

Gynäkologische Endokrinologie 2012 · 10:105–109
 DOI 10.1007/s10304-011-0457-3
 Online publiziert: 16. März 2012
 © Springer-Verlag 2012

Redaktion:
 M.v. Wolff, Bern

M. Henes¹ · J.C. Henes^{2,3} · M. Schmalzing^{2,3} · M. von Wolff⁴ · S. Hübner¹ · I. Kötter^{2,3} · B. Lawrenz¹ · für die Zentren des Netzwerks FertiPROTEKT

¹ Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Tübingen

² Zentrum für Interdisziplinäre Klinische Immunologie, Rheumatologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA), Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

³ Abteilung für Innere Medizin II (Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie, Pulmologie), Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

⁴ Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Inselspital, Bern

Fertilitätsprotektion bei rheumatologischen Erkrankungen

In Deutschland leiden etwa 2% der Erwachsenen an einer Autoimmunerkrankung (AID; [1]). Fast alle AID betreffen deutlich häufiger Frauen als Männer. In einigen Fällen ist bei diesen Erkrankungen eine immunsuppressive Therapie mit dem ovarschädigenden Medikament Cyclophosphamid (CYC) notwendig. Auch diese Patientinnen sollten daher über die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen informiert werden.

Systemischer Lupus erythematodes

Eine der häufigeren schweren AID ist mit einer Prävalenz von 25/100.000 Einwohnern der systemische Lupus erythematodes (SLE). Er gehört zur Gruppe der entzündlichen Bindegewebskrankungen, den Kollagenosen. Frauen erkranken bis zu 10-fach häufiger als Männer. Da das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei etwa 32 Jahren liegt [1, 2], sind viele junge Patientinnen vor Abschluss der Familienplanung betroffen. Neuere Therapiemöglichkeiten haben gerade beim SLE zu einem deutlich verlängerten Langzeitüberleben geführt. Während die 5-Jahresüberlebensrate 1954 <50% lag, betrug sie 1980 etwa 85%; für das Jahr 2010 wird sie mit ungefähr 90–95% angegeben [1].

Cyclophosphamidtherapie

Trotz aller neuartigen Therapiemethoden kommen bei der Behandlung schwerer AID auch immer wieder ungerichtete und aggressive Medikamente wie das stark immunsuppressiv wirkende Alkylans CYC zum Einsatz. Typische Indikationen für eine CYC-Therapie bei einem SLE sind:

- die Lupusnephritis,
- die Vaskulitis des Zentralnervensystems und
- andere schwere vaskulitische Manifestationen.

Aber auch bei anderen AID kann eine Therapie mit CYC in jungen Jahren notwendig werden, z. B. bei Kollagenosen wie:

- der progressiv systemischen Sklerose,
- Myositiden oder
- dem primären Sjögren-Syndrom.

Zudem wird CYC bei bestimmten gefäßentzündlichen Erkrankungen – den Vaskulitiden – eingesetzt, hier v. a. bei:

- mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziierten Vaskulitiden:
 - mikroskopische Polyangiitis,
 - Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener),
 - Churg-Strauss-Syndrom,

- der Panarteriitis nodosa,
- dem M. Behçet oder
- der Takayasu-Arteriitis.

Eine grobe Übersicht über die rheumatologischen Erkrankungen, die in jungen Jahren auftreten, ist in **Tab. 1** aufgeführt. Die entzündlichen Gelenkerkrankungen werden nur im äußersten Notfall mit CYC behandelt, z. B. im Falle eines Hornhautulkus, das mit einer rheumatoiden Arthritis assoziiert ist.

CYC kann durch seine alkylierende Wirkung einen Ovarschaden verursachen und so zu einer Einschränkung der Fertilität sowie zu einem prämaturnen ovariellen Versagen [“premature ovarian failure“ (POF)] führen. Nach einer CYC-Therapie kommt es bei knapp 60% der über 30-jährigen und bei 39% der unter 30-jährigen Lupuspatientinnen zu einem POF und einer Amenorrhö [3]. Eine kürzlich erschienene Arbeit zeigte auch bei Patientinnen mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis negative Folgen der CYC-Therapie auf die ovarielle Reserve, gemessen anhand des Anti-Müller-Hormons (AMH; [4]).

Andere in der Rheumatologie häufig verwendete Immunsuppressiva wie

- Hydroxychloroquin,
- Azathioprin,
- Cyclosporin A,
- Glukokortikoide und
- Methotrexat

Infobox 1 Voraussetzungen für einen möglichst optimalen Schwangerschaftsverlauf bei Autoimmunerkrankungen

- Eine effektive Therapie sollte bei Schwangerschaftswunsch nicht abgesetzt werden, vielmehr sollte eine gezielte schwangerschaftsverträgliche Medikation in Absprache mit den betreuenden Rheumatologen erfolgen.
- Patientinnen sollten sich *mindestens* 6 Monate unter einer stabilen und mit einer Schwangerschaft zu vereinbarenden Medikation in Remission befinden.
- Eine Betreuung in einem spezialisierten Zentrum inklusive Rheumatologie, Pränatalmedizin und Neonatologie ist anzuraten.
- Von einer Schwangerschaft abraten sollte man Patientinnen bei schweren rezidivierenden Organmanifestationen und schwerem Antiphospholipidsyndrom.

oder auch die moderneren Biologikatherapien haben eher keinen negativen Einfluss, wie sich v. a. im Tiermodell gezeigt hat [5, 6, 7].

Fertilitätserhaltende Maßnahmen

Da der systemische Lupus erythematoses eine der häufigeren AID ist und hierzu die breiteste Datenlage besteht, wird das Thema Fertilitätserhalt im Folgenden an diesem Krankheitsbild erläutert.

Prinzipiell galt die Fertilität von Frauen mit SLE bis dato als nicht eingeschränkt. In einigen Studien zeigte sich jedoch, dass sie weniger Nachkommen als gesunde Frauen haben [8, 9]. Beeinflusst wird der Kinderwunsch durch psychologische und soziale Aspekte, z. B. durch die Angst vor einer Verschlechterung der Grunderkrankung oder durch Bedenken hinsichtlich einer Familiengründung bei einer chronischen Erkrankung mit eventuell verkürzter Lebenserwartung und Hospitalisierung [9]. In einer aktuellen Arbeit konnte anhand von AMH-Bestimmungen gezeigt werden, dass SLE-Patientinnen ohne CYC-Therapie in der Vorgeschichte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine reduzierte ovarielle Reserve aufweisen [10].

Tab. 1 Grobe Einteilung der häufigeren rheumatologischen Autoimmunerkrankungen, die bei jungen Patientinnen auftreten können

Kollagenosen	Vaskulitiden	Entzündliche Gelenkerkrankungen
Systemischer Lupus erythematoses	ANCA-assoziierte Vaskulitiden	Rheumatoide Arthritis
Systemische Sklerose	M. Behcet	Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis, Psoriasisarthritis u. a.)
Primäres Sjögren-Syndrom	Takayasu-Arteriitis	Infektassoziierte Arthritiden
Myositis/Dermatomyositis	Panarteriitis nodosa	Juvenile Arthritiden

Aufgeführt sind lediglich einige Beispiele der rund 400 bekannten rheumatologischen Krankheitsbilder. Vor allem bei den Kollagenosen und den Vaskulitiden wird in schweren Fällen auch Cyclophosphamid therapeutisch eingesetzt. ANCA Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper.

» Im Rahmen der Fertilitätsprotektion sind erkrankungsspezifische Risiken zu beachten

Aufgrund der Ovarialtoxizität und des meist jungen Alters der Patientinnen sowie der guten Therapiemöglichkeiten sollten auch bei AID wie dem SLE vor Beginn einer zytotoxischen Therapie mögliche fertilitätsprotektive Maßnahmen berücksichtigt werden. Bei der Durchführung und auch im Hinblick auf eine spätere Schwangerschaft sind erkrankungsspezifische Risiken, die mit dem SLE einhergehen, zu beachten.

Auf die einzelnen fertilitätsprotektiven Techniken wird im Folgenden nicht im Detail eingegangen, da sie in weiteren Artikeln dieser Ausgabe von *Gynäkologische Endokrinologie* und auch an anderer Stelle [11] ausführlich beschrieben werden.

Diskussion

Im Gegensatz zu hämatologisch-onkologischen Krankheitsbildern gibt es derzeit für Patientinnen mit AID keine Empfehlungen zum Fertilitätserhalt vor einer ovarioxischen Therapie. Da viele AID, wie gerade auch der SLE, häufig junge Frauen vor Abschluss der Familienplanung betreffen und dank neuer Therapiemethoden das Langzeitüberleben deutlich gestiegen ist [1], ist der Schutz der Ovarialfunktion aber gerade bei diesen Patientinnen wichtig.

» Bei SLE-Patientinnen treten gehäuft Schwangerschaftskomplikationen auf.

Im Rahmen einer Schwangerschaft besteht die Gefahr einer Exazerbation der Grunderkrankung [12, 13]. Dennoch kann stabilen Patientinnen, die über 6 Monate mit einer schwangerschaftsverträglichen Therapie in Remission sind, eine Schwangerschaft ermöglicht werden. Auch nach einer aggressiven CYC-Therapie kann dies häufig erreicht werden. Wichtig ist hier die interdisziplinäre Mitbetreuung von Seiten der Gynäkologie und Rheumatologie an einem spezialisierten Zentrum. Spezielle Risiken einer fertilitätserhaltenden Therapie müssen bei Patientinnen mit AID beachtet werden.

In **Infobox 1** sind die Voraussetzungen aufgeführt, die bei Patientinnen mit einer AID im Falle eines Kinderwunschs erfüllt sein sollten.

GnRH-Analoga

Die meisten Erfahrungen in Bezug auf die Ovarprotektion hat man, gerade auch bei Lupuspatientinnen, mit Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga gemacht. In 2 Metaanalysen [14, 15] konnte gezeigt werden, dass unter GnRH-Gabe die Amenorrhörate gerade bei SLE-Patientinnen geringer und die Zahl der nach der Chemotherapie geborenen Kinder höher war als in der Kontrollgruppe. GnRH-Analoga können klimakterische Nebenwirkungen wie:

- Hitzewallungen,
- Stimmungsschwankungen,
- Kopfschmerzen und
- Nachtschweiß

verursachen. Außerdem kann der Gebrauch über 6 Monate eine erhöhte Osteoporosegefahr mit sich bringen [16]. Da

aufgrund der häufig notwendigen Steroidtherapie für SLE-Patientinnen per se eine erhöhte Osteoporosegefahr besteht, muss in besonderem Maße auf eine ausreichende Vitamin-D- und Kalziumzufuhr sowie auf die Durchführung einer Knochendichtemessung geachtet werden. Der Nutzen für die Patientin scheint insgesamt zu überwiegen. Auch die Amenorrhö unter der GnRH-Analogtherapie kann bei einer Therapie mit CYC als positiver Faktor angesehen werden, da es so bei einer begleitenden Thrombozytopenie (im Rahmen der CYC-Therapie oder AID) seltener zu Hypermenorrhöen kommt.

Kryokonservierung von Ovargewebe

Auch wenn die Kryokonservierung von Ovargewebe bis dato noch als experimentell gilt, stellt sie gerade für Patientinnen mit einer AID, die den erneuten Einsatz einer ovarotoxischen Therapie notwendig machen kann, eine vielversprechende Option dar. Bei der laparoskopischen Entnahme von Ovargewebe ist auf das Risiko der AID-assoziierten Thrombozytopenie oder sonstigen Koagulopathie mit ggf. erhöhter Blutungsneigung zu achten.

Stimulationstherapie

Eine Stimulationstherapie bei Kinderwunsch gilt bei Patientinnen mit SLE als relativ sicher, wenn sich die Krankheit über einen längeren Zeitraum von mindestens 6 Monaten in Remission befindet [17]. Bei einem Schub mit Indikation zur CYC-Therapie ist dies nicht der Fall. Vielmehr besteht bei einer aktiven Erkrankung die Gefahr, durch die Stimulationstherapie eine weitere Exazerbation der Lupuserkrankung zu riskieren [18]. Des Weiteren birgt die Stimulationstherapie gerade bei aktiven Lupuserkrankungen die Gefahr eines thromboembolischen Ereignisses. Aus diesem Grund und auch aufgrund des Zeitverlusts von etwa 2 Wochen ist eine Stimulationstherapie eher als problematisch anzusehen. Es wird empfohlen, sie im Einzelfall gemeinsam mit der Patientin und dem betreuenden Rheumatologen abzuwägen. Bei höherem Alter der Patientin und starkem Kinderwunsch gilt dieses Verfahren bezüglich der Chance auf eine Schwangerschaft jedoch immer noch als das er-

Gynäkologische Endokrinologie 2012 · 10:105–109 DOI 10.1007/s10304-011-0457-3
© Springer-Verlag 2012

M. Henes · J.C. Henes · M. Schmalzing · M. von Wolff · S. Hübner · I. Kötter · B. Lawrenz · für die Zentren des Netzwerks FertiPROTEKT

Fertilitätsprotektion bei rheumatologischen Erkrankungen

Zusammenfassung

Eine ovarotoxische Therapie kommt nicht nur bei Malignomen zum Einsatz sondern auch bei schweren Autoimmunerkrankungen (AID). Hier wird v. a. das immunsuppressiv wirksame Cyclophosphamid genutzt. Häufig sind junge Frauen vor Abschluss der Familienplanung betroffen. Da das Langzeitüberleben durch verbesserte Therapiemethoden deutlich gestiegen ist, stellt der Schutz der Ovarialfunktion eine wichtige Maßnahme dar. In diesem Zusammenhang müssen krankheitsspezifische Risiken bei AID beachtet werden. Am Beispiel des systemischen Lupus erythematosus (SLE) – eine der häufigsten AID und die einzige, für die Daten zum Fertilitätsverlust vorliegen – werden die üblichen Maßnahmen anhand der aktuellen Literatur dargestellt.

Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoge können aufgrund der aktuellen Datenlage allen Patienten empfohlen werden. Eine Kryokonservierung von Ovargewe-

be ist immer noch experimentell, scheint jedoch vielversprechend und kann mit geringem Risiko und minimaler Zeitverzögerung ebenfalls empfohlen werden. Eine Stimulationstherapie und anschließende Kryokonservierung von Eizellen ist bei Aktivität der Grunderkrankung, insbesondere im Falle des SLE, mit einem erhöhten Risiko einer Exazerbation und thromboembolischen Ereignissen verbunden. Diese Therapieoption sollte daher im Einzelfall abgewogen werden und nur unter engmaschiger Überwachung durch ein interdisziplinäres Team aus Reproduktionsmedizinern und Rheumatologen erfolgen. Eine Kombination der Gabe von GnRH-Analoga mit der Kryokonservierung von Ovargewebe erscheint sinnvoll.

Schlüsselwörter

Autoimmunerkrankungen · Cyclophosphamid · Systemischer Lupus erythematosus · Fertilitätsverlust · FertiPROTEKT

Fertility protection in rheumatological diseases

Abstract

Cytotoxic therapy which can harm ovarian function is not only used for malignant diseases but also for severe autoimmune diseases (AID) using mainly the immunosuppressive agent cyclophosphamide. Young women during childbearing age are frequently affected by AID. Due to the significantly improved long-term survival of these patients, preservation of ovarian function is a very important issue.

Disease-specific risks must be taken into consideration when counselling patients with AID for fertility preservation. Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the more common forms of AID and the only AID with existing data on fertility preservation. Therefore the available techniques will be discussed on the basis of SLE.

Gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogue treatment during cyclophosphamide therapy has been shown to be effec-

tive in patients with AID and can be recommended in almost all situations. Cryopreservation of ovarian tissue is still an experimental approach but seems to be very promising. The risk of the necessary laparoscopic surgery and the delay are justifiable. A stimulation therapy for cryopreservation of oocytes has the risk of an exacerbation of the underlying disease and of thromboembolic complications. Therefore this option should only be recommended in isolated cases and under close monitoring of disease activity by an interdisciplinary team of gynecologists and rheumatologists. Treatment with GnRH analogues and cryopreservation of ovarian tissue seems to be a reasonable combination.

Keywords

Autoimmune diseases · Cyclophosphamide · Lupus erythematosus, systemic · Fertility preservation · FertiPROTEKT

folgversprechendste. Somit muss die Entscheidung individuell getroffen werden.

Im Falle einer Stimulationstherapie sollte die Krankheitsaktivität engmaschig überwacht werden.

Beim alleinigen Nachweis von Antiphospholipidantikörpern oder wenn sich gar ein thromboembolisches Ereignis in der Vorgeschichte findet, sollte die Indikation zur Antikoagulation großzügig gestellt werden. Bezüglich der Gefahr einer

Stimulationstherapie bei Vaskulitiden liegen keine Erfahrungen vor, grundsätzlich kommt es jedoch im Rahmen von Schwangerschaften seltener zu einer Exazerbation der Grunderkrankung, sodass diesbezüglich das Risiko wohl etwas geringer einzuschätzen ist als bei Kollagenosen wie dem SLE.

Komplikationen in der Schwangerschaft

Patientinnen mit einer schweren AID sind im Falle einer Schwangerschaft prinzipiell als Risikoschwangere zu betrachten. Bei 40–50% der SLE-Patientinnen kann es im Rahmen einer Schwangerschaft zu einer Exazerbation der Grunderkrankung kommen, in 15–30% der Fälle ist es ein schwerer Schub. Das höchste Risiko für eine Exazerbation der Lupuserkrankung besteht im zweiten Trimenon. Bei einem aktiven Lupus 6 Monate vor der Konzeption ist die Gefahr eines Schubs bis zu 7-fach erhöht [12, 19]. Das Risiko einer Lupusnephritis wird mit etwa 4–30% angegeben. Schübe können prinzipiell zu jedem Schwangerschaftszeitpunkt auftreten, zu 25% auch im ersten Jahr nach der Entbindung [12]. Hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs haben Lupuspatientinnen:

- ein erhöhtes Abortrisiko,
- vermehrte Frühgeburten und
- vermehrt hypotrophe Neugeborene.

Das Risiko für einen Abort bei einem aktiven Lupus vor oder in der Schwangerschaft wird sogar mit 17% vs. 2% angegeben, das für eine Frühgeburt mit 53,2% vs. 8,8% und für einen Small-for-gestational-age-Fetus mit 40% vs. 5,5%, jeweils verglichen mit Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Schwangerschaft in Remission befanden [20]. Den schlechtesten Schwangerschaftsausgang mit den meisten frühen Frühgeburten und den niedrigsten Geburtsgewichten hatten Patientinnen mit einer Lupuserkrankung und einem Antiphospholipidsyndrom [13]. Hinzu kommt die Gefahr eines neonatalen Lupus bei diaplazentar übertragenen maternalen Antikörpern, v. a. bei SSA- und SSB-Antikörpern. Auch das Risiko einer Präeklampsie ist bis zu 7-fach erhöht.

Bezüglich der Vaskulitiden scheinen insgesamt etwas weniger Komplikationen

im Rahmen von Schwangerschaften aufzutreten, allerdings ist die Datenlage sehr schlecht [21, 22]. Die anderen Kollagenosen wie die systemische Sklerose und das primäre Sjögren-Syndrom zeigen ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Mutter und Fetus im Falle einer Schwangerschaft [23, 24, 25]. Auch hier ist die Datenlage sehr begrenzt. Bei der Beratung von Sklerodermiepatientinnen mit einem progressiven, diffus-kutanen Befall sollte berücksichtigt werden, dass die Prognose weiterhin sehr schlecht ist [26]. Myositiden sind noch seltener, Schwangerschaften scheinen einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben [27].

Fazit für die Praxis

Aufgrund der Datenlage sowie der eigenen Erfahrungen in der Betreuung von Patientinnen mit AID und im Speziellen mit SLE sei das folgende Vorgehen zum Fertilitätserhalt vor einer CYC-Therapie empfohlen:

- Alle Patientinnen <40 Jahren sollten vor einer CYC-Therapie aufgrund einer AID eine Beratung zu fertilitätsprotektiven Maßnahmen erhalten.
- GnRH-Analoga können allen Patientinnen unter regelmäßiger Vitamin-D₃-Substitution empfohlen werden.
- Die Ovargewebeskryokonservierung ist immer noch ein experimenteller Ansatz, erscheint jedoch vielversprechend und kann mit geringem Risiko ebenfalls empfohlen werden.
- Eine Stimulationstherapie und Kryokonservierung von Eizellen ist mit einem erhöhten Risiko einer Exazerbation der Grunderkrankung und der Gefahr thrombembolischer Ereignisse verbunden. Sie sollte daher nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung erfolgen.
- Eine Kombination der Gabe von GnRH-Analoga mit der Ovargewebeskryokonservierung erscheint sinnvoll.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Henes
 Universitäts-Frauenklinik Tübingen
 Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
 melanie.henes@med.uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Fischer-Betz R, Wessel E, Richter J et al (2005) Lupus in Germany: analysis with the German lupus self-help organization (LULA). *Z Rheumatol* 64:111–122
2. Robert-Koch-Institut (Hrsg) (2010) Entzündlich-rheumatische Erkrankungen, Heft 49. Gesundheitsberichterstattung des Bundes
3. Manger K, Wildt L, Kalden JR, Manger B (2006) Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: the PREGO-study. *Autoimmun Rev* 5:269–272
4. Clowse ME, Copland SC, Hsieh TC et al (2011) Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63:1777–1781
5. McDermott EM, Powell RJ (1996) Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 55:224–229
6. Gol M, Saygili U, Koyuncuoglu M et al (2009) Influence of high-dose methotrexate therapy on the primordial follicles of the mouse ovary. *J Obstet Gynaecol Res* 35:429–433
7. Husein M, Pingle S (1992) Effect of cyclosporine A at therapeutic and toxic doses on the superovulated ovaries in BALB/c mice. *Transplant Proc* 24:1663–1668
8. Hardy CJ, Palmer BP, Morton SJ et al (1999) Pregnancy outcome and family size in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 38:559–563
9. Skomsvoll JF, Ostensen M, Baste V et al (2001) Number of births, interpregnancy interval, and subsequent pregnancy rate after a diagnosis of inflammatory rheumatic disease in Norwegian women. *J Rheumatol* 28:2310–2314
10. Lawrenz B, Henes JC, Henes M et al (2011) Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus* 20:1193–1197
11. Wolff M von, Montag M, Dittrich R et al (2011) Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* 284:427–435
12. Carvalheiras G, Vita P, Marta S et al (2010) Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol* 38:302–306
13. Canti V, Castiglioni MT, Rosa S et al (2012) Pregnancy outcomes in patients with systemic autoimmunity. *Autoimmunity* 45:169–175
14. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al (2010) Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 122:803–811

15. Clowse ME, Behera MA, Anders CK et al (2009) Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 18:311–319
16. Adashi EY (1994) Long-term gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: the evolving issue of steroidal, add-back' paradigms. *Hum Reprod* 9:1380–1397
17. Bellver J, Pellicer A (2009) Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril* 92:1803–1810
18. Casoli P, Tumiatì B, La Sala G (1997) Fatal exacerbation of systemic lupus erythematosus after induction of ovulation. *J Rheumatol* 24:1639–1640
19. Clowse ME, Magder LS, Witter F et al (2005) The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 52:514–521
20. Liu J, Zhao Y, Song Y et al (2012) Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25:261–266
21. Tuin J, Sanders JS, Joode AA de et al (2011) Pregnancy in women diagnosed with ANCA-associated vasculitis: favorable outcome for mother and child. *Arthritis Care Res (Hoboken)* (im Druck)
22. Gatto M, Iaccarino L, Canova M et al (2011) Pregnancy and vasculitis: a systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* (im Druck)
23. Lidar M, Langevitz P (2011) Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev* (im Druck)
24. Miniati I, Guiducci S, Mecacci F et al (2008) Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 47(Suppl 3):iii16–18
25. Hussein SZ, Jacobsson LT, Lindquist PG et al (2011) Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 50:1612–1617
26. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M et al (2010) Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 69:1809–1815
27. Chopra S, Suri V, Bagga R et al (2008) Autoimmune inflammatory myopathy in pregnancy. *Medscape J Med* 10:17

Neue Strategien gegen PMS

Eine gesteigerte Wahrnehmung für die natürlichen Schwankungen der Hormonspiegel – dies scheint in den meisten Fällen die Ursache für das PMS zu sein, das prämenstruelle Syndrom. Etwa jede vierte bis fünfte Frau kennt PMS und leidet darunter. Allerdings gibt es zahlreiche in Studien erprobte Strategien, um die zahlreichen PMS-Symptome zu mildern. Zum PMS-Komplex gehören Stimmungsschwankungen mit Depressivität und erniedrigter Reizschwelle, Rückenschmerzen, Verdauungs- und Appetitstörungen, Hautunreinheiten bis hin zur Akne, Spannen in der Brust und manchmal auch Wassereinlagerungen in Füßen, Händen und im Gesicht. Bis heute ist allerdings nicht geklärt, ob es tatsächlich nur die Hormone des Menstruationszyklus sind, deren Schwankungen PMS hervorrufen, oder ob der Symptomkomplex noch andere Ursachen hat.

In erster Linie empfehlen Experten regelmäßigen Sport zu treiben – mindestens dreimal pro Woche. Patientinnen sollten vor allem in der PMS-Zeit auf ausreichenden Schlaf achten und auf Kaffee, Colagetränke, Tee, Alkohol und Salz verzichten. Koffein verstärkt PMS-Symptome um ein Vielfaches. Auch zwischen Zigarettenrauchen und PMS findet sich ein deutlicher Zusammenhang.

Des Weiteren verbessert eine fettarme und betont vitaminreiche Ernährung die PMS-Symptome deutlich. Vor allem für Kalzium, Vitamin D und Vitamin B6 sind diese Effekte in Studien erprobt. Zudem hilft der regelmäßige Verzehr von fettreichem Fisch, PMS-Symptome zu verringern.

Wenn nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht ausreichen, so können Medikamente eingesetzt werden. Am häufigsten kommen die Pille und Antidepressiva zum Einsatz. Auch Mönchspfeffer in ausreichend hoher Dosierung kann hilfreich sein. Allerdings sind nicht alle Verhütungsmittel geeignet, sondern vor allem solche mit einer Kombination aus einem Östrogen- und einem Gestagen-Anteil. Außerdem scheint es günstig zu sein, wenn die Pillenpause kürzer gehalten wird als üblich oder wenn das Arzneimittel über mehrere Wochen durchgängig genommen wird – ein so genannter Langzyklus. Unter den Antidepressiva sind vor allem solche bei PMS wirkungsvoll, die nach einem Nervenimpuls die Wiederaufnahme des Über-

trägerstoffes Serotonin in die Nervenendigungen hemmt, sogenannte SSRI's.

Diese Antidepressiva müssen kontinuierlich über mehrere Monate hinweg eingenommen werden, bevor sich die Situation soweit stabilisiert hat, dass man die Arzneimittel teilweise weglassen kann.

Quelle: Ludwig M (2012) PMS gezielt und evidenzbasiert therapieren. *FRAUENARZT* 53: 44-50