

## Highlights der Weltkongresse 2015

Zum vierten Mal fand im Herbst 2015 die Fortbildung zum Themenbereich Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin statt, bei der kondensiert die Kongress-Highlights des letzten Jahres sowie Neues und Praxisrelevantes vorgestellt wurden. Veranstaltet wird diese Fortbildung immer von der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitäts-Frauenklinik am Inselspital Bern. Der Austragungsort Olten wurde wegen der guten Erreichbarkeit von der gesamten Schweiz aus beibehalten.

MICHAEL VON WOLFF, PETRA STUTE

### **Aesthetic & Anti-Aging Medicine World Congress, (AWMC)**

#### **Mythen und Fakten zur Ernährung: Wie gesund ist Kaffee?**

In Deutschland betrug im Jahr 2013 der Pro-Kopf-Konsum von Rohkaffee 6,5 kg (EU-Schnitt: 4,8 kg). Es stellt sich die Frage, ob und wie gesund Kaffee ist.

Es gibt zahlreiche Metaanalysen zum Zusammenhang zwischen dem anamnestisch erfragten Kaffeeconsum und Krebs-erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie der Mortalität. Kaffeeconsum geht gemäss einer Metaanalyse von neun Studien mit einem signifikant geringeren Risiko für ein Leberzellkarzinom einher (Odds Ratio, OR: 0,57) (1). Im Gegensatz dazu tritt das Bronchialkarzinom bei Kaffeeconsumenten häufiger auf gemäss einer Metaanalyse von 13 Studien mit einer OR von 11,27 (2). Als Ursache wird angenommen, dass der Kaffeeconsum bei Rauchern höher ist, da diese Koffein schneller abbauen: Werden nämlich nur die Studien ausgewertet (n = 3), bei denen Nichtraucher analysiert wurden, so zeigt sich mit einer OR von 0,78 eine knapp signifikant geringere Häufigkeit eines Bronchialkarzinoms (2). Die positiven Effekte von Kaffee sowie die Risikoreduktion für maligne Erkrankungen scheinen bei entkoffeiniertem Kaffee geringer ausgeprägt zu sein (3). Das Risiko für einen Schlaganfall (4) und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (5) sinkt bei einem Konsum von etwa vier Tassen Kaffee pro Tag auf ein Minimum ab (OR: 0,8 bzw. 0,9) und führt zu einer Risikosteigerung bei einem Konsum von  $\geq 9$  respektive  $\geq 10$  Tassen.

Bei der Gesamtmortalität werden alle diese positiven und negativen Effekte subsumiert. Die Gesamtmortalität steigt bei Männern mit einem Kaffeeconsum von 1 Tasse leicht an und sinkt auf ein Minimum bei dem Konsum von zirka 5 bis 6 Tassen ab (OR: ca. 0,9). Bei Frauen ist der positive Effekt stärker ausgeprägt. Es kommt nicht zu einem Risikoanstieg beim Konsum von 1 Tasse; interessanterweise sinkt die Mortalität bei 4 bis 5 Tassen täglich weiter ab als bei Männern (OR: ca. 0,8) (6).

#### **Fazit für die Praxis:**

*Ein moderater und auch hoher Kaffeeconsum, insbesondere von koffeinhaltigem Kaffee, scheint durch einen Effekt auf die Inzidenz von Krebserkrankungen, aber auch durch Effekte auf das kardiovaskuläre System mit einer Verringerung der Mortalität einherzugehen und somit einen «Anti-Aging-Effekt» zu haben. Dieser Effekt ist maximal bei einem Konsum von zirka 5 Tassen Kaffee/Tag.*

#### **Wie gesund ist Schokolade?**

In Deutschland betrug im Jahr 2013 der Pro-Kopf-Konsum von Rohkakao 12,2 kg (EU-Schnitt: 6,0 kg). Hier stellt sich die Frage, ob dieses Genussmittel auch gesund ist.

Vollmilchschokolade hat einen Kakaoanteil von mindestens 35%, Zartbitter von mindestens 50% und weisse Schokolade enthält keinen Kakao. Kakao enthält eine Vielzahl von Vitaminen und Flavonoiden (7), die als solche den Blutdruck senken können, antioxidativ wirken und die Gefässelastizität erhöhen.

Gemäss einer Metaanalyse mit 10 Studien (8) reduziert der mehrwöchige Kon-



#### **In der Oltener Fortbildung zu den Weltkongressen der Gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin berichten Experten von den Kongressen:**

- der **ESHRE** (European Society of Human Reproduction and Embryology) in Lissabon 2015
- der **NAMS** (North American Menopause Society) in Washington 2014 und
- vom **AWMC** (Aesthetic & Anti-Aging Medicine World Congress) in Monaco 2015.

Erneut wurden internationale Empfehlungen vorgetragen, diesmal jene zu habituellen Aborten durch M. von Wolff. Abgerundet wurde die Veranstaltung durch einen Dialog zwischen den beiden Referenten (Autoren) über die endokrinologischen Effekte von Sport und schliesslich durch ein Musikprogramm, das für die nötigen Kontraste zu den sehr dichten Informationen sorgte.

Alle Vorträge der bisherigen Veranstaltungen sind auf der Website [www.weltkongresse.ch](http://www.weltkongresse.ch) einsehbar. **Die nächste Veranstaltung findet am 29. September 2016 wieder in Olten statt.**

Im Folgenden werden 13 Highlights der Kongresse dargestellt.

sum von Kakao in einer Menge, die etwa einer halben Tafel Zartbitterschokolade pro Tag entspricht, signifikant die Konzentration von LDL, verändert aber nicht die Konzentration von HDL und Triglyzeriden. Eine Metaanalyse mit 11 Studien zeigte, dass der Konsum von Kakao in der oben genannten Menge unter experimentellen Bedingungen in fast allen Studien signifikant die Dilation der Brachialarterie erhöhte (9). Auch zeigten sich in oben genannter Dosierung deutlich positive Effekte von Kakao auf die Insulinresistenz in einer Metaanalyse mit 6 Studien (9). Nicht nachgewiesen werden konnte hingegen ein Effekt von Kakao auf neuropsychologische Funktionen (Merkfähigkeit etc.) in einer doppelverblindeten, prospektiv randomisierten Studie, in der über 6 Wochen 37 g dunkle Schokolade konsumiert wurde (10).

**Fazit für die Praxis:**

*Kakao hat als Inhaltsstoff von dunkler Schokolade positive Effekte, insbesondere auf die Gefäßelastizität und die Insulinresistenz. Ob diese Effekte einen solch starken Einfluss auf die Mortalität haben können, dass Schokolade eine Art «Anti-Aging-Effekt» hat, darf aber bezweifelt werden, da Kakao in der Regel in Form von Schokolade konsumiert wird, die hohe Konzentrationen von Fetten und Zucker enthält.*

**Erhöht Sport die Testosteronproduktion (alternativ zur Testosteronersatztherapie)?**

In den USA ist die Verschreibung von Testosteron (Testosteron-Replacement-Therapie = TRT) in der letzten Dekade um 400% gestiegen (11). Aufgrund der positiven Effekte einer TRT ist eine solche indiziert bei multiplen, für einen Testosteronmangel typischen Symptomen wie Übergewicht, Müdigkeit, Depression und einer zweimalig nachgewiesenen erniedrigten Testosteronkonzentration im Serum (gemessen morgens vor 11 Uhr) von < 8–12 nmol/l ohne Kontraindikationen für eine TRT wie Prostataerkrankungen, schwere Herzerkrankungen, Infertilität oder hoher Hämatokrit (EAU-Guideline »Hypogonadismus«, www.uroweb.org).

Aufgrund der positiven Effekte einer TRT und der in den Medien häufig genannten Effekte von Sport auf die Testosteronfreisetzung stellt sich die Frage, ob und in welchem Ausmass Sport die Testosteronproduktion erhöhen kann.

Aus messtechnischen Gründen wird in Studien oft die Speichelkonzentration gemessen, da diese relativ gut mit der Testosteronkonzentration im Serum korreliert (12). Grosse Metaanalysen zeigten, dass Ausdauersport (einmalig 30–180 Minuten) die Testosteronkonzentration signifikant erhöht. Dies trifft jedoch nicht für Kraftsport zu (einmalig 30–60 Minuten) (13). Die Testosteronkonzentration im Serum betrug bei einer Ausdauerbelastung in einer Studie bei einer niedrigen, moderaten und intensiven 30-minütigen Belastung (VO<sub>2max</sub> 40%, 60%, 80%) vor der Belastung 532, 599 respektive 632 ng/dl, direkt nach der Belastung 684, 705 beziehungsweise 789 ng/dl und 30

Minuten nach der Belastung 627, 649 beziehungsweise 742 ng/dl. Somit ist der Testosteronanstieg nur sehr gering. Der Testosteronanstieg scheint unabhängig vom Geschlecht zu sein (14), ist mit zunehmendem Alter weniger stark ausgeprägt und ist auch nicht dauerhaft (15).

**Fazit für die Praxis:**

*Sport kann – rein endokrinologisch betrachtet und unabhängig von der Vielzahl positiver Effekte auf die Gesundheit und die Lebenserwartung – eine eventuell erforderliche «Anti-Aging»-Hormonsubstitution im Alter nicht ersetzen.*

**Sind Vitamine für das «Anti-Aging» der Haut wirksam?**

Man unterscheidet eine intrinsische und eine extrinsische Hautalterung. Zu den intrinsischen Faktoren zählen eine nachlassende Hormonproduktion, genetische und inflammatorische Faktoren, zu den extrinsischen Faktoren zählen UV-Strahlen, Nikotin und Umweltgifte. In der Folge werden freie Sauerstoffradikale gebildet, die die Epidermis und Dermis schädigen. Die Haut besitzt verschiedene Verteidigungsstrategien, darunter enzymatische und nicht enzymatische Antioxidanzien. Zu Letzteren zählen die Vitamine.

Eine akzeptable Evidenz im Hinblick auf einen Schutz vor Photoageing gibt es zum Einsatz von Vitamin A. Vielversprechend, sind Vitamin C (Ascorbinsäure), Vitamin E, Vitamin B<sub>3</sub> (Niacin, Nikotinsäure), Vitamin D und Vitamin K, die Evidenz ist jedoch geringer. Retinol und Karotenoide sind die zwei Hauptformen von Vitamin A. Retinol (tierisch) ist die biologisch aktivste Form (Umwandlung zu Vitamin-A-Säure). Karotenoide (pflanzlich) sind ein Provitamin A, sie werden zu Retinol oxidiert (z.B. Beta-Karotin, Lutein, Lycopin, Cryptoxanthin/Zeaxanthin). Unter Retinoiden versteht man natürliche und synthetische Verbindungen (z.B. Tazaroten, Acitretin, Etretinat, Adapalen) mit vollständiger oder partieller Vitamin-A-Aktivität (1 IE = 0,3 mcg Retinol, 1000 Retinol-Äquivalente (RE) = 1 mg Retinol = 3330 IE Vitamin A). Vitamin-A-Retinoiden können topisch eingesetzt werden. Beispielsweise sind Tretinoin (0,02% und 0,05%) und Tazaroten Creme (0,1%)

von der FDA unter anderem zur Reduktion von Falten zugelassen. In der Schweiz ist Tretinoin 0,05% zur Therapie der Akne vulgaris zugelassen. Zur oralen Anwendung von zum Beispiel Isotretinoin gibt es nur wenige Studien (16).

**Fazit für die Praxis:**

*Hautalterung kann nicht aufgehoben werden. Vitamine (Antioxidanzien) sind für die Abwehr von oxidativem Stress wichtig. Falten lassen sich durch die topische Anwendung von Vitamin A (FDA-Zulassung), gegebenenfalls Vitamin C und E, abmildern. Für die Wirkung einer oralen Supplementierung von Vitamin A, C, E, B<sub>3</sub>, D, K gibt es bezüglich Faltenmilderung noch zu wenige Daten.*

**Azidität der Nahrung und ihre Folgen**

Wir begünstigen über Lebensmittel und mit unserem Lebensstil die Entstehung von Säuren. Damit wir dennoch gut überleben, verfügt unser Organismus über Regelmechanismen, die das Säure-Basen-Gleichgewicht im Blut regulieren. Puffer übernehmen die Sofortregulation der Wasserstoffionen: Sie metabolisieren Säuren derart, dass diese den sensiblen pH-Wert in intra- und extrazellulären Kompartimenten nicht tangieren. Die sogenannte Netto-Säure-Exkretion (NAE) gibt quantitativ wieder, wie gross der Beitrag der Niere ist, um die Homöostase des Säure-Basen-Status aufrechtzuerhalten. Wenn die NAE nicht aufgrund der Urinparameter berechnet wird, kann sie mithilfe des PRAL geschätzt werden. PRAL beschreibt die potenzielle Säurelast, die ein Lebensmittel verursacht und die dann im ausgeschiedenen Urin erkennbar ist. Ob die Ernährung einer Person viele säurebildende Lebensmittel enthält, lässt sich an der Berechnung der PRAL-Werte der häufig und/oder in grossen Mengen konsumierten Lebensmittel einer Person berechnen. Hieraus lassen sich folgende Hypothesen ableiten: Eine Ernährung mit vorwiegend Säurebildnern führt zu einer latenten metabolischen Azidose. Eine latente chronische metabolische Azidose ist mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Erkrankungen verbunden. Die Supplementation von Basen reduziert das Risiko.

Ein hoher Verzehr von tierischen Proteinen und Kochsalz ohne neutralisierendes Obst und Gemüse begünstigt in der Tat die Entwicklung einer metabolischen Azidose durch nicht flüchtige Säuren. Aufgrund der altersbedingten Nierenfunktionsabnahme nimmt der Verlauf progressiv mit dem Alter zu (17). Die Niere passt sich mit einer Hyperkalziurie an, was die Entstehung von Nierensteinen und möglicherweise einer Osteoporose begünstigt. Ein folgender Muskelabbau zur Gewinnung von Ammoniakpuffer begünstigt wiederum die Entstehung einer Insulinresistenz und Hyperkortisolämie (18). Ein knochenprotektiver Effekt einer basenreichen Ernährung konnte jedoch bisher nicht gezeigt werden (19).

**Fazit für die Praxis:**

*Die Regulation des Säure-Base-Haushalts ist essenziell. «Falsche» Ernährung und Altern begünstigen das Auftreten einer latenten metabolischen Azidose, das heisst, der Blut-pH ist dauerhaft an der unteren Grenze des Normbereichs. Eine latente metabolische Azidose begünstigt eventuell die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas (chronische Erkrankungen, Alterung?).*

**European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)**

**Ist die Hydrosonografie eine Alternative zur Office-Hysteroskopie?**

Smit und Kollegen aus Utrecht (NL) untersuchten, ob die Hydrosonografie, also die vaginale Sonografie nach einer Instillation einer physiologischen Kochsalzlösung in das Cavum uteri, ein akkurates Diagnostikum für intrauterine Pathologien vor einer IVF-Therapie darstellt. Der Hintergrund der Studie war der, dass eine Hydrosonografie ein akkurates Diagnostikum bei symptomatischen Patientinnen darstellt (20) und dass intrauterine Pathologien die IVF-Erfolgsrate verringern können (21). Unklar war jedoch, ob die Hydrosonografie auch bei nicht symptomatischen Patientinnen ein akkurates Diagnostikum darstellt und eine Alternative zum diagnostischen Goldstandard, der Hysteroskopie, ist. Durchgeführt wurde eine multizentrische, prospektive Kohortenstudie als Teil

der inSIGHT-Studie. 129 asymptomatische Frauen wurden vor ihrer ersten IVF-Behandlung von 2011 bis 2013 einfach verblindet untersucht. Als Kontrolle wurde nach der Hydrosonografie eine Office-Hysteroskopie durchgeführt. Bei 34 Frauen (27%) fanden sich bei der Hydrosonografie und Hysteroskopie intrauterine Pathologien, überwiegend Polypen (n = 20), aber auch kleine Myome (n = 6), Adhäsionen (n = 5) (u.a.). Bei 19 Frauen wurde bei der Hydrosonografie keine Pathologie gefunden, wohl aber bei der Kontrollhysteroskopie. Somit wurde ein falschnegativer Befund bei 17% der Frauen erhoben. Die Spezifität der Hydrosonografie betrug 0,41 und die Spezifität 0,98.

In einer weiteren Analyse wurde die Lebendgeburtenrate nach einer routinemässigen Hydrosonografie versus eine Hysteroskopie vor der IVF-Therapie untersucht (Beobachtungszeit: 18 Monate). Wurde nur eine Hydrosonografie durchgeführt, lag sie bei 55%, wurde eine Hysteroskopie durchgeführt, betrug sie 51%.

**Fazit für die Praxis:**

*Die Hydrosonografie ist nicht so akkurat wie die Hysteroskopie. Allerdings scheinen die bei der Hydrosonografie übersehenen Pathologien keinen Einfluss auf die Lebendgeburtenrate zu haben. Somit ist die einfach durchzuführende Hydrosonografie möglicherweise ein alternatives Diagnostikum bei asymptomatischen Sterilitätspatientinnen.*

**Ist die schulische Leistung bei IVF-Kindern eine andere als bei Nicht-IVF-Kindern?**

Petersen und Kollegen aus Kopenhagen untersuchten die akademischen Leistungen bei IVF-Kindern im Alter von 15 bis 16 Jahren. Der Hintergrund war der, dass verschiedene Studien einen Einfluss von Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht auf akademische Leistungen nachgewiesen haben (22) und somit auch ein Einfluss einer IVF-Therapie auf die akademische Leistung vorstellbar ist. Bisherige Untersuchungen liessen bei allerdings sehr jungen Kindern im Alter von 5 Jahren keinen Effekt einer IVF-Therapie auf die kognitiven Leistungen erkennen (23).

Da diese Vorstudie aufgrund des jungen Alters der Kinder bedingt aussagekräftig war, wurde eine nationale prospektive, kontrollierte Kohortenstudie mit 10 427 Jugendlichen im Alter von 15 bis 16 Jahren durchgeführt. Ausgewertet wurden die obligatorischen Schultests bei 2838 IVF-Einlingen und 5661 Nicht-IVF-Einlings-Kontrollen. Sie wurden mit dem nationalen Geburtenregister abgeglichen. IVF-Jugendliche zeigten ein signifikant besseres Ergebnis im Schultest. Nach Adjustierung bezüglich Geschlecht des Kindes, Parität und Alter der Mutter, Familienstand, Jahr des Tests, Ethnizität, Wohnregion, Ausbildung der Eltern und Beruf der Eltern zeigte sich bei einer multivariaten Analyse jedoch kein Unterschied in beiden Gruppen. Gleiches galt für den Vergleich von IVF-Einlingen und IVF-Zwillingen.

**Fazit für die Praxis:**

*Gemäss dieser sehr grossen und aufgrund des Alters der Jugendlichen vermutlich sehr validen Analyse führt eine IVF-Therapie zu keiner kognitiven Einschränkung.*

**Ist eine «Natural-Cycle-IVF-Behandlung» mit mehreren Therapiezyklen psychisch belastender?**

Hämmerli, von Wolff und Kollegen aus Bern und Fribourg untersuchten anhand validierter psychologischer Tests die psychische Belastung von bis zu drei Natural-Cycle-IVF-(NC-IVF)-Therapie-Zyklen (ohne Gonadotropin-Stimulation) im Vergleich zu einem Zyklus einer klassischen IVF-Behandlung (mit einer hoch dosierten Gonadotropin-Stimulation). Folgendes ist bereits bekannt: Drei Zyklen einer NC-IVF-Therapie führen zu einer gleich hohen Schwangerschaftsrate wie ein Zyklus einer klassischen IVF-Behandlung mit einem Transfer (24). Die Zahl der Konsultationen ist bei beiden Therapien gleich hoch, wenn die NC-IVF-Therapie unter optimierten Bedingungen durchgeführt wird (25). Die Kosten pro erzielter Schwangerschaft sind bei einer NC-IVF etwa ein Drittel niedriger, die Behandlungszeit bis zu einer Schwangerschaft ist statistisch ein Drittel länger (24). Unklar ist jedoch, welche der beiden Therapieformen für die Frau psychisch belastender ist.

Untersucht wurden in einer prospektiven Studie 57 Frauen, die eine NC-IVF-Behandlung, und 62 Frauen, die eine klassische IVF-Behandlung absolvierten. Die Frauen durften zwischen beiden Therapieformen wählen. Für eine NC-IVF-Behandlung war nur ein regelmässiger Menstruationszyklus und für eine klassische IVF eine Anti-Müller-Hormon-Konzentration > 0,5 ng/l erforderlich.

Die Frauen füllten online vor und nach den NC-IVF-Therapie-Zyklen und der klassischen IVF Fragebögen zur Lebensqualität, zum therapieinduzierten Stress und zum Depressionsniveau aus.

Beide Therapiegruppen unterschieden sich nicht im Hinblick auf potenziell relevante Faktoren wie Alter, Zahl der Konsultationen und kumulative Schwangerschaftsraten.

Vor den Therapien waren die Testparameter in beiden Therapiegruppen gleich. Nach der Therapie zeigten die Frauen, die eine klassische IVF-Behandlung durchführten, in zwei Tests (CES-B-Test, BSI-Test) ein signifikant höheres Depressionsniveau als nach der NC-IVF-Therapie. Der behandlungsinduzierte Stress war ebenso bei einer klassischen IVF-Behandlung signifikant höher (FertiQuol-Test).

#### Fazit für die Praxis:

Eine klassische IVF-Behandlung führt bei gleichen kumulativen Schwangerschaftsraten zu einer höheren psychologischen Belastung als eine NC-IVF-Behandlung. Ob dieses Studienergebnis auch auf weiteren Parametern wie dem Eindruck einer «natürlicheren» Behandlung, der Vermeidung einer Kryokonservierung oder der Vermeidung einer Embryoselektion beruht, kann nicht definitiv gesagt werden, ist aber denkbar.

#### «Herr/Frau Doktor: Wie hoch ist die Chance, in meinem Alter von 38/39, 40/41, 42/43 oder > 43 Jahren mithilfe einer IVF-Behandlung ein Kind zu gebären?»

Devesa und Kollegen aus Barcelona untersuchten die kumulative Lebendgeburtenrate nach einer IVF-Behandlung in Abhängigkeit vom Alter der Frau.

Der Hintergrund war der, dass es zwar akkurate Zahlen (u.a. aus den IVF-Regis-

tern) zur Schwangerschaftsrate pro Transfer mit zunehmendem Alter gibt, ebenso Zahlen zur Geburtenrate pro transferierten Embryo, nicht jedoch akkurate Zahlen zur kumulativen Geburtenrate pro Stimulation in Abhängigkeit vom Alter, bezogen auf die Anzahl gewonnener Oozyten. Andersherum formuliert: Was sagt man einer Frau im Alter von  $\geq 38$  Jahren, die ihren Arzt fragt, wie hoch ihre Chance sei, mit einem kompletten IVF-Therapie-Zyklus ein Kind zu bekommen?

In einer retrospektiven, monozentrischen Studie wurden 5841 IVF-Zyklen bei 4195 Frauen im Alter  $\geq 38$  Jahre untersucht. Analysiert und kalkuliert wurden die Anzahl an gewonnenen Oozyten, die Anzahl an Frisch- und Auftauzyklen sowie die Lebendgeburtenrate nach dem Transfer aller bei einer Stimulation gewonnenen fertilisierten Oozyten.

In der Annahme, dass 4 Oozyten gewonnen wurden, lag die Geburtenrate bei 38/39-jährigen Frauen bei zirka 15%, bei 40/41-jährigen Frauen bei 10%, bei 42/43-jährigen Frauen bei 5% und bei > 43-jährigen Frauen bei 1%. Wurden 8 Oozyten gewonnen, betrug die Lebendgeburtenraten rund 30%, 20%, 10% beziehungsweise 2%.

#### Fazit für die Praxis:

Mithilfe der Daten dieser Studie kann erstmals Frauen mitgeteilt werden, wie ihre Erfolgsrate im Sinne einer Geburtenwahrscheinlichkeit pro kompletter IVF-Therapie ist. Ab dem Alter von 44 Jahren ist eine IVF-Behandlung in der Regel nicht mehr sinnvoll.

### North American Menopause Society (NAMS)

#### Prävalenz von vasomotorischen Beschwerden

Vasomotorische Beschwerden (VMS) an mehr als an 6 Tagen pro 2 Wochen sind mit einem erhöhten Risiko für Angststörung, Depression, Schlafstörung, eingeschränkte Lebensqualität, kardiovaskuläre Erkrankungen und Knochenmassverlust verbunden. In der «Study of Women's Health Across the Nation» (SWAN), einer prospektiven, multiethnischen Observationsstudie zur menopausalen Transition, wurden die VMS-Gesamtdauer (n = 1449) und die VMS-

Dauer nach der Menopause (n = 881) untersucht. Das mittlere Follow-up betrug 12,7 Jahre (26). Die mediane VMS-Gesamtdauer betrug 7,4 Jahre, die mediane VMS-Dauer postmenopausal 4,5 Jahre. Bei Frauen mit VMS-Beginn in der Prä- und frühen Perimenopause betrug die VMS-Gesamtdauer sogar mehr als 11,8 Jahre und die postmenopausale VMS-Dauer 9,4 Jahre. Dagegen war die VMS-Gesamtdauer bei Frauen mit VMS-Beginn in der Postmenopause mit 3,4 Jahren deutlich kürzer. Ungünstige Faktoren, das heisst mit einer signifikant längeren VMS-Gesamtdauer assoziiert, waren ein früher VMS-Start, Nikotin, ein höherer BMI, ein höherer Stresslevel, Angststörung und Depression. Eine Partnerschaft respektive soziale Einbindung, ein höheres Bildungsniveau respektive Einkommen waren dagegen mit einer signifikant kürzeren VMS-Gesamtdauer verbunden. Sport und Alkoholkonsum hatten keinen Einfluss.

#### Fazit für die Praxis:

Vasomotorische Beschwerden (VMS) an mehr als 6 Tagen innerhalb von 2 Wochen dauern länger als allgemein vermutet. Dies erfordert eine Anpassung der gängigen Therapieempfehlungen. Wesentlich ist, dass Frauen über modifizierbare Faktoren mit Einfluss auf die VMS-Dauer informiert werden. Es lohnt sich, in Lifestyle, psychische Gesundheit, Bildung und den Aufbau eines sozialen Netzwerks schon vor der Perimenopause zu investieren.

#### Die App «MenoPro»

Es herrscht zum Teil beim Management von Frauen in der Peri- und Postmenopause grosse Unsicherheit. Aus diesem Grund hat die Nordamerikanische Menopause-Gesellschaft (NAMS) eine App entwickelt, die bei der Entscheidung für oder gegen eine HRT helfen soll. Sie ist kostenlos herunterladbar.

Es gibt je eine Version für den Arzt/die Ärztin und für Laien/Betroffene. Folgende Parameter werden konsekutiv erfragt: Alter → Vasomotorische Beschwerden → Lifestyle-Modifikation probiert? (falls nein: Infoblatt) → Interesse an HRT und keine Kontraindikationen? (Liste mit Kontrain-

dikationen) → ± 10 Jahre seit Menopause? («günstiges Zeitfenster») → Hysterektomie? → Rasse → Nikotin? → Antihypertensiva? (Eingabe des systolischen Blutdrucks) → Diabetes? → Statine? (Eingabe von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin). Es folgt eine individuelle Empfehlung inklusive einer Liste mit HRT-Präparaten, einer Vorteil/Nachteil-Übersicht und einer Zusammenfassung, die per E-Mail an die Patientin geleitet werden kann.

#### Fazit für die Praxis:

Die App «MenoPro» hilft bei der schnellen Entscheidung, ob eine HRT vorliegt oder nicht. Vorteile sind, dass sie kostenlos und gut für «Anfängerinnen» geeignet ist, mit Positionspapieren verlinkt ist und eine E-Mail-Funktion «an Patientin» besitzt. Nachteile sind, dass die App auf Englisch ist, nur FDA-Präparate gelistet sind und nur die Hauptindikationen (Hitzewallungen, vaginale Atrophie) für die Therapieempfehlung herangezogen werden. Somit bietet die App keine individuellen Therapielösungen.

#### Die medikamentöse Therapie der sexuellen Funktionsstörung der Frau

Eine Libidoreduktion mit Leidensdruck (HSDD) ist eine häufige sexuelle Dysfunktion der Frau. In Europa ist kein Medikament zu ihrer Therapie zugelassen. Folgende Therapieoptionen stehen dennoch – off label – zur Verfügung:

1. **Macabido:** Maca-Extrakt (900 mg) plus Extrakte aus Ginseng, Ginkgo, Damiana, Ingwer, Lavendel, Passionsblume, Avena sativa, Gelée Royale, L-Arginin, L-Tyrosin, Niacinamid, Coral Calcium und Bioperine.
2. **Hormonelle Therapie,** vor allem bei postmenopausaler HSDD: vaginale Östrogene, Östrogen-Gestagen-Therapie, Tibolon (27) und Androgene (off-label) (28).
3. **Psychopharmaka:** Bupropion (off-label) ist ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Hemmer, der bei prämenopausalen, nicht depressiven Frauen eine signifikante Verbesserung von unter anderem Erregung und Orgasmus nach 3- bis 4-monatiger Therapie (mit 300–400 mg Buprobion/Tag) gezeigt hat (29). Eine kleine Studie an Frauen mit Brust-

krebs kam zu einem ähnlichen Ergebnis (30).

Flibanserin ist ein 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist und 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonist, der 2015 von der FDA unter dem Namen Addyi® für die Therapie einer «acquired, generalized hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in premenopausal women» bei prämenopausalen Frauen zugelassen wurde. Die je 24-wöchigen Zulassungsstudien bei prämenopausalen Frauen zeigten für Flibanserin gegenüber Placebo eine signifikante Überlegenheit im Hinblick auf die Endpunkte Zahl befriedigender sexueller Kontakte, Libido und Stressempfinden (31–33). Zu den Nebenwirkungen zählen Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz und Benommenheit (34).

#### Fazit für die Praxis:

Im August 2015 wurde Flibanserin 100 mg/Tag zur Therapie der HSDD in der Prämenopause von der FDA zugelassen. Zur Therapie der HSDD in der Postmenopause gibt es kein zugelassenes Präparat. Hier bietet sich der Off-label-Einsatz von Macabido, Hormonen (HRT, Tibolon, Androgene) oder Antidepressiva (Bupropion, Flibanserin) an.

#### Nicht hormonelle Pharmakotherapie bei vasomotorischen Beschwerden (VMS)

Zu den Therapieansätzen, welche Frauen mit VMS, die keine HRT nehmen möchten oder dürfen, angeboten werden können, zählen nicht hormonelle Pharmakotherapien (35). Hierzu zählen vor allem Antikonvulsiva und Antidepressiva. Unter Gabapentin 900 mg/Tag ist eine Reduktion der VMS-Frequenz um zirka 2 bis 2,5 Episoden pro Tag zu erwarten. Dies ist mit einer standarddosierten Östrogen-therapie respektive Venlafaxin (37,5–75 mg/Tag) vergleichbar.

Pregabalin à 150 mg/Tag senkt die VMS-Frequenz um zirka 1,5 Episoden pro Tag. Typische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, periphere Ödeme und Kopfschmerzen (oft selbstlimitierend nach 2–4 Wochen).

Die Antidepressiva Paroxetin (7,5–25 mg/Tag), Citalopram (10–30 mg/Tag) und Venlafaxin (37,5–75 mg/Tag) reduzierten VMS um bis zu 60%. Paroxetin 7,5 mg/Tag ist in den USA zur Therapie

von menopausalen Hitzewallungen zugelassen. Zu den typischen Nebenwirkungen zählen dosisabhängig Mundtrockenheit, Schlafstörung, Übelkeit und Kopfschmerzen.

#### Fazit für die Praxis:

Antidepressiva und Antikonvulsiva besitzen eine vergleichbare Wirksamkeit bei gesunden und an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen. Paroxetin wird aufgrund von Medikamenteninteraktionen bei Frauen mit Mammakarzinom, die Tamoxifen anwenden, kontrovers diskutiert. Die Dosis der Antidepressiva ist im Allgemeinen geringer als die für die Therapie einer Depression nötige Dosis. Im Vergleich zu einer HRT ist der Wirkungseintritt schneller. Die Wirksamkeit ist jedoch im Vergleich zu einer standarddosierten HRT geringer. Man kann eine Reduktion der Hitzewallungsfrequenz um 50 bis 60% (was 1 bis 3 Hitzewallungen pro Tag entspricht) erwarten. Die Nebenwirkungen sind für einige Frauen nicht tolerabel.

Günstige Nebeneffekte können Schmerzlinderung sowie Affekt- und Schlafverbesserung sein (36, 37). ■



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



und  
Prof. Dr. med. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
Universitätsfrauenklinik  
Inselspital  
3010 Bern

#### Quellen:

1. Larsson SC, Wolk A: Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2007; 132: 1740–1745.
2. Tang N, Wu Y, Ma J, Wang B, Yu R: Coffee consumption and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2010; 67: 17–22.
3. Gaascht F, Dicato M, Diederich M: Coffee provides a natural multitarget pharmacopeia against the hallmarks of cancer. *Genes Nutr*. 2015; 10: 51. Epub 2015 Nov 17.
4. Larsson SC, Orsini N: Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2011; 174: 993–1001.
5. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB: Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014; 129: 643–659.

6. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Li TY, Rodriguez-Arteago F, Hu FB: The relationship of coffee consumption with mortality. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 904–914.
7. Verna R: The history and science of chocolate. *Malays J Pathol.* 2013; 35: 111–121.
8. Tokede OA, Gaziano JM, Djoussé L: Effects of cocoa products/dark chocolate on serum lipids: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65: 879–886.
9. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, Kroon PA, Cohn JS, Rimm EB, Cassidy A: Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 740–751.
10. Crews WD Jr, Harrison DW, Wright JW: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the effects of dark chocolate and cocoa on variables associated with neuropsychological functioning and cardiovascular health: clinical findings from a sample of healthy, cognitively intact older adults. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 872–880.
11. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS: Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2013; 173: 1465–1466.
12. Lane AR, Hackney AC: Relationship between salivary and serum testosterone levels in response to different exercise intensities. *Hormones (Athens).* 2015; 14(2): 258–264.
13. Hayes LD, Grace FM, Baker JS, Sculthorpe N: Exercise-induced responses in salivary testosterone, cortisol, and their ratios in men: a meta-analysis. *Sports Med.* 2015; 45(5): 713–726.
14. Wegner M, Koedijker JM, Budde H: The effect of acute exercise and psychosocial stress on fine motor skills and testosterone concentration in the saliva of high school students. *PLoS One.* 2014; 9: e92953.
15. Häkkinen K, Pakarinen A, Newton RU, Kraemer WJ: Acute hormone responses to heavy resistance lower and upper extremity exercise in young versus old men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998; 77: 312–319.
16. Zussman J, Ahdout J, Kim J: Vitamins and photo-aging: do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 507–512.
17. Hietavala EM, Stout JR, Hulmi JJ, Suominen H, Pitkanen H, Puurtinen R et al.: Effect of diet composition on acid-base balance in adolescents, young adults and elderly at rest and during exercise. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69: 399–404.
18. Adeva MM, Souto G.: Diet-induced metabolic acidosis. *Clin Nutr.* 2011; 30: 416–421.
19. Fenton TR, Tough SC, Lyon AW, Eliasziw M, Hanley DA: Causal assessment of dietary acid load and bone disease: a systematic review & meta-analysis applying Hill's epidemiologic criteria for causality. *Nutr J.* 2011; 10: 41.
20. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A et al.: Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2010; 25: 1959–1965.
21. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM: Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2: CD009461.
22. Shenkin SD, Starr JM, Deary IJ: Birth weight and cognitive ability in childhood: a systematic review. *Psychol Bull.* 2004; 130: 989–1013.
23. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US: Fertility treatment and child intelligence, attention, and executive functions in 5-year-old singletons: a cohort study. *BJOG.* 2014; 121: 1642–1651.
24. von Wolff M, Rohner S, Santi A, Stute P, Popovici R, Weiss B: Modified natural cycle in vitro fertilization an alternative in vitro fertilization treatment with lower costs per achieved pregnancy but longer treatment time. *J Reprod Med.* 2014a; 59: 553–559.
25. von Wolff M, Nitzschke M, Stute P, Bitterlich N, Rohner S: Low-dosage clomiphene reduces premature ovulation rates and increases transfer rates in natural-cycle IVF. *Reprod Biomed Online.* 2014b; 29: 209–15.
26. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al.: Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 531–539.
27. Martins WP, Lara LA, Ferriani RA, et al.: Hormone therapy for female sexual function during perimenopausal and postmenopause: a Cochrane review. *Climacteric.* 2014; 17: 133–135.
28. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al.: Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3489–510.
29. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J: Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 339–342.
30. Mathias C, Cardeal Mendes CM et al.: An open-label, fixed-dose study of bupropion effect on sexual function scores in women treated for breast cancer. *Ann Oncol.* 2006; 17: 1792–1796.
31. Derogatis LR, Komer L, Katz M et al.: Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study. *J Sex Med.* 2012; 9: 1074–1085.
32. Thorp J, Simon J, Dattani D, Taylor L et al.: Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the DAISY study. *J Sex Med.* 2012; 9: 793–804.
33. Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R et al.: Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the the BEGONIA trial. *J Sex Med.* 2013; 10(7): 1807–1815.
34. Jayne C, Simon JA, Taylor LV, Kimura T, Lesko LM, investigators Ss.: Open-label extension study of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med.* 2012; 9: 3180–3188.
35. Drewe J, Bucher KA, Zahner C: A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus.* 2015; 4: 65.
36. Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C: Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis. *Menopause.* 2009; 16: 477–483.
37. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M et al.: CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 441–451.