Highlights der Weltkongresse

Zum achten Mal fand im Herbst 2019 die Fortbildung «Weltkongresse Gyn – Endo – Repro» in Olten statt, bei der die Kongress-Highlights des letzten Jahres kondensiert vorgestellt wurden. Überwiegend Themen aus der gynäkologischen und der Reproduktionsendokrinologie, welche grosse Relevanz für die tägliche Praxis haben, oft aber unzureichend in der ärztlichen Ausbildung berücksichtigt werden, fassen die Referenten hier zusammen.

MICHAEL VON WOLFF,
BÉATRICE MOSIMANN, PETRA STUTE

Praxisrelevante News wurden überwiegend von der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsfrauenklinik Bern ausgewählt und von den Autorinnen und Autoren vorgetragen (s. *Kasten*).

Einfluss einer Sectio auf die Fertilität

Seit Jahren wird angenommen, dass Sectiones einen Effekt auf die Chance einer folgenden Schwangerschaft haben. Aber wie gross ist dieser Effekt wirklich?
Unbestritten ist, dass weltweit die Sectiorate zunimmt. In Deutschland und in der Schweiz erfolgt knapp ein Drittel der Geburten per Sectio. Es wird geschätzt, dass 10% der Sectiones Wunschkaiserschnitte sind. Nach einer IVF-Therapie erfolgen gemäss einer amerikanischen Studie rund 50% der Geburten per Sectio, bei Spontanschwangerschaften sind es nur zirka 30% (1).
Die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Schwangerschaft und Geburt nach einer zuvor erfolgten Sectio ist gemäss einer Metaanalyse, unabhängig von der Art der Konzeption, um zirka 10% reduziert (relatives Risiko [RR]: 0,89; 95%-KI: 0,87–0,92) (2). Die Wahrscheinlichkeit einer Geburt nach einer Wunschsectio (ohne Beckenendlage) von Low-Risk-Einlings-Primiparae (ca. 16 142 Frauen, 15 bis 40 Jahre) ist innerhalb der folgenden 10 Jahre um etwa 20% reduziert, im Vergleich zu Frauen ohne eine vorhergehende Sectio (adjustierte Hazard Ratio [HR]: 0,81; 95%-KI: 0,78–0,83) (3).
Diese Daten wurden in einer neuen, niederländischen, retrospektiven Studie anhand eines IVF-Kollektivs bestätigt. Vissers und Kollegen (4) untersuchten bei 334 Frauen mit einer vorherigen Sectio das Outcome des ersten IVF-Zyklus im Vergleich zu 983 Frauen ohne eine Sectio. Die Lebendgeburtenrate betrug nach einer Sectio 15,9% im Vergleich zu 23,3% ohne eine vorherige Sectio (adjustierte Odds Ratio [OR]: 0,63; 95%-KI: 0,45–0,87). Als Ursache wurde unter anderem ein erschwerter Embryotransfer angenommen.

Fazit:
Sectiones reduzieren klinisch relevant die Chance einer nachfolgenden Schwangerschaft und Geburt. Sollten sich die Daten in Zukunft bestätigen, könnte eine fehlende Aufklärung über dieses Risiko bei einer folgenden Infertilität rechtliche Konsequenzen für den Operateur haben. Insbesondere bei Wunsch-Sectiones sollte dieses Risiko thematisiert werden.

Abort – positiver Prognosefaktor für folgende Schwangerschaften

Ein Abort ist, insbesondere nach einer Kinderwunschtherapie, sehr belastend. Aber könnte bei einem Abort möglicherweise auch etwas Hoffnung für zukünftige Schwangerschaften geschaffen werden?
Bereits 2003 konnten Wang und Kollegen (5) zeigen, dass nach einem Abort (klinische und biochemische Schwangerschaften) die Wahrscheinlichkeit für eine folgende Schwangerschaft erhöht war. Die Erfolgschancen pro Menstruationszyklus sind etwa 50% höher – bezogen auf die Schwangerschaftschance pro Zyklus – im Vergleich zu Frauen, die zuvor keinen Abort hatten. In anderen Worten: Wenn die Erfolgschance normalerweise pro Zyklus bei 20% liegt, beträgt sie nach einem Abort etwa 30%.

Anhand der Daten einer neuen Analyse von IVF-Therapien konnte jetzt dieser Zusammenhang bestätigt werden. Cameron und Kollegen (6) untersuchten in einer retrospektiven Studie bei mehr als 100 000 Frauen die Lebendgeburtenraten nach (bis zu 7) IVF-Zyklen für die Konstellationen – wenn beim ersten IVF-Zyklus *keine Schwangerschaft, ein Abort*

Die alljährliche Fortbildung Ende September im Stadttheater Olten erfreut sich einer zunehmenden Beliebtheit mit inzwischen rund 300 Teilnehmern.

30 praxisrelevante Themen – Highlights aus internationalen Kongressen – wurden in vier Stunden durch drei Referenten/Autoren vorgetragen. Berichtet wurde unter anderem von vorjährigen Jahreskongressen
- ***der ESHRE*** (European Society of Human Reproduction and Embryology) und
- ***der EMAS*** (European Menopause and Andropause Society).

Die wichtigsten Studienresultate sind in diesem Bericht kommentiert.

«Gyn – Endo – Repro» 2020:
Die nächste Veranstaltung findet am **17. September 2020** abermals im Stadttheater Olten und dank der Sponsoren wieder kostenfrei statt. Programm und Anmeldebutton für 2020 sind auf der Website www.weltkongresse.ch aufgeschaltet. Hier sind auch die Vorträge der letzten 8 Jahre, die Evaluationsberichte sowie eine Fotogalerie abrufbar.
Das Programm ist umrahmt von Pausenmusik, Apéro und der Möglichkeit des kollegialen Austausches in der Stadttheateratmosphäre.
Einer der Teilnehmer meinte an der 8. Jahrestagung: «Weltkongresse» – das ist Kult.»

Neu: «Endo im Hof»
Aufgrund des grossen Interesses bieten Petra Stute und Michael von Wolff ab 2020 ein ***Curriculum*** zu diesen Themen ***über rund drei Jahre*** an. In ***Bern und Zürich*** – jeweils im «Schweizerhof» – werden mehrere jeweils eintägige Intensivseminare mit praxisrelevanten und didaktisch aufbereiteten Themen unter dem Veranstaltungsmotto *«Studiert – Kapiert – Fakturiert»* abgehandelt. *«Endo im Hof»* und *«Weltkongresse»* sollen das gesamte Fachgebiet abdecken.

nach einer klinischen Schwangerschaft oder *eine Lebendgeburt* eingetreten waren. Entsprechend der oben genannten Darstellung bestätigte sich, dass die Erfolgschancen in dem folgenden IVF-Zyklus nach einem Abort um 40% höher und nach einer Geburt sogar um 70% höher waren, dies verglichen mit Frauen, die im ersten IVF-Zyklus nicht schwanger geworden waren.

Fazit:
Ein Abort ist ein positiver prognostischer Faktor für eine folgende Schwangerschaft.

Abbildung: Prof. Petra Stute und Prof. Michael von Wolff im Fachdialog vor den Teilnehmern der beliebten Herbstfortbildung in Olten: Kommentiert werden wichtige Studien der letztjährigen gynäkologisch-endokrinologischen Weltkongresse. Unterhaltung und kollegialer Austausch kommen bei der Veranstaltung nicht zu kurz.

TABLET – die Schilddrüsen-Studie mit Konsequenzen für die Praxis

Der Schilddrüsenfunktion wird bei Kinderwunsch viel Beachtung geschenkt, und ein oberer TSH-Grenzwert von 2,5 mU/L wird propagiert. Ist dieser Grenzwert noch haltbar?
In der neuen TABLET-Studie (7), einer britischen, prospektiv randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudie, wurden rund 20 000 Frauen mit erhöhten Schilddrüsen-Anti-TPO-Antikörper-Konzentrationen randomisiert – entweder 50 µg Levothyroxin oder Plazebo einzunehmen. Untersucht wurde die Lebendgeburtenrate.
Die Lebendgeburtenrate war gleich hoch bei Frauen mit und ohne erhöhte Schilddrüsen-Antikörper-Konzentrationen. Dies war unabhängig davon, ob der TSH-Basiswert ≤ 2,5 mU/L oder > 2,5 mU/L betrug oder Frauen keine oder habituelle Aborte hatten.

Fazit:
Die Studie erlaubt den Schluss, dass ein TSH-Grenzwert von 2,5 mU/L nicht nachvollziehbar ist. Stattdessen scheint ein TSH-Wert im Normbereich nicht substitutionspflichtig zu sein. Vorsicht ist jedoch weiterhin bei positiven Schilddrüsenautoantikörpern geboten, da sich in diesem Fall eine Hypothyreose entwickeln kann.

Sojamilch reduziert menopausale Hitzewallungen

Phytoöstrogene sind nicht steroidale selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM). Drei Haupttypen werden unterschieden: Isoflavone, Coumestane und Lignane.
Zu den *Isoflavonen* zählen Genistein, Daidzein, Glycitein, Biochanin A und Formononetin. Genistein und Daidzein sind für die Wirkung von Soja-Isoflavonen verantwortlich. Daidzein wird zu (S)-Equol metabolisiert, wobei nur 30 bis 50% der Menschen die hierfür notwendige Darmbakterienflora haben. Soja-Isoflavone können Hitzewallungen reduzieren.
Das Ziel einer 12-wöchigen, randomisierten Parallelstudie mit 101 gesunden, postmenopausalen Frauen ohne kognitiver Einschränkung (8) war es, den Einfluss von Sojamilch auf die kognitive Funktion und menopausale Symptome zu untersuchen. Das Sojagetränk hatte entweder einen niedrigen (10 mg/Tag), einen mittleren (35 mg/Tag) oder einen hohen (60 mg/Tag) Isoflavon-Gehalt (*Alpro®*). Die Kognition und die menopausalen Symptome wurden vor und nach der Intervention getestet. Etwa 29% der Frauen waren (S)-Equol-Bildner (d.h. Serum-Equol > 20 nmol/l [5 µg/l]). (S)-Equol-Bildner hatten weniger Hitzewallungen bei Studienstart und -ende. Eine 12-wöchige Intervention mit Sojamilch hatte keinen Einfluss auf die kognitive Funktion (auch nicht nach Adjustieren bzgl. [S]-Equol-Bildner), reduzierte jedoch signifikant Hitzewallungen bei Frauen mit starken vasomotorischen Beschwerden bei Studienstart.

Fazit:
Einige Frauen möchten menopausale Symptome mit Phytotherapeutika behandeln. Meistens werden hierfür Pflanzenextrakte, aber nicht Nahrungsmittel empfohlen. Starke menopausale vasomotorische Beschwerden können aber auch durch Sojamilch signifikant reduziert werden.
Dosierung: 350 ml/Tag = 35 mg Isoflavone/Tag = 18 mg Genistein/Tag (= 136,5 kcal).

Intravaginales DHEA zur Behandlung der postmenopausalen vaginalen Atrophie

Jede zweite postmenopausale Frau hat eine symptomatische vaginale Atrophie (VVA). Bisherige Therapieoptionen umfassen nicht hormonale vaginale Präparate, vaginale Östrogene und den vaginalen Laser. In den USA wurde 2017 und in Europa 2019 neu das Präparat *Intrarosa®* zugelassen (Prasterone = DHEA 6,5 mg Vaginalsuppositorien). In der Schweiz wird es 2020 erwartet.
Die Wirksamkeit von vaginalem DHEA wurde in zwei 12-wöchigen plazebokontrollierten, randomisierten Studien an postmenopausalen Frauen mit VVA (objektive und subjektive VVA-Zeichen/Symptome) (9, 10) und in einer Phase-III-Open-Label-Studie mit vaginalem DHEA 0,5% (6,5 mg) täglich während 52 Wochen an postmenopausalen, nicht hysterektomierten Frauen mit VVA (11, 12) un-

tersucht. Sicherheitsaspekte wurden per Serumsteroide (13), Nebenwirkungen (14) und Endometriumbiopsien (15) erfasst.
Die Behandlung mit vaginalem DHEA 0,5% (6,5 mg/Tag) zeigte eine signifikante Verbesserung objektiver VVA-Zeichen und subjektiver VVA-Symptome nach 12 Wochen Therapie (Verbesserung des am meisten störenden Symptoms bei 82,4% der Frauen). Scheidentrockenheit und Dyspareunie verbesserten sich auch noch nach den ersten 12 Wochen. Zudem wurde eine Verbesserung der sexuellen Funktion (Erregung, Libido, Orgasmus, Schmerzen) bei 1-jähriger vaginaler DHEA-Therapie beobachtet. Es kam zu keiner Veränderung der Serumsteroide.
Endometriumbiopsien wurden in drei plazebokontrollierten Studien (12 Wochen) und in einer Open-Label-Studie (1 Jahr) mit DHEA 0,5% (6,5 mg) täglich bei Studienbeginn und -ende durchgeführt – ausreichendes Gewebematerial bei Studienstart und -ende war für 668 Frauen vorhanden. Alle Gewebeproben zeigten ein atrophes oder inaktives Endometrium nach der Behandlung mit DHEA 0,5% (6,5 mg) täglich. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denjenigen von Plazebo.

Fazit:
Vaginale DHEA-Suppositorien à 6,5 mg/Tag stehen neu zur Therapie der postmenopausalen vaginalen Atrophie zur Verfügung. Vaginales DHEA verbessert auch die sexuelle Funktion. Vaginale DHEA-Suppositorien werden täglich appliziert (anders als vaginale Östrogene während der Erhaltungstherapie). Sicherheitsdaten liegen für ein Jahr vor (Serumsteroide, Endometrium). Bisher gib es keine Daten zu Frauen nach Brustkrebserkrankung.

Hyperimmunoglobulin nach Ersttrimester-Serokonversion von CMV

Eine Zytomegalievirus-(CMV-)Serokonversion betrifft 0,5 bis 4% aller Schwangerschaften in Europa. Rund 20% der Kinder sind entweder symptomatisch bei der Geburt oder haben Folgeerkrankungen im Verlauf (16). Bei über der Hälfte der kongenitalen CMV-Infektionen handelt es sich um Reinfektionen oder eine Reaktivierung einer Infektion. Diese nicht primären Infektionen erschweren Diagnostik und Prävention, haben aber weniger schwere Konsequenzen für das Neugeborene als primäre Infektionen (17). Primoinfektionen in der Schwangerschaft führen gemäss neueren Erkenntnissen vor allem dann zum sensorineuralen Hörverlust (SNHL) oder anderen neurologischen Folgeerkrankungen, wenn die Serokonversion perikonzeptionell oder im ersten Trimenon erfolgt (18). Primoinfektionen zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft erhöhen das Risiko von intrauteriner Wachstumsrestriktion, aber neurologische Komplikationen treten nicht mehr auf (18).
Hyperimmunglobulin (HIG) (Cytotect®) wird seit 20 Jahren in verschiedenen Studien als Therapieoption beschrieben. Bisherige Studien zeigten aber keine signifikante Reduktion einer kongenitalen CMV-Infektion.
Eine neue Studie untersuchte deshalb eine intensivierte HIG-Therapie bei Frauen mit einer CMV-Primoinfektion im ersten Trimenon (19). Die Schwangeren wurden mit 200 IE/kg Körpergewicht HIG alle 14 Tage behandelt – entweder bis die Kontrolle nach einer Woche einen IgG-Titer von > 100 U/ml aufwies oder sonst bis zur 20. Schwangerschaftswoche. Anschliessend erfolgte eine Amniozentese, um eine maternofetale Transmission auszuschliessen oder zu bestätigen. Im Vergleich mit einem historischen Kollektiv zeigten sich signifikant weniger Transmissionen (19).

Fazit:
Schwangere sollten über das Risiko einer CMV-Infektion aufgeklärt werden und Hygienemassnahmen vor allem im Umgang mit Kleinkindern beachten. Bei nachgewiesener Serokonversion im ersten Trimenon kann HIG alle 2 Wochen als Therapie erwogen werden, die Frauen müssen aber darüber informiert werden, dass randomisierte Studien dazu bisher noch nicht vorliegen.

Whole Exome Sequencing (WES) verbessert die Diagnostik bei fetalen Fehlbildungen

Bei Feten mit einer strukturellen Fehlbildung findet sich bei ungefähr 35% ein auffälliger Karyotyp. Mit chromosomalem Microarray (CMA) können zusätzlich bei weiteren 6% ursächliche «copy number variants» diagnostiziert werden (20). Entsprechend hat sich bei einer pränatalen invasiven Diagnostik der Microarray zum Goldstandard entwickelt (21).
Das Whole Exome Sequencing (WES) verbessert die Diagnostik bei fetalen Fehlbildungen und erlaubt bereits bei vielen Kindern mit Verdacht auf eine genetische Erkrankung, aber unauffälligem CMA, die Diagnosestellung. Entsprechend wurden zu Beginn des letzten Jahres zwei Studien publiziert, welche das diagnostische Potenzial von WES bei Feten mit strukturellen Anomalien und unauffälligem CMA untersuchten (22, 23). Beide Studien schlossen Feten mit strukturellen Auffälligkeiten oder auffälliger Nackentransparenz ein und alle Fälle mit pathologischem Resultat im Karyotyp oder CMA aus.
In der britischen Studie wurden 610 Kinder eingeschlossen, bei 52 (8,5%) zeigte sich im WES ein pathologisches Resultat (23). In der amerikanischen Studie konnte mithilfe des WES bei zusätzlichen 24 von 234 Kindern (10,3%) eine Diagnose gestellt werden (22).

Fazit:
Zurzeit ist der chromosomale Microarray (CMA) noch der Goldstandard in der Diagnostik von Feten mit strukturellen Fehlbildungen. Ein Whole Exome Sequencing (WES) erlaubt aber in zirka 10% mehr Fällen eine Diagnosestellung. Wahrscheinlich wird das WES den CMA in absehbarere Zeit als Goldstandard ersetzen, und die Eltern sollten heute darüber informiert werden, dass es die Möglichkeit des WES gibt. ■

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

Dr. med. Beatrice Mosimann
Prof. Dr. med. Petra Stute

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

Quellen:

1. *Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H.: Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. Am J Obstet Gynecol. 2017; 217: 327.e1–327.e14.*
2. *Gurol-Urganci I, Bou-Antoun S, Lim CP et al.: Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2013; 28: 1943–1952.*
3. *Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Mahmood TA, van der Meulen JH, Templeton A.: A population-based cohort study of the effect of Caesarean section on subsequent fertility. Hum Reprod. 2014; 29: 1320–1326.*
4. *Vissers J, Sluckin T, Repelaer van Driel – Delprat C et al.: Adverse/reproductive outcomes of reduced pregnancy and live birth rates after In Vitro Fertilization in women with previous caesarean section: a retrospective cohort study. Hum Reprod. 2019; 34, i139.*
5. *Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J.: Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril. 2003; 79: 577–584.*
6. *Cameron NJ, Bhattacharya S, Bhattacharya S, McLernon DJ.: Cumulative live birth rates following miscarriage in an initial complete cycle of IVF: a retrospective cohort study of 112 549 women. Hum Reprod. 2017; 32: 2287–2297.*
7. *Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK et al.: Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. N Engl J Med. 2019; 380: 1316–1325.*
8. *Furlong ON, Parr HJ, Hodge SJ, Slevin MM, Simpson EE et al.: Consumption of a soy drink has no effect on cognitive function but may alleviate vasomotor symptoms in post-menopausal women; a randomised trial. Eur J Nutr. 2019 Mar 12. [Epub ahead of print].*
9. *Labrie F, Archer D, Bouchard C et al.: Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. Menopause. 2009; 16: 923–931.*
10. *Archer DF, Labrie F, Bouchard C et al.: Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). Menopause. 2015; 22: 950–963.*
11. *Labrie F, Archer DF, Bouchard C et al. : Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. Maturitas. 2015; 81: 46–56.*
12. *Bouchard C, Labrie F, Derogatis L et al.: Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230 open-label study. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016; 25: 181–190.*
13. *Ke Y, Gonthier R, Simard JN, Archer D et al.: Serum steroids remain within the same normal postmenopausal values during 12-month intravaginal 0,50% DHEA. Horm Mol Biol Clin Investig. 2015; 24: 111–129.*
14. *Archer DF, Labrie F, Montesino M, Martel C.: Comparison of intravaginal 6,5 mg (0,50%) prasterone, 0,3 mg conjugated estrogens and 10 µg estradiol on symptoms of vulvovaginal atrophy. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017; 174: 1–8.*
15. *Portman DJ, Labrie F, Archer DF et al.: Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. Menopause. 2015; 22: 1289–1295.*
16. *Revello MG, Furione M, Rognoni V, Arossa A, Gerna G.: Cytomegalovirus DNAemia in pregnant women. J Clin Virol. 2014; 61: 590–592.*
17. *SMFM, Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C.: Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. AJOG. 2016; 214: B5–B11.*
18. *Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M et al.: Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. Clin Infect Dis. 2019; 69: 1526–1532.*
19. *Kagan KO, Enders M, Schampera MS et al.: Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunglobulin administration. UOG. 2019; 53: 383–389.*
20. *Miller DT, Adam MP, Aradhya S et al.: Consensus statement: chromosomal micorarray is a first-trier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010; 86: 749–764.*
21. *Wapner RJ, Martin CL, Levy B et al.: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. N Engl J Med. 2012; 367: 2175–2184.*
22. *Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL et al.: Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. Lancet. 2019; 393: 758–767.*
23. *Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY et al.: Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. Lancet. 2019; 393: 747–757.*