petra.stute@insel.ch

Abteilung für Gynäkologische
Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Universitäts-Frauenklinik
Inselspital
3010 Bern

Referenzen:

- van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1809–15.
- Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, et al.: Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009; 116: 1315–1324.
- Haahr T, Elbaek HO, Laursen RJ, Alsbjerg B, Jensen JS, Humaidan P.: Treatment of Abnormal Vaginal Microbiota before Frozen Embryo Transfer: Case-Report and Minireview to Discuss the Longitudinal Treatment Efficacy of Oral Clindamycin. *Front Physiol.* 2017; 8: 415.
- Vergaro P, Tiscornia G, Barragan M, Garcia D, Santalo J, Rodriguez A et al.: Vaginal microbiota profile at the time of embryo transfer does not affect pregnancy in IVF cycles with donated oocytes. *Hum Reprod* 2018 (Suppl) i111–112.
- Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, et al.: The ReceptiVity cohort study protocol to validate the urogenital microbiome as predictor for IVF or IVF/ICSI outcome. *Reprod Health.* 2018; 15: 202.
- Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 684–703.
- Whirledge S, Cidlowski JA. A role for glucocorticoids in stress-impaired reproduction: beyond the hypothalamus and pituitary. *Endocrinology.* 2013; 154: 4450–4468.
- Begum BN, Hasan S. Psychological problems among women with infertility problem: a comparative study. *J Pak Med Assoc.* 2014; 64: 1287–1291.
- Casu G, Gremigni P. Screening for infertility-related stress at the time of initial infertility consultation: psychometric properties of a brief measure. *J Adv Nurs.* 2016; 72: 693–706.
- Coughlan C, Walters S, Ledger W, Li TC. A comparison of psychological stress among women with and without reproductive failure. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014; 124: 143–147.
- Ockhuijsen H, van den Hoogen A, Eijkemans M, Macklon N, Boivin J. The impact of a self-administered coping intervention on emotional well-being in women awaiting the outcome of IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2014a; 29: 1459–1470.
- Haemmerli Keller K, Alder G, Loewer L, Faeh M, Rohner S, von Wolff M. Treatment-related psychological stress in different in vitro fertilization therapies with and without gonadotropin stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018; 97: 269–276.
- Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018; 20: 41–47.
- Massey AJ, Campbell BK, Raine-Fenning N, Pincott-Allen C, Perry J, Vedhara K. Relationship between hair and salivary cortisol and pregnancy in women undergoing IVF. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 74: 397–405.
- Taguchi S, Hayashi T, Tada Y, Kitaya K, Funabiki M, Iwaki Y et al. Do combined psychological stress examinations predict pregnancy outcome in an assisted reproductive technology program? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015; 42: 309–310.
- Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck Louis GM. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study – the LIFE study. *Hum Reprod.* 2014; 29: 1067–1075.
- Massey AJ, Campbell B, Raine-Fenning N, Aujla N, Vedhara K. The association of physiological cortisol and IVF treatment outcomes: a systematic review. *Reprod Med Biol.* 2014; 13: 161–176.
- Ockhuijsen H, van den Hoogen A, Eijkemans M, Macklon N, Boivin J. Clarifying the benefits of the positive reappraisal coping intervention for women waiting for the outcome of IVF. *Hum Reprod.* 2014b; 29: 2712–2718.
- Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric.* 2012; 15: 419–429.
- Karvonen-Gutierrez C, Kim C.: Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare (Basel).* 2016; 4(3).
- Nedelcheva AV, Scheer FA.: Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21: 293–298.
- MacKenzie G, Maguire J. Neurosteroids and GABAergic signaling in health and disease. *Biomol Concepts.* 2013; 4: 29–42.
- Schussler P, Kluge M, Yassouridis A, Dresler M, Held K, Zihl J, et al.: Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33: 1124–1131.
- Sathi P, Kalyan S, Hitchcock CL, Pudek M, Prior JC.: Progesterone therapy increases free thyroxine levels – data from a randomized placebo-controlled 12-week hot flush trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79: 282–287.
- Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Kerkhofs M, Copinschi G.: Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E614–23.
- Coquoz A, Gruetter C, Stute P. Impact of micronized progesterone on body weight, body mass index, and glucose metabolism: a systematic review. *Climacteric.* 2018: 1–14.
- Irvine K, Laws KR, Gale TM, Kondel TK.: Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2012; 34: 989–998.
- Depypere H, Vierin A, Weyers S, Sieben A.: Alzheimer's disease, apolipoprotein E and hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2016; 94: 98–105.
- Henderson WW.: Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142: 99–106.
- Manson JE, Kaunitz AM.: Menopause Management – Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med.* 2016; 374: 803–806.
- Stute P, Wildt L, Neulen J.: The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric.* 2018: 1–12.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al.: Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012; 19: 387–395.
- Munro MG.: Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 40: 3–22.
- Emons G, Steiner E, Vordermark D, Uleer C, Bock N, Paradies K, et al.: Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) – Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer. *Geburthilfe Frauenheilkd.* 2018; 78: 949–971.
- Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML, et al.: Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 2567–2576.
- Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, et al.: Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017; 7: 1–12.