

Highlights der Weltkongresse 2013: Teil I*

Zum zweiten Mal fand in diesem Herbst die Fortbildung zum Themenbereich gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin statt, bei der die Kongress-highlights des Jahres kondensiert und Neues sowie Praxisrelevantes vorgestellt wurden. Veranstaltet wurde diese Fortbildung wieder von der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsfrauenklinik am Inselspital Bern.

MICHAEL VON WOLFF, PETRA STUTE

Im Folgenden werden die ersten 5 der 14 Highlights der Kongresse dargestellt. Zu beachten ist, dass teilweise Studien präsentiert werden, die erstmals auf den genannten Kongressen vorgestellt wurden, aber noch nicht publiziert und somit nicht weiter überprüft werden konnten.

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**Chronopharmakologie und -biologie: bisher wenig beachtet, aber klinisch relevant**

Der Stoffwechsel der Organe muss sich an ständig wechselnde Umwelteinflüsse anpassen. Viele Organe sind tagsüber aktiver, andere nachts. Dies wird durch zeitliche Taktgeber ermöglicht, die in fast allen Organen zu finden sind. Die Synchronisation mit den Umwelteinflüssen erfolgt durch molekulare Uhrwerke, welche aus Proteinen bestehen, die in regelmässigen Abständen vermehrt und vermindert synthetisiert werden. Das gesamte System funktioniert wahrscheinlich wie ein Orchester. Die Organe (Musiker) haben einen eigenen Rhythmus, der vom Dirigenten (der hypothalamische Nucleus suprachiasmaticus, welcher vom Licht mit beeinflusst wird) über das vegetative Nervensystem und endokrin, beispielsweise über die Kortisolproduktion der Nebenniere, harmonisiert wird.

Die Chronobiologie hat eine klinische Relevanz, was sich in dem jungen Forschungszweig der Chronopharmakolo-

gie zeigt. Medikamente können sowohl chronobiologische Prozesse stören (z.B. Schlafmittel) als auch synchronisieren (z.B. Chronobiotics wie Melatonin etc.). Da Medikamente je nach Aktivität eines Organs unterschiedlich aufgenommen und metabolisiert werden und somit ihre Wirkung chronobiologisch beeinflusst wird, sind für den Verordner Kenntnisse im Bereich der Chronobiologie und Pharmakologie wichtig. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse dazu sind allerdings erst in Ansätzen vorhanden.

Ein klinisch praktisches Beispiel ist die Einnahme von Schilddrüsenhormonen, die üblicherweise morgens, mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück, erfolgen sollte, um die Aufnahme des Medikamentes zu maximieren. Chronopharmakologisch wäre aber wahrscheinlich eine abendliche Gabe sinnvoller, da nachts unter anderem die Darmmotilität reduziert ist und somit die Aufnahme verbessert wird (1).

Fazit: Kenntnisse über die Chronobiologie und Chronopharmakologie sind klinisch relevant, aber bis anhin erst begrenzt vorhanden. Eine Veränderung des Tag-Nacht-Rhythmus kann zu Veränderungen in der Wirksamkeit von Medikamenten führen.

Die Initiierung der Ovulation scheint an die zirkadiane Ausschüttung von Kortisol gekoppelt zu sein

Bis heute ist unklar, wann im Laufe des Tages die Ovulation erfolgt. Da der Geschlechtsverkehr nicht erst nach der Ovulation erfolgen sollte, wird dies nicht selten von Patientinnen erfragt.

Erwiesen ist, dass die Ovulation durch



In der diesjährigen Fortbildung wurde der Austragungsort Olten beibehalten, um eine gute Erreichbarkeit für die gesamte Schweiz zu gewährleisten. Die Veranstaltung fand im Stadttheater Olten wegen der Nähe zum Bahnhof und wegen des exzellenten Ambientes statt.

Berichtet wurde dieses Jahr von folgenden Kongressen:

- der ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) in London 2013;
- der NAMS (North American Menopause Society) in Orlando 2012 und
- erstmals auch von der DGE (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie) in Düsseldorf 2013.

Aufgelockert wurde die Veranstaltung durch den Beitrag «Bettdgeflüster» von und mit Petra Stute und Michael von Wolff, kommentiert von dem Urologen Dr. med. Frederic Birkhäuser, Bern, und der Endokrinologin Dr. med. Anna Raggi, Basel/Paris. Alle Vorträge der bisherigen zwei Veranstaltungen sind unter www.weltkongresse.ch einsehbar.

den Anstieg der Konzentration des luteinisierenden Hormons (LH) initiiert wird. Der Anstieg des LH scheint an den Anstieg der Kortisolkonzentration gekoppelt zu sein. Bei Frauen mit einem Kortisolpeak in den frühen Morgenstunden steigt das LH-Hormon meist früher an als bei einem Kortisolpeak in den späteren Morgenstunden (2). Grundsätzlich bedeutet dies, dass der Anstieg des LH-Hormons meistens in den frühen Morgenstunden beginnt. Der zeitliche Abstand vom Beginn des LH-Anstiegs bis zur Ovulation ist nicht sicher bekannt. Gemäss einer Studie der WHO aus den Achtzigerjahren (3) erfolgt die Ovulation in 90% der Fälle zwischen 23,6 und 38,2 Stunden (median 32,0 Stunden) nach dem Beginn des LH-Anstiegs. Allerdings sind diese Daten aufgrund des Studiendesigns nicht sehr genau. Werden diese

*Teil 2 in: GYNÄKOLOGIE 1/2014 (www.ch-gynaekologie.ch)

Daten zugrunde gelegt, würde die Ovulation natürlicherweise meistens im Lauf des Tages und mit der grössten Wahrscheinlichkeit im Lauf des Vormittags, nicht aber in der Nacht erfolgen.

Fazit: Die Initiierung der Ovulation ist vermutlich an die zirkadiane Rhythmik der Kortisolsekretion gekoppelt. Die Ovulation erfolgt wahrscheinlich am häufigsten tagsüber. Eine klinische Konsequenz hinsichtlich des besten Zeitpunktes des Geschlechtsverkehrs kann jedoch nicht abgeleitet werden.

Eine Schilddrüsensubstitution bei Kinderwunschpatientinnen sollte nicht nach dem Giesskannenprinzip erfolgen

Heute wird häufig bei Kinderwunsch eine Schilddrüsensubstitution durchgeführt. Der Grund hierfür sind Berichte, dass der obere TSH-Grenzwert, der (laborabhängig) bei zirka 4,0 mU/l liegt, bei Kinderwunsch und insbesondere bei Sterilität gesenkt werden sollte. Als Zielgrösse werden 2,5 mU/l oder sogar 1,0 mU/l genannt. Woher stammen aber diese Grenzwerte? In der Tat gibt es Studien, die eine erhöhte Prävalenz von latenten Hypothyreosen und von erhöhten Schilddrüsenautoantikörper-Konzentrationen bei Sterilitätspatientinnen sowie eine geringere Schwangerschaftsrate bei Sterilitätstherapien aufzeigen. Auch konnte gezeigt werden, dass die Behandlung einer latenten Hypothyreose zu normalen Schwangerschafts- und Geburtenraten führt (4). Aufgrund von Rabers Untersuchung und anderer Studien ist zweifelsohne eine Schilddrüsensubstitution bei einer latenten Hypothyreose (d.h. bei TSH-Werten über ca. 4,0 mU/l und normalen freien T3- und T4-Konzentrationen) sinnvoll.

Aber gilt dies auch für TSH-Werte knapp unter dem oberen Grenzwert? Bei einer In-vitro-Fertilisation steigt der TSH-Wert etwas an. Dies ist besonders ausgeprägt bei einer Überstimulation und bei erhöhten Schilddrüsenautoantikörper-Konzentrationen. Dieser Effekt hält mehrere Monate an (5). Berücksichtigt man, dass der Bedarf an Schilddrüsenhormonen in der Schwangerschaft zusätzlich auch noch physiologisch ansteigt, ist eine klinisch relevante Schilddrüsendysfunktion nach einer In-vitro-Fertilisation denkbar. Aufgrund dessen sollte der TSH-Wert vor ei-

ner IVF-Therapie unter 2,5 mU/l gesenkt werden (6), insbesondere bei erhöhten Schilddrüsenautoantikörpern. Ohne eine IVF-Therapie ist die Datenlage jedoch weitgehend unklar, sodass in diesem Fall dieser Grenzwert fraglich relevant ist. Liegt der TSH-Wert über 2,5 mU/l, aber noch im Normbereich, so ist es eine Möglichkeit, zunächst den oft schwankenden TSH-Wert zu kontrollieren und nur bei persistierend erhöhten TSH-Werten über 2,5 mU/l zu substituieren. Wird eine Substitution eingeleitet, sollte diese bis zur Geburt fortgeführt und dann wieder abgesetzt werden.

Fazit: Eine latente Hypothyreose (TSH > ca. 4,0 mU/l) sollte immer behandelt werden. Bei einem persistierenden TSH-Wert zwischen 2,5 und 4,0 mU/l ist bei einer IVF-Therapie mit einer Gonadotropinstimulation – insbesondere bei erhöhten Schilddrüsenautoantikörper-Konzentrationen – eine Thyroxingabe (z.B. 50 µg/Tag) sinnvoll. Wird keine IVF-Therapie durchgeführt, ist der Nutzen einer Substitution sehr fraglich.

Die Schilddrüsenfunktion in der Peri- und Postmenopause

Im Rahmen des Alterungsprozesses der Hypothalamus-Hypophyse-Thyroidea-Achse werden verschiedene Veränderungen beschrieben. So steigt beispielsweise TSH i.S., zumindest in Nicht-Iodmangelgebieten, leicht an, sodass häufiger die Diagnose einer subklinischen Hypothyreose gestellt wird. Möglicherweise gelten aber im höheren Alter andere Referenzwerte, sodass viele mit der Diagnose subklinische Hypothyreose übertherapiert wären (9). Andererseits ist ein TSH i.S. > 10 mU/l häufiger mit kardiovaskulären Risiken verbunden (10). Somit gilt als Therapieindikation bei subklinischer Hypothyreose weiterhin ein TSH > 10 mU/l; darunter bleibt es eine individuelle Entscheidung.

Bei Frauen mit therapiert (subklinischer) Hypothyreose steigt bei der Anwendung von oralen Östrogenen der T4-Bedarf. Somit sollte ab Östrogentherapiestart alle 6 Wochen eine Kontrolle von TSH, fT4 und TBG i.S. erfolgen und gegebenenfalls die T4-Dosis angepasst werden (11).

Fazit: Die Höhe der Therapieschwelle bei einer subklinischen Hypothyreose

in der Peri- und Postmenopause ist umstritten. Frauen mit therapiert (subklinischer) Hypothyreose sollten bei Beginn einer oralen Östrogen-therapie einem Monitoring zugeführt und die Thyroxindosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Vitamin-D-Supplementation

Calcitriol (1 α -25-[OH]₂-Vitamin D₃) ist die aktive Form von Vitamin D und unter anderem für die Mineralisierung des Knochens zuständig. Zusammen mit Kalzium reduziert Vitamin D das Frakturrisiko (z.B. bei Heimbewohnern [7]). Als Mass für die gesamte Vitamin-D-Exposition des Körpers gilt aber Calcifediol (25-OH-Vitamin D₃).

Bei der Beurteilung des Frakturrisikos erfolgt oft keine Differenzierung zwischen Vitamin-D-Dosierung und tatsächlich erreichtem 25OHD₃ im Serum. Zudem gibt es kein einheitliches Messverfahren von Vitamin D. Eine einheitliche Definition des Vitamin-D-Mangels wird dadurch erschwert. Eine Möglichkeit ist die Unterteilung in mangelhafte (< 10 ng/ml = 25 nmol/l), ungenügende (10–30 ng/ml = 25–75 nmol/l) und adäquate (> 30 ng/ml = 75 nmol/l) Vitamin-D-Versorgung.

Die diätetischen Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften zur Vitamin-D-Supplementation (Cholecalciferol) von Frauen sind verschieden und reichen von 600 IE/Tag (bis 70 Jahre) bis 800 IE/Tag (ab 70 Jahren) (Institute of Medicine), oder sie beträgt altersunabhängig zwischen 1500 und 2000 IE/Tag (8). Die Vitamin-D-Supplementation bei postmenopausaler Osteoporose kann täglich (800 IE/Tag), wöchentlich (5600 IE/Woche) oder monatlich (24 000 IE/Monat) durchgeführt werden, sollte aber aufgrund eines sonst erhöhten Sturz- und Frakturrisikos nicht jährlich erfolgen. Dosierungen bis 2000 IE/Tag scheinen sicher zu sein. Eine (Verlaufs-)Kontrolle von 25OHD₃ i.S. (nach 3 Monaten) ist bei erhöhtem Risiko (Osteoporose, Malabsorption, Adipositas, ältere Menschen mit Sturzanamnese, Medikamentenanwendung von z.B. Antikonvulsiva, Steroiden, HAART) zu empfehlen.

Fazit: Auf eine adäquate Versorgung mit Vitamin D ist vor allem in Risikopopulationen zu achten. ■



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



PD Dr. med. Petra Stute
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsfrauenklinik
Inselspital Bern
3010 Bern

Vorschau auf 2014

Aufgrund der grossen Resonanz mit 150 Teilnehmern und der sehr guten Evaluationsergebnisse wird die Veranstaltung auch im Jahr 2014 wieder in Olten im Stadttheater stattfinden. Geplant ist die Veranstaltung am 11. September 2014 von etwa 14.00 bis 18.00 Uhr.
Details finden sich auf der Website www.weltkongresse.ch

Keine Interessenkonflikte zum Inhalt deklariert.

Quellen:

1. Kaur G, Phillips C, Wong K, Saini B.: Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35(3): 344–58.
2. Kerdelhué B, Brown S, et al.: Timing of initiation of the preovulatory luteinizing hormone surge and its relationship with the circadian cortisol rhythm in the human. *Neuroendocrinology.* 2002; 75(3): 158–63.
3. WHO: Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. Task Force on Methods for the Determination of the Fertile Period, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 138(4): 383–90.
4. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, Vierhapper H.: Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod.* 2003; 18(4): 707–14.
5. Krassas GE, Poppe K, Glinöer D.: Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010; 31(5): 702–55.
6. Abalovich M, Amino N, et al.: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8 Suppl): S1–47.
7. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al.: Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011; 155(12): 827–38.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.: Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4): 1153–58.
9. Surks MI, Hollowell JG.: Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4575–82.
10. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al.: Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010; 304(12): 1365–74.
11. Mazer NA.: Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women. *Thyroid.* 2004; 14 Suppl 1: S27–34.