

..., dass die Verwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva bei Migränepatientinnen mit Aura das Schlaganfallrisiko erheblich erhöht?

Dass eine Migräne mit Aura ebenso wie kombinierte Kontrazeptiva das Risiko für einen ischämischen Apoplex erhöhen können, ist bekannt. Weniger bekannt ist der Effekt der Kombination dieser beiden Risikofaktoren. In einer retrospektiven Studie wurde dieser Fragestellung nachgegangen. Über 1800 Patientinnen zwischen 15 und 49 Jahren mit Apoplex analysiert, die Kontrollgruppe bestand aus 7500 Frauen gleichen Alters. Es erfolgte die statistische Berechnung der Risiken mittels logistischer Regression. Sämtliche Risikofaktoren für einen Schlaganfall wurden in die Analyse mit einbezogen. Während das Leiden an einer Migräne ohne Aura für sich mit einem dreifach erhöhtem Risiko sowie die Verwendung kombinierte oraler Kontrazeptiva mit einem ca. 1,3-fach erhöhtem Risiko vergesellschaftet war, ging die Kombination beider Risikofaktoren mit einem 6-fachen Risiko einher.

Kommentar

Die Anamnese ist entscheidend bei der Kontrazeptionsberatung. Liegt eine Migräne vor, sollte nach Zeichen einer Aura wie Skotomen und anderen neurologischen Symptomen gefragt werden. Bei deren Vorliegen

sollte auf ein Kombinationspräparat verzichtet werden. [Champaloux SW et al., AJOG 2017 489 (e1-7)].

m.h.

..., dass auch Trans-Frauen Prostatakrebs bekommen können?

Ein kürzlich publizierter Literatur Review berichtet von weltweit 10 publizierten Fällen von Prostatakarzinomen bei Transfrauen. Die Ätiologie und Pathogenese sind in diesen speziellen Fällen unbekannt, sollten doch die übliche Androgenblockade und Östrogene hier eigentlich eher protektiv wirken.

Für die Praxis bedeutet das für uns, dass wir auch Trans-Frauen auf ein Prostatakarzinom screenen sollten, d.h. PSA Bestimmungen und Rektaluntersuchungen durchführen müssen und die Patientinnen ggf. weiterverweisen müssen für invasive Abklärungen. [Deebel N.A., Morin J.P., Autorino R., Vince R., Grob B., Hampton L.J.; Prostate Cancer in Transgender Women: Incidence, Etiopathogenesis, and Management Challenges. Urology. 2017 Sep 4. pii: S0090-4295(17)30906-8. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.032].

a.k.

..., dass die Entstehung des Müllerschen Systems genau wie das männliche nicht passiv, sondern aktiv erfolgt?

Jeder Embryo enthält unabhängig von seinem Geschlecht (XX oder XY) beide Anlagen (Müller, Wolff) zur Entwicklung des reproduktiven Trakts. Bei Säugetieren ist der erste wichtige Schritt bei der Sexualentwicklung, wenn in der frühen Fetalperiode sich die Bipotentielle Gonade entwickelt. Bei vorhandenem Y-Chromosom wird ein Gen, das „Sex determining region Region Y (SRY) Gen aktiviert, das nun aus der bipotentiellen Gonade einen Hoden (anstelle eines Ovars) entwickelt. Dieser bildet dann Androgene und AMH (Anti-Müllersches Hormon), welche beide die Müllersche Anlage aktiv degenerieren lassen. Nach einer Theorie von Joos (1950) wäre dann die Entwicklung des Müllerschen Systems passiv (fehlende Androgene, AMH).

Neueste Forschung hat nun ergeben, dass auch die Entwicklung des weiblichen Reproduktionssystems (Müllersches System) ein aktiver Prozess ist. Bisher vermutete man, dass bei weiblichen Föten der männliche Genitaltrakt (Wolffsches System) wegen Mangel an Androgenen verkümmert (passiver Prozess). Forscher aus China (Zhao, F. et al., Science 2017; 357:717–720) wiesen nun nach, dass es sich doch um einen aktiven Prozess handelt, durch den Transkriptionsfaktor COUP-TF II. Bei Mäusen, denen dieses Gen entfernt wurde, entwickelte sich ein Intersex mit beiden Genitaltrakten. Man vermutet, dass COUP-TF II für

den „Crosstalk“ zwischen dem Mesenchym-Epithel verantwortlich ist. Dieser Crosstalk ist für die Erhaltung des Wolffschens Systems wichtig.

Kommentar

Man erwartet als Folge dieser Erkenntnisse neue Einsichten in die Entstehung genitaler Missbildungen.
m.k.h

..., dass die simultane Durchführung einer Hysterektomie zum Zeitpunkt einer prophylaktischen Adnexektomie zur Risikoreduktion bei Patientinnen mit einer BRCA1 Mutation Kosten effektiv ist und die Mortalität reduziert?

Frauen mit einer BRCA1-Mutation weisen, zusätzlich zu ihrem bereits bekannt erhöhten Risiko für Mamma- und Ovarial-Karzinom, auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Hochrisiko Endometriumkarzinoms auf. Basierend auf einer prospektiven Kohortenstudie, die eine erhöhte Inzidenz von serös und serös-ähnlichen Endometriumkarzinom bei BRCA1 Mutationsträgerinnen nachgewiesen hat, wurde ein modifiziertes Markov-Entscheidungsmodell simuliert, um auszurechnen, ob eine Hysterektomie zum Zeitpunkt einer prophylaktischen Adnexektomie (RRSO) bei einer 40-jährigen Frau sinnvoll ist oder nicht. Im Modell wurde angenommen, dass die Patientin schon eine risikomindernde Mastektomie

gehabt hatte. Entsprechend diesen Berechnungen verlängert sich das Überleben einer 40-jährigen Frau, welche sich einer RRSO mit Hysterektomie unterzieht, um 4,9 Monate im Vergleich zu RRSO allein (40,38 versus 39,97 Jahre). Die lebenslange Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines serösen / seriös-ähnlichen Endometriumkarzinoms in der RRSO-Gruppe ist 3,5%. Auch konnte gezeigt werden, dass die RRSO mit Hysterektomie kostengünstiger ist. [Havrilesky L.J. et al., Gyneco. Oncol. (2017); 145:549–554].

m.d.m

..., dass das Risiko eines metachronen Ovarialkarzinoms nach konservativer Therapie eines Zervixkarzinoms Stadium I mit Erhaltung der Ovarien gering ist.

Eine amerikanische Gruppe hat in der Datenbank der „Surveillance, Epidemiology, and End Results Program“ 4365 Patientinnen mit Zervixkarzinom identifiziert, welche alle <50 Jahre alt waren und bei welchen zwischen 1983 und 2013 eine Hysterektomie mit Erhaltung der Ovarien durchgeführt wurde. In einer zeitabhängigen Analyse wurde das Risiko der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms nach der Diagnosestellung eines Zervixkarzinoms untersucht. Zum Zeitpunkt der Diagnose des Zervixkarzinoms betrug das Durch-

schnittsalter 37 Jahre und die meisten Patientinnen (68,2%) hatten ein Stadium IA und ein Plattenepithelkarzinom (72,9%). Während der medianen Beobachtungszeit von 10,8 Jahre entwickelten 13 Frauen ein metachrones Ovarialkarzinom. Die 10- und 20-Jahre kumulative Inzidenz für ein metachrones Ovarialkarzinom betragen 0.2% (95% confidence interval [CI] 0.1-0.4) respektive 0.5% (95% CI 0.2-0.8). Im Durchschnitt wurde das metachrone Ovarialkarzinom mit 47,5 Jahre und in 55,6% bei einem FIGO Stadium III – IV diagnostiziert. Alter (≥ 45 versus <45 Jahre, hazard ratio [HR] 4.22, 95% CI, $P = .018$), Ethnizität (nicht-kaukasisch versus kaukasisch, HR 4.29, 95% CI 1.31-14.0, $P = .009$), Histologie des Zervixkarzinoms (Adenokarzinom oder adenosquamöses versus Plattenepithelkarzinom, HR 3.50, 95% CI 1.17-10.5, $P = .028$), und adjuvante Radiotherapie (Ja versus Nein, HR 3.69, 95% CI 1.01-13.4, $P = .034$) waren signifikant mit der Entwicklung eines metachronen Ovarialkarzinoms vergesellschaftet.

Das Vorkommen von mehreren Risikofaktoren war mit einem signifikant höherem Risiko ein metachrones Ovarialkarzinom zu entwickeln verglichen mit Patientinnen ohne Risikofaktoren:

1 Risikofaktor (HR range 2.96-8.43),
2 Risikofaktoren (HR range 16.6-31.0), und 3-4 Risikofaktoren (HR range 62.3-109) respektiv. Diese Ar-

beit zeigt, dass ein metachrones Ovarialkarzinom in <1 % vorkommt und somit, entsprechend den AWMF S3-Leitlinien der jungen Patientin mit Zervixkarzinom zum Erhalt der hormonellen Funktion die Ovarien belassen werden sollten und, falls notwendig, eine Ovariopexie durchgeführt werden. Das Alter, eine nicht-kaukasische Ethnizität, ein Adenokarzinom und eine adjuvante Radiotherapie sind jedoch mit einem höheren Risiko der Entwicklung eines metachronen Ovarialkarzinoms verbunden und sollten mit den Patientinnen besprochen werden. [Matsuo K. et al., Am. J. Obstet. Gynecol. (2017); DOI: 10.1016/j.ajog.2017.06.019].

m.d.m.

..., dass Elagolix, ein oraler GnRH Antagonist, in der Therapie von Endometriose assoziierten Schmerzen wirksam ist.

Endometriose ist eine chronische, Östrogen abhängige Krankheit, welche Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie und chronische Unterbauchschmerzen verursachen kann. Elagolix, ein oraler Nicht-Peptid-Antagonist des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), unterdrückt die Produktion von Östrogen, welches die Proliferation der Endometriosezellen fördert und deren Apoptose hemmt sowie lokale und systemische Entzündungen verstärkt.

Eine internationale Arbeitsgruppe um Hugh S. Taylor von der Yale School of Medicine in New Haven, USA, hat zwei Studien im New England Journal of Medicine veröffentlicht, welche möglicherweise eine neue Option für Patientinnen mit Endometriose darstellen könnte. Es handelte sich um zwei ähnliche, doppelblinde, randomisierte, 6-monatige Phase-3-Studien (Elaris Endometriosis I and II [EM-I und EM-II]), welche durchgeführt wurden, um die Auswirkungen von zwei verschiedenen Dosen von Elagolix [150 mg einmal täglich (niedrigere Dosisgruppe) und 200 mg zweimal täglich (höher Dosisgruppe)] im Vergleich zu Placebo, bei Patientinnen mit chirurgisch diagnostizierter moderater und schwerer Endometriose und endometriose-assoziierten Schmerzen, zu untersuchen. Die beiden primären Endpunkte wurden definiert als Anteil von Frauen, die eine klinische Antwort in Bezug auf ihre Dysmenorrhoe und Anteil der Frauen, die eine klinische Änderung in Bezug auf ihre nichtmenstruellen chronischen Unterbauchschmerzen nach 3 Monaten hatte. Jeder dieser Endpunkte wurde als eine klinisch messbare Verringerung des Schmerz-Scores gemessen und eines verminderten oder stabilen Verbrauchs von Schmerzmitteln und in einem elektronischen Tagebuch aufgezeichnet. Insgesamt wurden 872 Frauen in Elaris EM-I und 817 Frauen in Elaris EM-II randomisiert, wovon 653 (74,9%) und 632

(77,4%) Frauen, im Alter von 18 bis 49 Jahren, die Studie abgeschlossen haben. Die Auswertung ergab einen klinisch relevanten Rückgang der Dysmenorrhoe, und zwar bei beiden Studien in ähnlichem Ausmaß, wobei der Verbrauch an Akut-Analgetika (NSAID und Opioiden) gleich geblieben oder geringer geworden war: in EM-I etwa bei knapp der Hälfte der Frauen (46,4%) mit der kleinen Dosis, bei rund drei Viertel der Frauen (75,8%) mit der großen Dosis und bei einem Fünftel der Frauen (19,6%) mit Placebo. Eine klinisch relevante Milderung der nicht-menstruellen Unterleibsschmerzen bei stabilem oder verringertem Analgetikaverbrauch empfand jeweils rund die Hälfte der Frauen – 50% mit der niedrigeren, 55% mit der höheren Elagolix-Dosis – im Vergleich zu gut einem Drittel (37%) mit Placebo. Nach sechs Monaten liess sich das Ansprechen ebenfalls nachweisen. Mehr als zwei Drittel der Teilnehmerinnen in jeder Gruppe berichteten jedoch über unerwünschte Wirkungen: 81% mit Elagolix 1x150 mg täglich, 83% mit Elagolix 2x200 mg täglich, 74% mit Placebo. Dabei kamen Hitzewallungen – fast durchwegs mild bis moderat – mit Elagolix signifikant häufiger vor als mit dem Scheinmedikament. Verbreitet waren außerdem Kopfschmerzen und Übelkeit. Ein signifikant stärkerer Anstieg der Werte von Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden konnte mit dem Verum beobachtet werden.

Inwieweit diese Veränderungen langfristig das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen ist unklar.

Unter Therapie mit Elagolix hatte sich nach sechs Monaten die Knochendichte (LWS, Femur und Hüfte) signifikant stärker vermindert als mit Placebo. So war sie in EM-I bei 20% der Frauen an der LWS um mehr als 5% zurückgegangen. Die Autoren der Studie vermuten, dass der Verlust an Knochenmasse zumindest geringer ist als unter GnRH-Agonisten und nach Beendigung der Elagolix-Behandlung reversibel ist. Dies wird nun in einer Nachfolgestudie untersucht.

Ein Vorteil des Elagolix im Vergleich zu den GnRH-Analoga, die über eine Depotspritze appliziert werden, ist die orale Einnahme. Elagolix kann möglicherweise als Ergänzung zu GnRH-Agonisten in der medikamentösen Therapie von schweren Endometriosen in Frage kommen, ist für diese Indikation in der Schweiz aber nicht zugelassen. [Taylor H.S. et al., N. Engl. J. Med. (2017); 377:28–40].

m.d.m.

..., dass die Aspiringabe bei schwangeren Frauen mit vorbestehendem Diabetes paradoxerweise das Risiko für makrosome Kinder erhöht?

Aspirin ist als Prophylaxe für Präeklampsie insbesondere bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus, im Spe-

ziellen bei Fällen mit mikrovaskulären Veränderungen ein Muss. Nun, in einer relativ grossen amerikanischen Studie, in der man genau dieser Frage nachgegangen ist, hat man Erstaunliches gefunden (Adkins K. et al.; Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; Jun 30. Pii:S0002-9378(17)30725-1). Die Inzidenz von Präeklampsie und SGA war nicht unterschiedlich innerhalb der Kollektive. In der Gruppe von Schwangeren ohne Mikroangiopathie war jedoch die Inzidenz von Makrosomie signifikant höher!

Kommentar

Auch hier zeigt sich, dass eine gut gemeinte Intervention, mit dem Ziel das Outcome zu verbessern, genau das Gegenteil bewirkt. Offensichtlich wird die Nährstoffzufuhr, insbesondere im Kollektiv der Frauen mit „nicht-vaskulärem Dm“, deutlich erhöht, was die höhere Inzidenz von Makrosomie erklären könnte. Genau diese Gruppe weist bereits ein höheres Risiko für Makrosomie auf! Es ist klar, dass das fetale Wachstum komplex geregelt ist und whs. die Aspiringabe alleine diese Befunde nicht erklären kann. Es ist aber von besonderem klinischem Interesse, hier vorsichtig zu sein und den Frauen mit Dm, lieber ein Ersttrimesterscreening für Präeklampsie anzubieten, bevor man blind Aspirin verordnet.

l.r.

..., dass das Gestationsalter bei Frauen mit Frühgeburt häufiger mit genetischen Variationen auf bestimmten Genloci vergesellschaftet ist?

Eine kürzlich erschienene Studie (Zhang G. et al. N. Engl. J. Med. 2017 Sep 6. Doi:10.1056) konnte genau dies zeigen. Das Gestationsalter scheint von 4 Loci beeinflusst zu werden (EBF1, EEFSEC, AGTR2, WNT4). Varianten in diesen Loci sind häufiger bei Frauen mit Frühgeburt zu finden.

Kommentar

Es ist ja naheliegend, dass die Länge der Schwangerschaft sich evolutionär entwickelt hat und eine rege Wechselwirkung zwischen dem Wachstumspotential des Fetus und den biometrischen Massen des mütterlichen Beckens dazu geführt hat, dass im Schnitt die Schwangerschaft 280 Tage dauert. Interessant auch die Beobachtung, dass die erwähnten Genloci etwas mit Oestrogenbindung, Uterusentwicklung, mütterlicher Ernährung und Durchblutung zu tun haben. Vielleicht ist wirklich alles nur Genetik!

l.r.