

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Medizin für die Frau

Journal für Menopause 2006; 13 (1) (Ausgabe für Schweiz), 21-42

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Hormonersatztherapie

Stellungnahme der Internationalen Menopause Gesellschaft

Eine Antwort auf die kürzlichen Veröffentlichungen zur Women's Health Initiative und zur Nurses' Health Study. Verfasst im Namen der Internationalen Menopause Gesellschaft von Amos Pines, Präsident, David Sturdee, Generalsekretär, und Martin Birkhäuser, Schatzmeister.

1. Hormontherapie und koronare Herzkrankheit (14. Februar 2006)

Mehr Daten zu Hormontherapie und koronarer Herzkrankheit: Kommentare zu den kürzlichen Publikationen aus WHI und Nurses' Health Study

Ungefähr 2 Jahre nach der ersten Publikation der Ergebnisse des Östrogen-Monotherapie-Arms der WHI-Studie¹ ist nun eine detailliertere Analyse der Daten zur koronaren Herzkrankheit (KHK) veröffentlicht worden.² Ziel dieser Studie war zu untersuchen, inwieweit mit konjugierten Östrogenen in einer festgelegten Dosis eine kardiovaskuläre Protektion erreicht werden könnte.

Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen betrug 63,6 Jahre, wobei 70% der Frauen über 60 Jahre alt waren. Obwohl die genaue Anzahl der unerwünschten koronaren Ereignisse im aktuellen Artikel von den ursprünglich publizierten Daten etwas abweicht, ändert sich nichts an der grundsätzlichen Interpretation. Es fanden sich (statistisch nicht signifikant) etwas mehr koronare Ereignisse nur bei denjenigen Frauen, die bei Studienbeginn über 70 Jahre alt waren, und bei denen, deren Menopause mehr als 20 Jahre zurücklag. Aufgrund dieses für eine Hormontherapie sehr späten Beginns ist dieses Kollektiv jedoch als eine sehr spezielle Studiengruppe zu betrachten. Im Gegensatz dazu fanden sich nämlich bei den jüngeren Anwenderinnen einer Hormontherapie weniger Fälle von KHK als bei den Frauen im Placebo-Arm. Allerdings sind auch diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant, was durch die relativ kleine Zahl von Patientinnen und durch die ohnehin nur geringe Inzidenz von KHK in dieser Altersgruppe zu erklären ist.

Im Diskussionsabschnitt des Artikels halten die Autoren folgendes fest: „Es ist schwierig, eine geeignete Studie zur Untersuchung der beiden Punkte Sicherheit und Wirksamkeit bei perimenopausalen und früh postmenopausalen Frauen zu entwerfen, weil die Rate koronarer Ereignisse in der Gruppe der

50- bis 54-jährigen Frauen im Östrogen-Monotherapie-Arm nur bei 0,21% pro Jahr lag.“

Somit sollte die Hauptaussage des neuen Artikels folgende sein: Die WHI-Studie war nicht zur Untersuchung der Konsequenzen einer Hormontherapie (HT) bei Frauen unter 60 Jahren angelegt und hatte deshalb auch nicht die notwendige statistische Power dazu. Somit ist jeder Versuch falsch, die Resultate der Studie so zu präsentieren, als ob eine HT dem Herzen generell Schaden zu fügen würde – eine Aussage, die von zahlreichen medizinischen Fachgesellschaften und Zulassungsbehörden so akzeptiert worden ist.

Solche unrichtigen Aussagen müssen korrigiert werden. In Wirklichkeit zeigten sowohl der Östrogen/Gestagen-Arm als auch der Östrogen-Monotherapie-Arm der WHI, dass eine Hormontherapie das Risiko einer koronaren Herzkrankheit in der Peri- und frühen Postmenopause nicht erhöht, und dass die HT sogar günstige Wirkungen auslösen könnte.

Zusätzliche Evidenz hat uns soeben die aktuellste Analyse der Nurses' Health Study³ gebracht, welche mit grösseren Zahlen zeigen konnte, dass für Frauen mit einem Beginn der HT um die Menopause das Risiko von KHK signifikant vermindert ist (RR=0,66, 95% CI 0,54–0,80 für Östrogen allein; RR=0,72, 95% CI 0,56–0,92 für Östrogen plus Gestagen). Auch in einer Subgruppe von demographisch bezüglich des Anteiles kardialer Erkrankungen der WHI vergleichbaren Frauen fand sich bei denjenigen Studienteilnehmerinnen keine signifikante Beziehung zwischen HT und KHK, die ihre HT mindestens 10 Jahre nach der Menopause begonnen hatten (RR=0,87, 95% CI 0,69–1,10 für Östrogen allein; RR=0,90, 95% CI 0,62–1,29 für Östrogen plus Gestagen).

Es ist unwahrscheinlich, dass bei Beginn einer Hormontherapie für ältere Frauen mit vorhandener Atherosklerose ein protektiver Effekt für das Herz oder das Nervensystem erreicht wird. Eine HT sollte daher für diese Indikationen nicht empfohlen werden; andererseits passen für die jüngeren Altersgruppen diese neuesten Resultate der WHI und der Nurses'

Health Study ausgezeichnet zur Theorie eines „window of opportunity“, welche auf der Annahme aufbaut, dass Östrogene kardioprotektiv sind, solange das Endothel der Arterien noch intakt ist.

Literatur:

¹ The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated estrogen on postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12

² Hsia J, Langer RD, Manson JE et al: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *The Women's Health Initiative. Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65

³ Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15: 35–44

2. Hormontherapie und Mammakarzinom (11. April 2006)

Kurz nachdem verschiedene Berichte über die Women's Health Initiative (WHI) und die Nurses' Health Study darauf hingewiesen hatten, dass schlussendlich doch ein „window of opportunity“ besteht, welches bei frühem Beginn einer Hormontherapie (HT) zu einer Verminderung des Risikos an koronaren Herzkrankheiten führt, hat eine weitere Subanalyse der Resultate des Östrogen-Monotherapie-Arms der WHI-Studie die ursprünglichen alarmierenden Mitteilungen stark relativiert. Die Forscher der WHI-Studie haben diesen Monat die Details zu Brustkrebs und zum mammographischen Screening bei 10.739 Frauen mit vorangegangener Hysterektomie publiziert. Diese Frauen hatten entweder eine Östrogenbehandlung (ET) oder ein Placebo während einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 7,1 Jahren erhalten.¹ 30% der Probandinnen waren bei Studienbeginn 50–59 Jahre und 24% 70–79 Jahre alt. Über die Hälfte hatte vor der Aufnahme in die Studie nie eine ET eingenommen.

Der erste Bericht zum Östrogen-Monotherapie-Arm² war noch zur Schlussfolgerung gekommen, dass bei Frauen unter Östrogenen alleine ein nicht signifikant erniedrigtes Risiko ($p < 0.06$) für Mammakarzinome vorlag. Heute zeigt jedoch die Subgruppen-Analyse, dass eine im Rahmen der Studie erstmalige Exposition mit ET im Vergleich zu Placebo mit signifikant weniger Brustkrebsfällen verknüpft war (HR=0,76, 95% CI 0,58–0,99). Frauen unter ET hatten signifikant weniger Mammakarzinome mit lokalisierter Erkrankung und signifikant weniger Brustkrebsfälle mit duktalem Karzinom (HR=0,71, 95% CI 0,52–0,99). Ausserdem hatten Frauen unter der Studienmedikation (ET) signifikant weniger invasive Mammakarzinome (HR=0,67, 95% CI 0,47–0,97). Das Fehlen von

Verwandten ersten Grades mit Mammakarzinom oder eine persönliche Anamnese mit benignen Brusterkrankungen waren verglichen mit der Kontrollgruppe ebenfalls mit signifikant weniger Mammakarzinomen in der ET-Gruppen verbunden. Andererseits nahm die mammographische Brustdichte bei ET-Benutzerinnen zu, wobei nach 1 Jahr in der ET-Gruppe 9,2% Pathologien zeigten gegenüber 5,5% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Der kumulative Prozentsatz betrug 36,2% resp. 28,1%, was zu mehr Mammabiopsien in der ET-Gruppe führte.

Insgesamt bringt die WHI-Studie die absolut klare Botschaft, dass eine ET für postmenopausale Frauen das Risiko für ein Mammakarzinom nicht erhöht, und dass in bestimmten Untergruppen von Hormon-Anwenderinnen eine ET sogar protektiv sein mag. Einmal mehr zeigt sich eindeutig, dass die alarmierenden Berichte, welche nach der Publikation der ersten WHI-Daten im Jahre 2002 weltweit verbreitet wurden, nicht gerechtfertigt waren, wenn wir die neuen, genaueren Analysen berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für peri- und früh postmenopausale Frauen.

Es ist äusserst bedauerlich, dass als Resultat der alarmierenden Politik im Jahr 2002 zahlreiche Frauen und deren ärztliche Berater ihr Vertrauen in die Vorteile der HRT verloren hatten. Es wird schwierig sein, diesen Fehler nun wieder zu korrigieren. Umso mehr sollen Patientinnen und Ärzte wieder darauf zählen, dass eine ET bei korrekter Indikation, bei korrektem Timing und bei Berücksichtigung der notwendigen Individualisierung eine wirksame Therapie ist, welche, zumindest für die Zeitdauer der Beobachtungsperiode der WHI-Studie, sogar bei bestimmten Untergruppen von Anwenderinnen einige zusätzliche Vorteile (kardial, metabolisch, Mammakarzinom) haben kann.

Die Risiken der ET wurden überschätzt. Was davon heute übrig bleibt, ist noch ein geringgradig erhöhtes Risiko von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen. In Zukunft werden niedrige und ultraniedrige Dosierungen der ET wahrscheinlich ein noch besseres Sicherheitsprofil aufweisen.

Literatur:

¹ Stefanic ML, Anderson GL, Margolis KL et al: Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57

² The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated estrogen on postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12

frch010621



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

Differenzierte HRT – wo stehen wir heute?

Vor 2002 wurden vor allem in den USA zum Teil unrealistische Hoffnungen in die Hormon-Substitutionstherapie (HRT) gesetzt. Die HRT wurde zusätzlich zu ihrer Hauptindikation, der Behandlung von klimakterischen Beschwerden, zunehmend auch zur Prävention von Erkrankungen zahlreicher Organsysteme empfohlen – dies auch, weil die heutigen Alternativen wie Statine oder Bisphosphonate zu Beginn der neunziger Jahre noch kaum bekannt waren. Nach der ersten Publikation der Women's Health Initiative (WHI, 2002) kippte die frühere teilweise unkritische Begeisterung für die HRT in eine gleichermassen unkritische Enttäuschung um. Es wurde dabei übersehen, dass sich die Resultate der WHI, einer an sich guten Studie bei älteren und überwiegend asymptomatischen Frauen zur präventiven Wirkung einer HRT auf kardiovaskuläre Erkrankungen einerseits und zur Erfassung des Brustkrebsrisikos andererseits, nicht bedenkenlos auf symptomatische jüngere, peri- und früh postmenopausale Frauen übertragen lassen: Frauen, welche in der Schweiz eine Hormonersatztherapie zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden beginnen, sind im Durchschnitt über zehn Jahre jünger als die Studienteilnehmerinnen der WHI und weisen weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Somit gilt es, die Indikationen einer HRT unter unseren Voraussetzungen neu zu definieren.

Zunächst müssen wir festhalten, dass eine HRT wie jede andere Behandlung auch eine genaue Indikation und eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken voraussetzt. Dazu gehört auch das Festlegen der im Einzelfalle optimalen galenischen Form (peroral/parenteral) und des optimalen Gestagens. Dies gilt insbesondere auch für eine Therapiedauer von über 5–6 Jahren, wie dies bei fortbestehenden starken klimakterischen Beschwerden gelegentlich nicht zu vermeiden und auch durchaus vertretbar ist.

HRT indiziert

Die unbestrittene Hauptindikation der HRT bleibt weiterhin die Behandlung von klimakterischen Beschwerden und die Verbesserung einer wegen des postmenopausalen Östrogenmangels verminderten Lebensqualität (zu der auch eine befriedigende Sexualität gehört), wenn diese auf die vorhandenen Alternativen ungenügend ansprechen. Für diese beiden Indikationen bleibt die HRT auch heute das wirkungsvollste uns zur Verfügung stehende Therapieprinzip. Ebenso bleibt eine HRT weiterhin die beste Massnahme zur Osteoporoseprävention in der frühen Postmenopause und ist aus der Sicht der Internationalen Menopause Gesellschaft in dieser Indikation klar ein „First-Line“-Prinzip. Eine absolute Indikation besteht für die HRT bei vorzeitiger Menopause. Die Langzeitwirkung einer Gabe von Bisphosphonaten ist bisher bei jüngeren Frauen nicht untersucht worden, die bisher eingeführten SERMs eignen sich in der frühen Postmenopause wegen ihrer Nebenwirkungen, insbesondere der induzierten Wallungen, nicht. Anstelle der klassischen HRT kann ab 1–2 Jahren nach der Menopause auch Tibolone eingesetzt werden. Andererseits gilt, dass zur Osteoporoseprävention in der späteren Postmenopause bei Frauen ohne klimakterische Beschwerden die hier gut untersuchten Alternativen (Gabe von Kalzium und Vitamin D, SERMs und

Bisphosphonaten) einer HRT vorgezogen werden sollten. Bei symptomatischen Frauen kann aber auch weiterhin eine HRT oder Tibolone verwendet werden. Für die HRT ist die erfolgreiche Fraktur-Prävention durch die WHI bestätigt worden.

HRT nicht indiziert

Kontraindiziert ist eine HRT zur sekundären kardiovaskulären Prävention bei älteren Frauen. Eine HRT sollte auch bei jüngeren Frauen nicht zur kardiovaskulären Primärprävention eingesetzt werden, obwohl in der WHI der Studienarm mit alleiniger Östrogengabe keinen Anstieg des kardiovaskulären Risikos und in einigen Untergruppen sogar einen protektiven Effekt gezeigt hatte. Heute stehen uns zur kardiovaskulären Prävention wirksame Alternativen zur Verfügung, insbesondere die Statine. Die diskutierte Prävention des M. Alzheimer durch eine HRT ist nicht genügend gesichert, auch wenn wie beim kardiovaskulären System Hinweise auf eine günstige Wirkung bei frühem Therapiebeginn bestehen („Window of Opportunity“). Durch RCT gesicherte Alternativen stehen uns allerdings nicht zur Verfügung. Die klassischen Kontraindikationen bleiben weiterhin bestehen.



M. Birkhäuser, Bern

Schlussfolgerung

Heute schlägt das Pendel wieder klar zugunsten einer vernünftig eingesetzten und korrekt indizierten HRT aus. Wie auch die in diesem Heft enthaltene Stellungnahme der Internationalen Menopause Gesellschaft zeigt, überwiegt bei der jüngeren, peri- und früh postmenopausalen Frau klar der Nutzen über die Risiken.

Literatur:

Stellungnahme der Internationalen Menopause Gesellschaft. Eine Antwort auf die kürzlichen Veröffentlichungen zur Women's Health Initiative und zur Nurses' Health Study (Seite 21, dieses Heft)

The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated estrogen on postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12

Hsia J, Langer RD, Manson JE et al: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *The Women's Health Initiative. Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15: 35–44

Stefanic ML, Anderson GL, Margolis KL et al: Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57

The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated estrogen on postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12

Univ.-Prof. Dr. Martin Birkhäuser, Leiter der Abteilung für Gynäkolog.
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitäts-Frauenklinik Bern, Inselspital, Effingerstr. 102, 3010 Bern
frch010623

Zyklusabhängige Erkrankungen richtig erkennen

Viele Frauen klagen über Beschwerden, die ausschliesslich oder verstärkt in verschiedenen Zyklusphasen auftreten. Dazu zählen Migräneattacken, unspezifische Kopfschmerzen oder epileptische Anfälle. Ist ein solcher Zusammenhang zu beobachten, sollte eine endokrinologische Abklärung erfolgen, da der Nachweis einer echten Zyklusabhängigkeit die Therapie der Erkrankung entscheidend beeinflusst.

Nicht nur die Dysmenorrhoe oder das prämenstruelle Syndrom (PMS), auch einige internistische und neurologische/psychiatrische Erkrankungen werden von den zyklusbedingten Schwankungen der weiblichen Sexualhormone beeinflusst. „Viele Beschwerden werden aber nicht deutlich genug aus diesem Blickwinkel betrachtet“, meinte Univ.-Prof. Dr. Ludwig Wildt, Leiter der Klinischen Abteilung für Endokrinologie der Universitätsklinik Innsbruck, anlässlich des Kongresses für Menopause, Andropause und Anti-Aging in Wien. Dies sei insofern ein Problem, als der hormonelle Zusammenhang dann nicht erkannt und die entsprechende Abklärung nicht eingeleitet würde. Eine Intensivierung der interdisziplinären Zusammenarbeit, zum Beispiel mit neurologischen Fachärzten, sei laut Prof. Wildt daher dringend erforderlich.

Katameniale Epilepsie

Bei der katamenialen Epilepsie handelt es sich um eine Erkrankung, bei der die Häufigkeit der epileptischen Anfälle in engem Zusammenhang mit der Zyklusphase steht. Eine gewisse zyklusbedingte Anfallshäufung kommt zwar generell oft vor – sie ist bei etwa einem Drittel der Frauen mit Epilepsie zu beobachten –, eine katameniale Epilepsie liegt streng genommen aber nur dann vor, wenn die Anfälle ausschliesslich zyklusbezogen auf-



treten. Das beruht darauf, dass die weiblichen Sexualsteroido neuroaktive Wirkmechanismen haben. Prof. Wildt: „Östrogene wirken eher prokonvulsiv, sie stimulieren die neuronale Erregbarkeit. Gestagene sind eher antikonvulsiv, sie hemmen die neuronale Erregbarkeit.“

Neben der üblichen antikonvulsiven Therapie sollten katameniale Anfälle auch hormonell behandelt werden. Damit es dazu überhaupt kommen kann, muss der Zusammenhang zwischen den Anfällen und der Zyklusphase erst ein-

mal erkannt werden. Hilfreich dabei sei das Führen eines Anfallskalenders, empfahl Prof. Wildt, anhand dessen die periovarielle oder prämenstruelle Anfallsdichte leicht abzulesen sei. Im nächsten Schritt müsse die Verdachtsdiagnose endokrinologisch bestätigt werden, bevor eine entsprechende Therapie eingeleitet wird. Diese besteht entweder in einer Zyklusunterbrechung durch GnRH-Analoga oder in Form einer reinen Gestagentherapie. In manchen Fällen lässt sich mit der Hormontherapie sogar ohne zusätzliche antiepileptische Therapie Anfallsfreiheit erzielen. Prof. Wildt verwies in diesem Zusammenhang auf eine eigene Untersuchung, die 100 Patientinnen mit der Zuweisungsdiagnose „katameniale Epilepsie“ umfasste. Das Ergebnis: In 85 Fällen wurde die Verdachtsdiagnose bestätigt. Bei 65 Patientinnen war eine deutlich Anfallsreduktion durch GnRH-Analoga zu erzielen, bei zehn war dies mit einer reinen Gestagentherapie möglich.

Zyklusabhängiger Kopfschmerz und zyklusabhängige Migräne

Beim zyklusabhängigen Kopfschmerz kommt es typischerweise zu einer Zunahme der Beschwerden periovariell und während der Menstruation, bedingt durch den steilen Östrogenabfall. „Dieser kann durch eine niedrig dosierte transdermale Östrogenbehandlung ef-

ektiv abgefangen werden“, betonte Prof. Wildt. Eine wirksame Behandlungsalternative sei die Gabe eines monophasischen Kontrazeptivums im Langzeitzyklus.

Etwas komplizierter sei die Situation bei zyklusabhängiger Migräne. Der Zusammenhang zum Zyklusverlauf ist nicht so eindeutig, was wahrscheinlich damit zusammenhängt, dass der Einfluss der Östrogene sehr wechselnd sein kann. Das erschwert die klinische Diagnose und erklärt, warum in einem von Prof. Wildt untersuchten Patientenkollektiv bei weniger als 50% (15 von 38) die anamnestisch erhobene Zyklusabhängigkeit durch Hormonuntersuchungen bestätigt werden konnte. Diese Patientinnen kommen dann zwar für eine hormonelle Therapie in Betracht, der Behandlungserfolg ist jedoch unsicher. Prof. Wildt: „Die Gabe einer monophasischen Pille im Langzyklus war nur bei fünf der 15 Patientinnen mit zyklusabhängiger Migräne erfolgreich.“

Prämenstruelles Syndrom

Keine Besserung der Beschwerden durch die Pille ist bei Frauen mit prämenstruellem Syndrom zu erwarten. Laut Prof. Wildt sei das fehlende Ansprechen darauf zurückzuführen, dass nicht nur das Progesteron, sondern auch andere Sekretionsprodukte des Corpus Luteum am Entstehen der Beschwerden beteiligt sein dürften. Gut bewährt zur Linderung von PMS-Beschwerden hat sich der Einsatz von SSRIs. Sofern kein Kinderwunsch besteht, kann das PMS auch durch Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels GnRH-Analoga und Zugabe niedrig dosierter Östrogene/Gestagene behandelt werden. So sind vor allem bei sehr schweren Formen zufriedenstellende Behandlungsergebnisse zu erreichen.

Zur Pathogenese des prämenstruellen Syndroms gibt es sehr interessante neue Erkenntnisse. Laut Prof. Wildt könnten Hyperventilation und Hypokapnie eine wichtige Rolle spielen. So bestätigen aktuelle Untersuchungen, dass der Zyklus nicht nur die Körpertemperatur, sondern auch den Atemantrieb beeinflusst. Die Folge davon ist eine gesteigerte Hy-

PMS – Zyklusabhängiger Verlauf des pCO₂

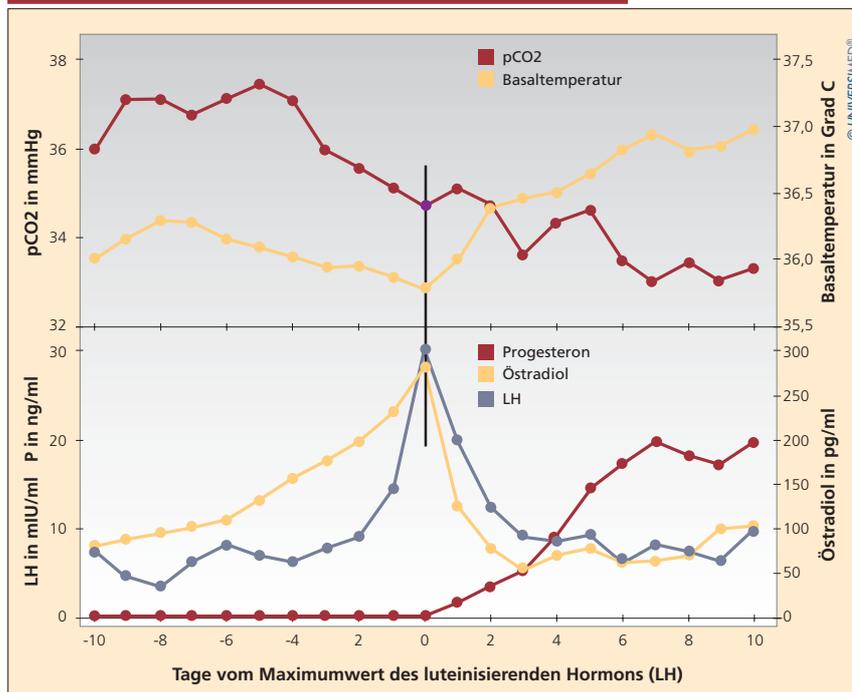


Abb.: Kohlendioxid-Partialdruck, Basaltemperatur, Progesteron, Östradiol und luteinisierendes Hormon während des Zyklus

perventilationsneigung mit Abfall des Kohlendioxid-Partialdrucks im Blut (siehe Abb.). Dass dieser am Zustandekommen der Beschwerden des PMS beteiligt sein könnte, erscheint durchaus logisch, da die Beschwerden des PMS und des chronischen Hyperventilationssyndroms auffällig stark übereinstimmen. Interessant ist weiters, dass SSRIs beim PMS allgemein sehr gut wirken. Das könnte, so Prof. Wildt, mitunter daran liegen, dass sie neben der Beeinflussung der Neurotransmission auch nachweislich der Hyperventilation entgegenwirken.

Vorgehen bei zyklusabhängigen Beschwerden

„Grundsätzlich sollte bei jeder chronischen Erkrankung der Frau nach dem zeitlichen Muster des Auftretens der Beschwerden gefragt werden“, empfahl Prof. Wildt zur Schärfung des Blickes für frauenspezifische Diagnosen. Bei Verdacht auf Zyklusabhängigkeit müssen die Symptome zuerst graduiert und zeitlich zugeordnet werden. Parallel dazu wird der Hormonstatus evaluiert, um zu überprüfen, inwieweit die Beschwerden mit dem Zyklusverlauf korrelieren. Ist dies der Fall, wird eine hormonelle Therapie begonnen, wobei nach Aus-

schalten des Zyklus die Beschwerden sistieren müssen. Das ist dann der letzte definitive Beweis für das Vorliegen einer zyklusabhängigen Erkrankung. Die Behandlung sollte grundsätzlich interdisziplinär durchgeführt werden. Eine eingehende Anamnese ist von entscheidender Bedeutung für die Wahl der Therapiestrategie. Auch die Frage der Reversibilität des Behandlungsergebnisses spielt eine wichtige Rolle und muss mit der Patientin besprochen werden.

Bei definitiv zyklusabhängigen Erkrankungen sind in vielen Fällen monophasische Kontrazeptiva im Langzeitzyklus Mittel der Wahl. Einen fixen Stellenwert haben auch GnRH-Analoga zur Ausschaltung der Ovarialfunktion. Um Ausfallerscheinungen zu begegnen, kann ein „add back“ mit Östradiol und/oder Progesteron in niedrigen Dosen sinnvoll sein.

Bericht:

Dr. Anita Kreilhuber

Quelle: Vortrag „Diagnostik und Therapie in der Menopause“

Kongress „Menopause – Andropause – Anti-Aging 2005“, 8.–10. Dezember 2005, Wien

frch010624



P. Buchegger, Zürich

Klimakterisches Syndrom

Neue Antidepressiva als alternative Therapie

Seit zunehmend mehr Studien zeigen, dass die Hormonersatztherapie auch mit Risiken verbunden ist,¹ besteht ein wachsender Bedarf an alternativen Therapien zur Behandlung des klimakterischen Syndroms. SSRIs und SNRIs wurden in diversen Studien mit viel versprechenden Ergebnissen getestet. Neueste Studien zeigen aber, dass Paroxetin und Tamoxifen negativ interferieren.

Einführung

Die Perimenopause und die Menopause werden mit einem weiten Spektrum von klinischen Symptomen assoziiert. Bei grosser Intensität und häufigem Auftreten beeinträchtigen diese Symptome die Lebensqualität deutlich. In aller Regel verschwinden sie zwar innerhalb eines Jahres, sie können aber auch fünf und mehr Jahre persistieren und von Krankheitswert sein. Als Alternative zur Hormonersatztherapie – über viele Jahre Mittel erster Wahl zur Behandlung dieser Symptome – wurde in den letzten Jahren vermehrt nach Medikamenten gesucht, welche ebenso wirkungsvoll, aber risikoloser sind. Dabei wird der Fokus zunehmend auf zentral wirksame Medikamente² gerichtet wie neuere Antidepressiva, welche nachfolgend zusammenfassend dargestellt und diskutiert werden.

SNRI (Venlafaxin)

In einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie³ wurden 191 Frauen mit Hitzewallungen untersucht, die entweder ein Mammakarzinom hatten oder auf eine Hormonsubstitution verzichteten. Es wurde die Wirksamkeit von 37,5mg, 75mg oder 150mg untersucht. Nach vier Wochen betrug die Reduktion der Häufigkeit von Hitzewallungen mit Placebo 26%,

mit 37,5mg Venlafaxin 40% und mit den beiden höheren Dosierungen Venlafaxin 60%. In den zwei höheren Dosierungsgruppen zeigten sich zusätzlich zur verbesserten Wirksamkeit auch deutlich mehr Nebenwirkungen, wie etwa Mundtrockenheit, Brechreiz, Appetitstörung oder Verstopfung.

In der Folgestudie⁴ konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Venlafaxin auch nach einer Einnahme über 12 Wochen anhält. Eine weitere Untersuchung⁵ an 61 Frauen zeigte zwar keine signifikante Reduktion der Hitzewallungen, jedoch eine Verbesserung des psychischen Wohlbefindens.

SSRI (Paroxetin, Fluoxetin, Citalopram)

In Stearns placebokontrollierter Doppelblindstudie⁶ erhielten 139 Frauen Placebo, 12,5mg Paroxetin oder 25 mg Paroxetin. Im Laufe von sechs Wochen verminderte sich die Häufigkeit von Hitzewallungen pro Tag bei der Placebogruppe von 6,6 auf 4,8, bei 12,5mg

Paroxetin von 7,1 auf 3,8 und bei 25mg Paroxetin von 6,4 auf 3,2. In Prozentwerten ausgedrückt, verminderten sich die vasomotorischen Symptome unter Placebo um 37,8% und bei Paroxetin um 64%.

Eine weitere placebokontrollierte Doppelblindstudie von Stearns⁷ verglich ebenfalls Placebo mit Paroxetin. Insgesamt nahmen 151 Frauen an der Studie teil. Nach fünf Wochen zeigte sich eine Reduktion der Häufigkeit der Hitzewallungen bei Placebo um 13,7%, bei 12,5mg Paroxetin um 40,6% und bei 25mg um 51,7%. Nach neun Wochen zeigte nur die Dosierung von 12,5mg Paroxetin eine bessere Wirkung (siehe Tab.). Die höhere Dosierung hatte jedoch in dieser Studie – wie bei Venlafaxin – vermehrt Nebenwirkungen und wurde deshalb signifikant häufiger abgebrochen.

Fluoxetin, ein weiteres SSRI, wurde in einer placebokontrollierten Studie⁸ mit 68 Frauen untersucht, die mehr als 14 Hitzewallungen pro Tag aufwiesen. Nach vier Behandlungswochen mit

Reduktion der Hitzewallungen

	Placebo	Paroxetin 12,5mg	Paroxetin 25mg
5 Wochen	13,7%	40,6%	51,7%
9 Wochen	13,7%	45,6%	51,7%

Tab.: Reduktion der Häufigkeit von Hitzewallungen bei Placebo und Paroxetin⁷

20mg Fluoxetin zeigte sich eine Reduktion der Hitzewallungen von 50% versus 36% bei Placebo.

Interessanterweise konnte eine Studie⁹ zu Citalopram, Fluoxetin und Placebo mit 150 postmenopausalen Frauen diese Befunde nicht bestätigen. Zwar zeigten sich signifikante Verbesserungen der Schlafqualität und der Werte auf Becks Depressionsskala, nicht jedoch in Bezug auf Hitzewallungen. Weiters zu beachten ist, dass nach neun Monaten 40% der Frauen die Behandlung abbrachen.

Mammakarzinom und SSRI

Die oben erwähnten neueren Antidepressiva führen auch bei Frauen mit Brustkrebs sowohl zu einer deutlichen Reduktion der Häufigkeit von Hitzewallungen als auch der depressiven Symptome.^{10–12} In einer Studie¹³ mit 12 Frauen wurde jedoch gezeigt, dass Paroxetin und Tamoxifen negativ interferieren: Die Enxofen-Plasmakonzentration, ein aktiver Metabolit von Tamoxifen, wird bei gleichzeitiger Einnahme von Paroxetin reduziert, was die Wirksamkeit von Tamoxifen herabsetzt.

Diskussion

Zentral wirksame Medikamente zur Behandlung des klimakterischen Syndroms werden zunehmend diskutiert. Dabei zeigen bei den neueren Antidepressiva Citalopram, Venlafaxin, Paroxetin einheitliche Befunde hinsichtlich depressiver Symptome, Hitzewallungen und Schlafstörungen. Die Erkenntnisse sind noch vorläufiger Natur, da in den meisten Studien die Stichproben relativ klein sind, die Untersuchungsperioden kurz und eine grosse Drop-out-Rate bei höheren Dosierungen auffällt.

Auf Grund der aktuellen Datenlage ist eine systematische Anwendung neuerer Antidepressiva zur Behandlung des klimakterischen Syndroms nicht begründet, zumal nicht-medikamentöse Behandlungen wirkungsvoller sind und eine zunehmende Medikalisierung der Frauen im mittleren Alter verhindert werden soll.¹⁴

Anders sieht das bei onkologischen Patientinnen oder menopausalen Frauen mit klinisch diagnostizierter Depression aus, die nicht nur zwingend antidepressiv



behandelt werden müssen, sondern bei denen SNRI und SSRI Mittel der ersten Wahl sind. Bei diesen Patientinnen müssen Depressionen nicht nur zur Verbesserung der Lebensqualität behandelt werden, sondern auch weil eine Korrelation zwischen Depressionen und Rezidivraten bei Karzinomen vermutet wird.^{15, 16}

Bei der Behandlung der klimakterischen Beschwerden mit einem SSRI/SNRI soll mit kleinen Dosierungen begonnen werden; nach aktuellem Forschungsstand vorzugsweise mit Venlafaxin 37mg (bis max. 75mg) oder Paroxetin 12,5mg.¹⁷ Höhere Dosierungen sind nicht angezeigt, da sie lediglich die Nebenwirkungen erhöhen. Es sind Nebenwirkungen, die dem klimakterischen Syndrom ähnlich sind, wie vermehrtes Schwitzen, Nachtschweiss, Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, trockene Schleimhäute, Appetitstörungen. Wichtig ist, dass bei Frauen mit einem Mammakarzinom, die Tamoxifen einnehmen, auf die Behandlung mit Paroxetin verzichtet wird, da mit einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Tamoxifen gerechnet werden muss.

memo

Bei onkologischen Patientinnen und menopausalen Frauen mit klinisch diagnostizierter Depression sind SNRI und SSRI Mittel der Wahl. Bei diesen Patientinnen müssen Depressionen nicht nur zur Verbesserung der Lebensqualität behandelt werden, sondern auch weil eine Korrelation zwischen Depressionen und Rezidivraten bei Karzinomen vermutet wird.^{15, 16}

Im Zweifelsfall ist eine konsiliarische Abklärung durch einen psychiatrischen Fachkollegen angezeigt, vor allem, wenn ein Verdacht auf eine Depression besteht.

Literatur:

- ¹ Hickey M, Davis SR, Sturdee DW: Treatment of menopausal symptoms: what shall we do? *Lancet*; 2005; Vol 366; 409–421
- ² Loprinzi C et al: Centrally aktive nonhormonal hot flash therapies. *Am Journal of Medicine* 2005; 118 (128) 1185–1235
- ³ Loprinzi C et al: Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancers: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059–2063
- ⁴ Barton D et al: Venlafaxine for the control of hot flashes: results of a longitudinal continuation study. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: 33–40
- ⁵ Evans M et al: Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxin hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 161–166
- ⁶ Stearns V et al: Paroxetine Controlled release in the treatment of menopausal hot flashes. *JAMA* 2003; 298: 2827–2834
- ⁷ Stearns V et al: Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005 Oct; 1: 23(28): 6919–30
- ⁸ Loprinzi C et al: Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578–1583
- ⁹ Suvanto-Luukkonen et al: Citalopram and Fluoxetine in the treatment of 9-month, placebo-controlled, double-blind study: *Menopause* 2005; 12(1) 18–25
- ¹⁰ Stearns V et al: Paroxetine in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000; 11: 17–22
- ¹¹ Weitzner et al: Paroxetine for treatment for hot flashes in women with breast cancer. *J pain Symptom Manage* 2002; 23: 337–345
- ¹² Stearns V: Management of hot flashes in breast cancer survivors and men with prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2004; 6(4) 285–90
- ¹³ Stearns V et al: Active Tamoxifen metabolite plasma concentration of Tamoxifen und SSRI. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; Vol 95, No 23, 1758–1764
- ¹⁴ Kolip P und Glaeske G: Die Medikalisierung weiblicher Biografien im mittleren Alter. *Schweizerische Ärztezeitung* 2002; 83: 10
- ¹⁵ Saxton et al: Study protocol to investigate the effect of a lifestyle intervention on body weight, psychological health status and risk factors associated with disease recurrence in women recovering from breast cancer treatment. *BMC Cancer* 2006 Feb 9; 6(1): 35
- ¹⁶ Burgess C et al: Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ* 2005 Mar 26; 330 (7493): 7002
- ¹⁷ Domingo G, Loprinzi P and Loprinzi C: Newer antidepressants and other nonhormonal agents for the treatment of hot flashes: *Comp Ther* 2005; 31(3)

Autorin: Dr. med. Pia Buchegger
FMH Psychiatrie und Psychotherapie
Psychosom. und Psychosoz. Medizin, APPM
Kurvenstrasse 16, 8006 Zürich
frch010627

Die längste Erfahrung mit low-dose Hormonersatztherapie

Erstmalig sind Ergebnisse über die langfristige Sicherheit einer HRT (Indivina®) für einen Zeitraum von 9 Jahren verfügbar. Die beste Verträglichkeit wird mit der niedrigsten Dosis (1mg/2,5mg) erreicht.

Die 9-Jahres-Ergebnisse der von Dr. J. Heikkinen in Finnland durchgeführten Studie liegen vor. Die Studie begann 1994 als randomisierte, doppelblinde, nicht-placebokontrollierte Studie von verschiedenen kontinuierlich-kombinierten Hormonsubstitutions-Dosierungen (Indivina®, Orion Pharma). Später wurde sie als offene Studie weitergeführt, um mehr Informationen zur Sicherheit zu sammeln.

Zu Beginn der Studie wurden 419 postmenopausale Frauen mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren ausgewählt, welche 1 oder 2mg Estradiolvalerat (E₂V) in Kombination mit 2,5 oder 5mg Medroxyprogesteronazetat (MPA) erhielten (Indivina®).

Das primäre Studienziel war, die Verträglichkeit und Wirksamkeit von verschiedenen Dosierungen auf das Blutungsmuster von postmenopausalen Frauen zu untersuchen. Die sekundären langfristigen Studienziele umfassen: Langzeitwirkung in Bezug auf die klimakterischen Beschwerden, Lipidprofil sowie Verträglichkeit und Sicherheit (Nebenwirkungen, Endometriumsicherheit, Auftreten von Brustkrebs, thromboembolischen und kardiovaskulären Vorfällen etc.). Nach 8 Studienjahren wurden alle Frauen auf die tiefste Dosierung umgestellt, da die Analyse der Resultate ergab, dass die Low dose 1mg E₂V + 2,5mg MPA Dosierungsoption den grössten Nutzen im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit hatte. Die

gesamte Behandlungszeit betrug 9 Jahre. Die Frauen werden noch ein weiteres Jahr nach Behandlungsstopp nachbeobachtet (insgesamt 10 Jahre).

Langfristige Sicherheit und Verträglichkeit bestätigt

Die 9-Jahres-Ergebnisse bestätigen die 7-Jahres-Daten. Auch nach 9 Jahren konnte die langfristige Verträglichkeit vorteilhaft beurteilt werden. Indivina® Low dose 1mg E₂V + 2,5mg gewährleistet eine gute Endometriumverträglichkeit (kein Fall von Hyperplasie). Es ist auch kein schweres kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten, weder Myokardinfarkt noch Bypass-Operation.

Für die gesamte Studie lag die Inzidenz des Hirnschlags (0,2%; n=5) unter der nationalen Inzidenz (Finnland) bei Frauen derselben Altersgruppe. In ähnlicher Weise ist die Brustkrebsinzidenz

(0,37%; n=9) mit der Inzidenz bei Frauen derselben Altersgruppe vergleichbar.

Hohe Compliance: Aufgrund der guten Symptomkontrolle, wenigen Nebenwirkungen und ausgezeichneten Blutungskontrolle verblieben über 75% der mit Indivina® Low dose 1 mg E₂V + 2,5 mg MPA behandelten Frauen und rund 60% der anderen Gruppen bis zum Abschluss in der Studie.

Ausführliche Informationen zu Indivina® entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Literatur:

Heikkinen JE et al: „Long-term safety and tolerability of continuous-combined hormone therapy in postmenopausal women: results from a seven-year randomized comparison of low and standard doses“. *J Brit Menopause Soc*; Sept 2004: 95–102

Heikkinen JE et al: „Very low incidence of cardiovascular and cerebrovascular events in a long-term hormone therapy trial in Finnish postmenopausal women“. *The North American Menopause Society (NAMS) 15th Annual Meeting, October 6–9, 2004, Washington, US*

Vorteil von Indivina® Low dose

Die Ergebnisse der Studie führen zu dem Schluss, dass es aufgrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vorzuziehen ist, die niedrigste Dosis Indivina® (1mg/2,5 mg) zu verschreiben, sofern sich die Verabreichung einer HRT über lange Dauer als notwendig erweist.

Weitere Informationen erhalten Sie bei:

ORION PHARMA AG

Frau Amparin Mandingorra

Untermüli 11

6300 Zug

Tel.: 041/767 40 90

Fax: 041/767 40 99

info.switzerland@orionpharma.com

www.orionpharma.ch

frch010629

Hormonersatztherapie Objektiv und neu bewertet

Die Ergebnisse der grossen randomisierten, kontrollierten Studien über Benefit und Risiko der Hormonersatztherapie in der Menopause haben sowohl Ärzte als auch Patientinnen verunsichert. Dies liegt zum Teil daran, dass die Problematik medial nicht immer korrekt dargestellt wurde, kritisierte der Schweizer Hormonexperte Univ.-Prof. Dr. Martin Birkhäuser im Rahmen des Menopause-Kongresses in Wien und versuchte mit seinem Vortrag ein objektives Bild zur aktuellen Datenlage zu vermitteln.

Ja, es stimmt: Die Ergebnisse der grossen randomisierten, kontrollierten Studien, die in den Jahren 2002 bis 2004 veröffentlicht wurden, haben den erwarteten Benefit der Hormonersatztherapie (HRT), wie er aus Beobachtungsstudien bekannt war, nicht in allen Punkten bestätigt. Die HRT deswegen grundsätzlich abzulehnen, wäre jedoch falsch. „Denn für Frauen mit vorzeitiger oder früher Menopause steht der gesundheitliche Benefit einer Hormonersatztherapie nach wie vor ausser Zweifel, und selbst bei zeitgerechtem Eintritt des Klimakteriums gibt es nach wie vor klare Indikationen für die HRT“, betonte Prof. Dr. Martin Birkhäuser, Leiter der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Inselspital Bern. „Dazu gehört vor allem das mittelschwere bis schwere klimakterische Syndrom, das mit pflanzlichen Präparaten und anderen komplementärmedizinischen Behandlungsmethoden allein meist nicht in den Griff zu bekommen ist.“

Strenge Indikation und richtiges Timing

Feststeht somit: Die HRT wird weiterhin eingesetzt, allerdings viel gezielter. Prof. Birkhäuser: „Aus den grossen Studien haben wir zwei wichtige Lektionen gelernt. Zum einen, dass bei jüngeren

und älteren Frauen nicht die gleichen Regeln gelten – wichtig ist daher das Timing, also die Berücksichtigung der Distanz zum Eintritt der Menopause. Und zum anderen, dass die Indikation stimmen muss. Richtig eingesetzt ist die HRT eine sehr wirkungsvolle, hilfreiche Therapie.“ So ging nach einer deutschen Aufstellung die Zahl der Verordnungen seit Juni 2002 gar nicht so stark zurück, wie ursprünglich erwartet wurde; sie zeigte im letzten Jahr sogar wieder einen Anstieg. Ausserdem, so Prof. Birkhäuser, müssten die Ergebnisse der Studien kritisch betrachtet und korrekt wiedergegeben werden. Beispielsweise wurde ein Jahr nach der WHI-Publikation eine Beurteilung von Michels und Manson veröffentlicht, in der explizit betont wurde, dass die WHI-Ergebnisse weder hinsichtlich der Insult- und Pulmonal-embolierate noch in Bezug auf die Brustkrebshäufigkeit in Widerspruch zu den aus Beobachtungsstudien bekannten Resultaten standen. Die einzig wirkliche Überraschung der WHI-Studie war das erhöhte kardiovaskuläre Risiko, das allerdings nur ältere Frauen des Kombinationsarms betraf, wie eine altersbezogene Aufschlüsselung der Ergebnisse später zeigte. „Bei denjenigen Frauen, bei denen die HRT weniger als zehn Jahre nach der Menopause begonnen wurde, zeigte sich kein Anstieg des kardiovaskulären Risikos“, so Prof. Birkhäuser.

Kardiovaskuläres Risiko

Entscheidend für das kardiovaskuläre Risiko ist der Zeitpunkt, zu dem eine HRT begonnen wird. Die davon abhängige Wirkung erklärte Prof. Birkhäuser so: „Bei jüngeren Frauen, die sich in der früheren Menopause befinden, sind noch keine klinisch relevanten Schäden am Endothel vorhanden, so dass Östrogene ihre bekannten Schutzeffekte auf die Gefässe ausüben können. Mit zunehmender Dauer der Menopause bilden sich, bedingt durch den fehlenden Östrogenschutz, vermehrt atherosklerotische Gefässläsionen. Wenn mit den zu diesem Zeitpunkt bereits vorhandenen Gefässläsionen eine HRT begonnen wird, steigt das Risiko für thrombotische Auflagerungen in diesen Bereichen, was zu klinischen Ereignissen bis hin zum akuten Herzinfarkt führt.“ Dementsprechend waren auch die Ergebnisse der WHI-Studie: Sowohl unter Östrogen-Monotherapie (ERT) als auch unter der kombinierten Gabe einer Östrogen-Gestagen-Kombination (HRT) fand sich kein nachteiliger Effekt für jüngere Frauen, aber unter HRT eine höhere Ereignisrate bei älteren Frauen. Interessanterweise fand sich in der WHI unter reiner ERT auch bei älteren Frauen kein Anstieg des kardiovaskulären Risikos, was auf die Bedeutung des Gestagens hinweist.

„Ein Gestagen-Klasseneffekt darf aber nicht angenommen werden“, betonte Prof. Birkhäuser.

Zur Beantwortung der Frage, ob Östrogene in der frühen Menopause über gefässprotektive Eigenschaften verfügen, war das Design der WHI-Studie allerdings nicht geeignet, sodass die kardiovaskuläre Primärprävention derzeit nicht als Indikation für eine frühe HRT akzeptiert ist – auch, wenn alle Beobachtungsstudien (Fallkontroll- und Kohortenstudien) den Östrogenen positive Gefäßeffekte bescheinigen. Im Unterschied dazu ist die Frage der Primärprävention in der späten Menopause sowie jene der Sekundärprävention nun eindeutig mit einem klaren Nein zu beantworten.

Osteoporose

Auch hinsichtlich der Osteoporoseprophylaxe hat die WHI-Studie zu einem Umdenken geführt. Die HRT gilt nur mehr bei der jüngeren Frau als Indikation. Diese Einschränkung besteht nur aus Sicherheitsgründen und nicht wegen mangelnder Wirksamkeit. Im Gegenteil: Die WHI-Ergebnisse haben eindrucksvoll bestätigt, dass Östrogene am Knochen hochwirksam sind. Sie verhindern den postmenopausalen Abbau der Knochenmasse, und sie bewirken eine signifikante Reduktion des Risikos für Frakturen des Schenkelhalses, der Wirbelkörper und des Vorderarms. Eine Hormonersatztherapie zur Osteoporoseprävention ist bei vorzeitiger Menopause daher auf jeden Fall indiziert; bei zeitgerechter Menopause besteht die Indikation dann, wenn zusätzlich klimakterische Beschwerden bestehen oder andere osteoprotektive Medikamente abgelehnt werden. „Es ist jedoch zu beachten“, so Prof. Birkhäuser, „dass in dieser Lebensphase für die möglichen Alternativen wie SERMs oder Bisphosphonate keinerlei gesicherte Daten zur Prävention vorliegen.“

Lebensstil und Brustkrebs

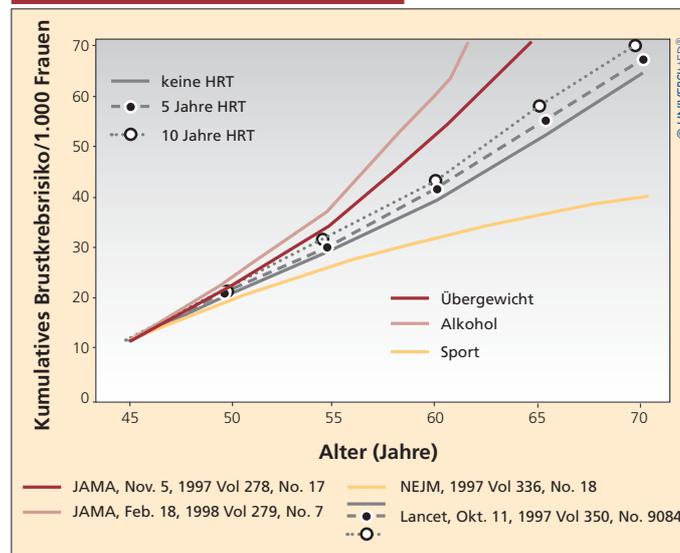


Abb.: Lebensstilfaktoren und ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko im Vergleich zur HRT

Kognition

Zur Frage der Wirkung der HRT auf die mentalen Funktionen sind die Daten widersprüchlich. Laut Prof. Birkhäuser scheint es jedoch ähnlich wie beim kardiovaskulären Risiko ein „window of opportunity“ zu geben. „Wird die HRT früh und kurz verabreicht, könnte es einen Benefit geben. Dazu gibt es Hinweise aus einigen Studien, der direkte Beweis fehlt aber noch.“ Wichtig dürfte in diesem Zusammenhang die Frage sein, ob klimakterische Beschwerden vorliegen oder nicht. So profitierten in der HERS (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)-Studie Frauen mit Wallungen hinsichtlich ihres mentalen Zustandes sehr wohl von der Östrogengabe, was bei Frauen ohne Wallungen nicht der Fall war. Als Indikation für eine HRT gilt die Demenzprävention derzeit jedoch nicht.

Thromboembolisches Risiko

Dass die perorale Östrogengabe das thromboembolische Risiko erhöht, war auch schon vor der WHI-Studie bekannt. In der Altersgruppe der 50–59-Jährigen – also der Zielgruppe der HRT – waren zwei zusätzliche thromboembolische Ereignisse pro Jahr auf 10.000 Frauen zu verzeichnen. Die Risikoerhöhung lässt sich durch das Identifizieren von Risikopatientinnen reduzieren. Ausserdem kann, wenn nötig, eine transdermale Hormonsubstitution zur Anwendung kommen, die mit keiner Steigerung des Thromboembolierisikos verbunden ist. „Jedenfalls sollte man eine genaue Anamnese machen, um das individuelle Ausgangsrisiko richtig einzuschätzen und – wenn nötig – vor Beginn der HRT ein Thrombophilie-Screening veranlassen“, betonte Prof. Birkhäuser.

Die WHI-Studie zeigte im Gesamtkollektiv unter HRT, jedoch nicht unter ERT, eine gerade signifikante Zunahme des Mammakarzinoms (RR: 1,26, Vertrauensintervall 1,00–1,59). In der Subgruppe der Frauen, die nie vorher Östrogene eingenommen hatten, war jedoch innerhalb der Beobachtungszeit auch unter HRT keine Steigerung des Brustkrebsrisikos zu verzeichnen – ein Ergebnis, so Prof. Birkhäuser, „über das weder in Zeitungen noch im Fernsehen berichtet wurde.“ Ausserdem sei die HRT nicht der einzige Faktor, der für das Brustkrebsrisiko eine Rolle spielt. Viel grösseren Einfluss habe der Lebensstil (siehe Abb.), was leider viel zu wenig thematisiert werde.

Mammakarzinom

„Wichtig im Umgang mit der HRT ist es, die Indikation genau zu prüfen, das Timing richtig zu planen und die Patientinnen in die Entscheidung mit einzubeziehen.“ Unter Berücksichtigung dieser Punkte wäre es nicht notwendig, so Prof. Birkhäuser abschliessend, „den Kopf noch länger in den Sand zu stecken“.

Bericht: Dr. Anita Kreilhuber

Quelle: Vortrag „Diagnostik und Therapie in der Menopause“, Kongress „Menopause – Andropause – Anti-Aging 2005“, 8.–10. Dezember 2005, Wien
frch010631



B. Thürlimann, St. Gallen

Neues aus San Antonio

Wir führten mit Prof. Dr. med. Beat Thürlimann vom Senologie-Zentrum Ostschweiz SENZO, Kantonsspital St. Gallen, ein Gespräch über das San Antonio Breast Cancer Symposium. Für ihn interessant waren vor allem die Entwicklungen auf dem Gebiet der Nanotechnologie, der prognostische und prädiktive Wert von PgR und HER2 bei der Aromatasehemmertherapie und das Topoisomerase-II α -Gen als ein molekularer Prädiktor für den Nutzen einer anthrazyklinbasierten Chemotherapie in Zusammenhang mit der Herceptintherapie.

Was waren denn die Highlights in San Antonio für Sie?

B. Thürlimann: In San Antonio wurden vor allem Hintergrundinformationen zu vielen derzeit laufenden Entwicklungen geboten. Sehr interessant habe ich die Session über die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Nanotechnologie gefunden. Die Nanotechnologie arbeitet mit Teilchen in der Grösse von milliardstel Metern bzw. millionstel Millimetern. Noch ist unser Einblick in dieses Gebiet nur klein, und wir können noch nicht abschätzen, wie weit das Spektrum der möglichen Anwendungen ist. Es gibt zum Beispiel ein nanotechnologisch formuliertes Taxan, das Abraxane, das ein anderes Nebenwirkungsspektrum hat als das genuine Taxol. Oder man kann nanotechnologisch beschichtete kleinste Kügelchen in den Körper einbringen, die dann in den Tumor gehen. Eingehende Lichtimpulse werden durch diese Metalle absorbiert, wobei Hitze entsteht und in weiterer Folge der Tumor zerstört wird. Das kann zum Beispiel bei Brust- oder Lebertumoren angewendet werden.

Was gab es bezüglich der ABCSG 8-Studie Neues?

B. Thürlimann: Wir haben in San Antonio zum ersten Mal die Daten seit der

Randomisierung erfahren – bisher wurden ja immer nur die Daten ab dem Switch präsentiert und nicht die ganze Behandlungszeit. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind ab dem Switch natürlich kleiner. In den ersten zwei Jahren sind die Patientinnen, die zu fünf Jahren Tamoxifen randomisiert wurden, wahrscheinlich zufälligerweise ein bisschen besser gefahren als diejenigen, die auf den Switch-Arm gekommen sind. Dadurch haben sich die Differenzen etwas verkleinert, sind aber immer noch signifikant. Die von Prof. Jakesz präsentierten Daten fördern unser Vertrauen in die endokrine Switch-Strategie.

Wie interpretieren Sie den zentralen Review der Hormonrezeptoren in der BIG 1-98-Studie?

B. Thürlimann: Der zentrale Review von ER, PgR und HER2 bei Patientinnen in der BIG 1-98-Studie war aus meiner Sicht eine wichtige Präsentation. In den untersuchten 4.399 Blocks zeigte sich, dass die ursprüngliche lokale Bestimmung gut gemacht wurde und dass die Resultate in der Subgruppenanalyse auch nach diesem Review valid sind. Diese Daten müssten daher eigentlich wissenschaftlich stärker gewichtet werden als die Daten der ATAC-Studie, die solch einen Prozess noch nicht durchgemacht haben.

Eine Schlussfolgerung bezüglich dem Progesteron-Rezeptor ist, dass er nicht bezüglich der Frage diskriminiert, ob die Patientin mit einem Aromatasehemmer behandelt werden soll oder mit Tamoxifen. Diese Resultate unterstützen die bis dahin verwendete Vorgehensweise vieler Ärzte, die PgR-Expression als Auswahlkriterium für Tamoxifen oder einen Aromatasehemmer zu verschreiben, nicht. Hier ist ein gewisses Umdenken nötig. Zweitens wurde gezeigt, dass die Prognose für Patientinnen, die HER2 überexprimieren, sowohl mit Tamoxifen als auch mit einem Aromatasehemmer ungünstiger ist. HER2 hat in dieser ersten weltweit so durchgeführten Analyse keinen prädiktiven Wert, ob man eher einen Aromatasehemmer oder Tamoxifen geben soll. Was man einschränkend sagen muss, ist, dass bei dieser Untersuchung von den 4.400 Patientinnen nur 6–7% HER2 überexprimiert haben.

In San Antonio wurde auch die Interimsanalyse der BCIRG 006-Studie präsentiert ...

B. Thürlimann: Die Daten der BCIRG 006-Studie fügen sich nahtlos in die übrigen adjuvanten Herceptin-Studien-daten. In dieser 3-armigen randomisierten Studie erhielten 3.222 Frauen mit HER2-positivem Mammakarzinom eine

adjuvante Standardtherapie mit 4 Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel (AC-T), das gleiche Regime plus Trastuzumab über ein Jahr (AC-TH) oder eine anthrazyklinfreie Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel/Cyclophosphamid und Trastuzumab (TCH) über ein Jahr. Nach medianer 23-monatiger Beobachtungszeit war die Ereignisrate in den experimentellen Armen signifikant niedriger als im Kontrollarm: AC-TH führte im Vergleich zu derselben Standardtherapie ohne Herceptin zu einer Reduktion des Ereignisrisikos um 51%. Das TCH-Regime war mit einer Risikoabsenkung um 39% etwas weniger effektiv, aber trotzdem signifikant besser als die TC-Chemotherapie ohne Antikörper im Kontrollarm. Das interessante an dieser Studie ist eben, dass es einen Chemoimmuntherapie-Arm ohne Anthrazykline gibt, als Versuch, die Kardiotoxizität der Behandlung zu mindern. Besonders interessant finde ich eine molekulare Substudie von BCIRG 006 mit dem Topoisomerase-II α -Gen (TOPO II) als molekularen Prädiktor für den Nutzen

einer anthrazyklinbasierten Chemotherapie. Die bei etwa 35% aller Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs nachweisbare Koamplifikation des TOPO-II-Gens im Tumor geht mit einem besonders starken Benefit anthrazyklinbasierter Trastuzumab-Kombinationen einher. Patientinnen ohne TOPO-II-Koamplifikation profitieren hingegen weniger von einer solchen Therapie. Sie sind daher vermutlich ideale Kandidatinnen für anthrazyklinfreie – und weniger kardiotoxische – Kombinationen. Die Klärung dieser Frage braucht noch weitere Untersuchungen.

Wie stehen Sie denn zur Dose-Dense-Chemotherapie?

B. Thürlimann: In unserem Zentrum wurde die Dose-Dense-Chemotherapie nie verwendet. Auch am St. Galler Konsensus Meeting wurde sie von einem Grossteil abgelehnt; sie wird mehrheitlich in New England in den USA verwendet. Unser Standardschema für Hochrisikofälle bleibt Canadian CEF. Bezüglich der Taxane warten wir auf die Resultate der wegweisenden BIG2-98-Studie.

Aus Finnland ist eine ziemlich kleine, aber provokante Studie gekommen ...

B. Thürlimann: FinHER zeigte im Rahmen einer „two-by-two-randomisation“, dass Brustkrebspatientinnen, die mit Docetaxel oder Vinorelbine gefolgt von FEC behandelt wurden, von einer nur neunwöchigen Trastuzumab-Gabe profitieren, ohne das Risiko kardialer Probleme zu erhöhen. Man kann sicher nicht schon die definitive Schlussfolgerung ziehen, dass es genügt, neun Wochen Herceptin statt ein oder zwei Jahre zu geben, aber die optimale Anwendung der Herceptin-Gabe, Beginn und Dauer sind noch völlig unklar.

Wir danken für das Gespräch!

Das Gespräch führte
Dr. med. Hannelore Nöbauer

Unser Interviewpartner:
Prof. Dr. med. Beat Thürlimann,
Senologie-Zentrum Ostschweiz SENZO,
Kantonsspital St. Gallen
frch010634

pharma-news

Femoston®: Weniger klimakterische Symptome – mehr Lebensqualität

Klimakterische Beschwerden lassen sich mit einer auf die individuellen Bedürfnisse der Frau massgeschneiderten Hormonersatztherapie deutlich vermindern. Einen besonderen Stellenwert haben dabei möglichst niedrig dosierte Präparate mit naturnahen Hormonvertretern. Solvay Pharma AG bietet Ihren Patientinnen mit der einmaligen kompletten Femoston HRT-Linie individuelle Therapieansätze für jede Frau.

Inzidenz von Brustspannen

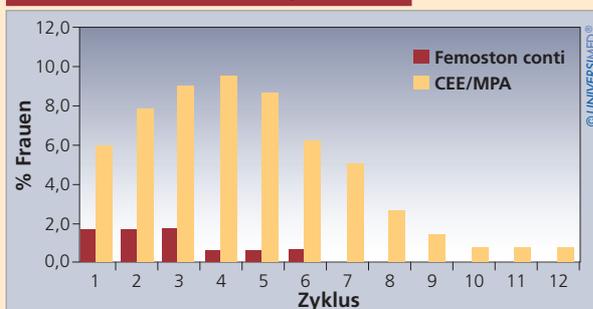


Abb: Inzidenz von Brustspannen (nach Kenemans P, van der Mooren MJ: „Incidence of breast tenderness during HRT depends on HRT compounds, regimens and dosage“, 2002) Femoston® conti: 1mg 17 β -Estradiol/5mg Dydrogesteron cc. CEE/MPA: 0,625 mg konjugiertes equines Estrogen/5mg Medroxyprogesteronazetat

Femoston® conti enthält mit 1 mg 17 β -Estradiol und 5 mg Dydrogesteron (Duphaston®) ein niedrig-dosiertes kontinuierlich kombiniertes Hormonpräparat für die postmenopausale Frau. Nach dem Motto: So viel wie nötig, mit so wenig wie möglich, ersetzt Femoston® conti, was die Natur der Frau nach der Menopause genommen hat, und führt dadurch zu mehr Wohlbefinden und Lebensfreude.

Die Abbildung vergleicht die Inzidenz von Brustspannen bei postmenopausalen Frauen, die während 12 Zyklen entweder Femoston® conti oder CEE/MPA einnahmen. Resultat: Mit Femoston® conti deutlich weniger Brustspannen bereits ab dem ersten Zyklus!

Testen Sie diese bewährte Low-dose-Kombination von 17 β -Estradiol und Dydrogesteron bei Ihren Patientinnen. Die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit werden auch Sie überzeugen.

Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Kompendium für Arzneimittel der Schweiz, oder kontaktieren Sie uns unter:

SOLVAY PHARMA AG
Ingrid Brand – Product Manager
Dr. Alexandra van der Haegen – Medical Adviser
3027 Bern, Untermattweg 8
Tel.: 031/996 96 00, Fax: 031/996 96 99
E-Mail: gyn@solvay.ch



G. Berclaz, Bern

Mamma-Ca-Rezidiv nach brusterhaltender Resektion Chirurgische Therapie Alternative zur Mastektomie?

Die Mehrheit der Mammakarzinom-Rezidive wird heute mittels Mastektomie behandelt, wobei eine sofortige Rekonstruktion mit autologem Gewebe möglich ist. Bei selektierten Patientinnen stellt aber auch eine erneute Exzision eine Alternative ohne Nachteile dar. Wurde zuvor nicht bestrahlt, sollte nach der erneuten Exzision unbedingt eine Bestrahlung erfolgen.

80% der frühen Mammakarzinome werden heute brusterhaltend operiert. Bei 5–15% der Patientinnen tritt trotz adjuvanter Therapie ein lokales Rezidiv auf. Da diese Therapieform in den letzten Jahren stark zugenommen hat und Rezidive zudem auch nach 10 Jahren auftreten können, werden wir in Zukunft zunehmend Rezidive behandeln müssen.

Diagnose

Nach der Strahlentherapie ist die Entdeckung von Rezidiven erschwert; nur 25–50% dieser Rezidive werden mittels Mammographie diagnostiziert.¹ Rezidive im Tumorbett werden eher klinisch entdeckt, im Rest der Brust hingegen ist die Mammographie überlegen.² Ein Teil der Rezidive wird ausschliesslich durch die Mammasonographie entdeckt. Neue klinische Untersuchungen haben für das MRI Sensitivitätswerte zwischen 93% und 100% sowie Spezifitätswerte zwischen 88% und 100%³ gezeigt. Die meisten Rezidive nach brusterhaltender Therapie finden sich im gleichen Quadrant wie der primäre Tumor und werden als „true“ Rezidive (TR) beschrieben. Die anderen Rezidive werden als neue primäre Karzinome beschrieben (NP). Zwischen 60% und 78% der Rezi-

Überlebensraten nach Mastektomie

Studie	Jahr	Patientinnen	Überlebensrate	
			Nach 5 J.	Nach 10 J.
Doyle et al ¹	2001	112	86%	69%
Haffty et al ¹²	1993	82	55%	
Orel et al ²	1993	72	88%	
Voogd et al ^{8, 9}	1999	266	61%	
	2005			39%
Kurtz et al ⁷	1989	159	69%	57%

Tab. 1: 5- und 10-Jahres-Überleben nach Mastektomie

dive werden als TR beschrieben.^{4,5,6} Nach 15 Jahren werden TR genauso häufig diagnostiziert wie Rezidive an anderen Stellen der Brust.⁵ Die Prognose der zwei Rezidiv-Typen ist unterschiedlich: In der Studie von Huang⁴ hatten Patientinnen mit NP eine bessere 10-Jahre-Überlebensrate von 77% im Vergleich zu 46% für Patientinnen mit TR (p=0,0002). Weiters zeigte die Studie von Komoike⁶ für Patientinnen mit TR ein kürzeres krankheitsfreies Intervall (46,6 Monate) als für Patientinnen mit NP (62,1 Monate).

Prognostische Faktoren

Die Faktoren, welche die Prognose der operierten Patientinnen beeinflussen, sind heute noch nicht klar etabliert. Einer der wichtigsten Faktoren scheint jedoch das Intervall bis zum lokalen Rezidiv zu sein. In einer multivariablen Analyse mit 112 Patientinnen stellte ein

kurzes Intervall bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs einen unabhängigen Faktor für eine schlechte Prognose dar: Patientinnen mit einem Rezidiv nach 2 Jahren hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89%, während Patientinnen eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 65% hatten, wenn das Rezidiv innerhalb der ersten 2 Jahre auftrat (p=0,03).¹

Weiters haben Rezidive, die erst nach 5 Jahren diagnostiziert werden, keinen grossen Einfluss auf die Überlebensrate.⁷ In einer Studie von Voogd⁸ wurden andere wichtige prognostische Faktoren beschrieben. Neben klassischen Faktoren wie befallene Lymphknoten und dem Tumor-Grading war die Lokalisation des Rezidivs im Tumorbett mit einer schlechteren Prognose verbunden. Eine Grösse des Rezidivs von mehr als 1cm ist auch mit mehr Fernmetastasen verbunden,⁹ was die Wichtigkeit einer guten Nachsorge unterstreicht. Ein isoliertes Rezidiv in der Haut¹⁰ oder ein Rezidiv mit einer inflammatorischen Komponente¹¹ sind mit einer schlechten Prognose verbunden.

Gewöhnliche Operation: die Mastektomie

Die Mehrheit der Rezidive wird heute mittels Mastektomie behandelt. Die meis-

ten Studien zeigen eine Operabilität zwischen 75% und 100%. 5%–10% weisen ausgedehnte lokoregionäre Rezidive auf, die eine Operation verunmöglichen. Bis zu 10% der Patientinnen weisen gleichzeitig Fernmetastasen auf, die Operation steht in diesen Fällen im Hintergrund. 5 Jahre nach einer Mastektomie beträgt die Überlebensrate zwischen 55% und 88% (Tab. 1).

Rekonstruktion

Rekonstruktionen mittels Expander sollten bei vorbestrahlten Patientinnen vermieden werden. Eine Studie von Forman hat Komplikationen bei 60% der Patientinnen gezeigt.¹³ Neben Kapselfibrosen und Infekten wurde die Schwierigkeit beschrieben, die Prothesen zu füllen. Rekonstruktionen mit autologem Gewebe zeigen bessere Ergebnisse. Neben Latissimus-Lappen-Plastiken zeigen freie TRAM-Lappen ausgezeichnete Resultate.¹⁴ Kürzlich wurde eine Studie über „skin-sparing“ Mastektomien und Lappen-Plastiken nach Bestrahlung veröffentlicht. Allerdings wurden in dieser Studie die besten Resultate mit TRAM-Techniken erreicht.¹⁵

Axilla

Axilläre Metastasen sind bei Rezidiven nicht selten. In einer Studie mit 93 Patientinnen wurde die Exploration der Axilla bei 31 Frauen durchgeführt. Bei 12

Krankheitsfreies Überleben

	Kein Rezidiv nach 5 Jahren
Tumorektomie allein	32%
Tumorektomie+RX	82%
Mastektomie allein	60%
Mastektomie+RX	52%

Tab. 2: Tumor- vs Mastektomie: Kontrollraten jener Patientinnen, die vor dem Auftreten eines Rezidivs keine Strahlentherapie erhalten hatten

von diesen 31 Frauen wurden axilläre Metastasen diagnostiziert.¹ Studien über den Einfluss einer zweiten Lymphadenektomie fehlen. Aus diesem Grund, und weil neue Lymphödeme erst nach einem zweiten axillären Eingriff beschrieben wurden,¹⁶ sollten Lymphadenektomien nur bei klinisch positiver Axilla durchgeführt werden. Eine erneute Sentinel-Lymphadenektomie kann nach einer ersten SLN oder einer Axilla durchgeführt werden. Eine Studie von Port hat aber bessere Resultate gezeigt, wenn weniger als 10 Lymphknoten im ersten Eingriff entfernt wurden.¹⁷

Erneute brusterhaltende Therapie

Patientinnen ohne vorhergehende Strahlentherapie

Die adjuvante Radiotherapie wird von einigen Patientinnen abgelehnt. Bei Patientinnen, die älter als 70 Jahren sind, wird auch die adjuvante Bestrahlung nach Lumpektomie gelegentlich durch Tamoxifen ersetzt.¹⁸ Die Frage, die sich stellt: Kann eine erneute brusterhaltende Therapie versucht werden, wenn bei

diesen Patientinnen ein Rezidiv auftaucht? Eine Studie von McCready¹⁹ analysierte die Behandlung von Rezidiven nach Tumorektomie ohne Bestrahlung. In einer Serie von 355 Patientinnen ohne Bestrahlung wurden 87 Rezidive nach 5,9 Jahren (median) diagnostiziert (24,5%). 8 Patientinnen wurden nur medikamentös behan-

delt. Die anderen Patientinnen wurden mit Tumorektomie und Bestrahlung (19), mit Tumorektomie (27), mit Mastektomie und Bestrahlung (5) oder mit Mastektomie (8) behandelt.

Die Ergebnisse: Die adjuvante Therapie zeigte in dieser Studie keinen Einfluss. Bei den Patientinnen, die eine Tumorektomie und eine Bestrahlung erhielten, betrug die Kontrollrate nach 5 Jahren 82%, bei Tumorektomie allein 32%. Für Patientinnen mit Mastektomie und Bestrahlung oder Mastektomie alleine wurden Raten von 52% und 60% erreicht (siehe Tab. 2). Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass die Tumorektomie in Kombination mit adjuvanter Bestrahlung eine gute Therapie für ein Rezidiv darstellt, das nach einer Tumorektomie allein auftritt – so die Resektionsränder frei sind.

Patientinnen mit vorangegangener Strahlentherapie

In einer Studie von Kurtz²⁰ wurden 52 Patientinnen mit Rezidiven von weniger als 2cm Grösse nach Tumorektomie und Bestrahlung erneut mit einer Tumorektomie behandelt. Nach einem Intervall von 6 Jahren (median) wurde ein zweites Rezidiv nur bei 12 Patientinnen diagnostiziert (23%). In dieser Studie war die Überlebensrate nach 10 Jahren für eine zweite Tumorektomie besser (64%) als für eine Mastektomie (54%), allerdings waren die Rezidive bei Mastektomien ausgedehnter. Für die Autoren ist eine erneute brusterhaltende Therapie bei kleinen Rezidiven eine gute Alternative zur Mastektomie.

In einer anderen Studie mit 266 Patientinnen wurde ein zweites Rezidiv in 6 von 16 (38%) Fällen nach erneuter Tumorektomie und in 51 von 208 (25%) nach einer Mastektomie ($p=0,27$) festgestellt.⁸ Auch in dieser Studie waren



Abb. 1: Bei selektierten Patientinnen sind erneute Exzisionen nach brusterhaltender Resektion möglich

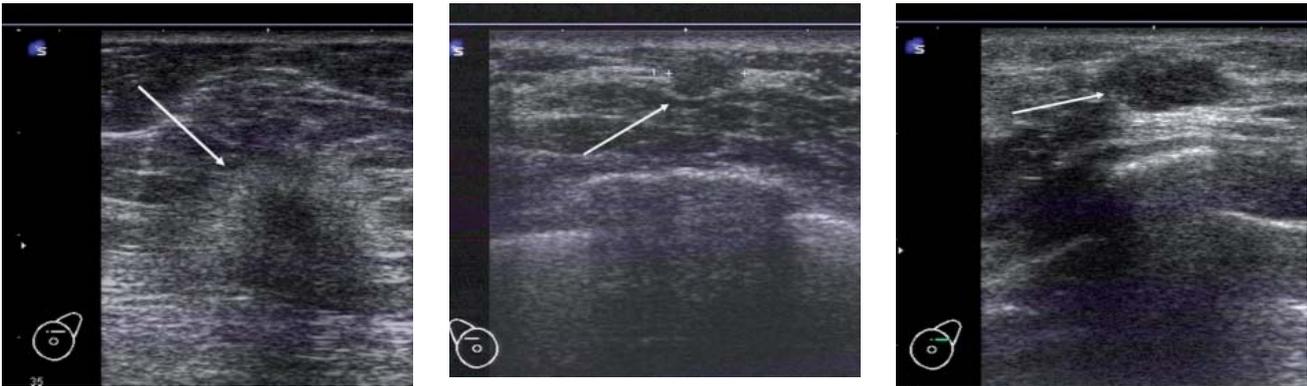


Abb. 2–4: Mammasonographie von Rezidiven nach Tumorektomie und Bestrahlung

Rezidive mit Mastektomie behandelt signifikant grösser.

In einer Studie von Salvadori²¹ wurden 191 Patientinnen mit Lokalrezidiv entweder mit einer Mastektomie (n=134) oder mit einer Exzision (n=57) behandelt. Aufgrund der Heterogenität der Rezidive war eine Randomisierung nicht möglich. Nach 5 Jahren war das Risiko, an Fernmetastasen zu erkranken, bei 47% nach einer Mastektomie und 20% nach einer Exzision; die Überlebensrate lag bei 70% resp. 85%. In dieser Studie wurde die Exzision von Rezidiven als gute Alternative zur Mastektomie bei selektierten Patientinnen dargestellt.

memo

Nach vorangegangener Bestrahlung sollten erneute Exzisionen bei kleinen Rezidiven und nur bei genügend grossen Mammæ stattfinden, damit ein gutes kosmetisches Resultat erreicht wird.²¹

Systemische Therapie

Eine systemische Review von 3 Studien mit einem randomisierten Vergleich zwischen einer systemischen und einer primären Therapie zeigte ungenügende Evidenz für eine medikamentöse Therapie; weitere Studien sind erforderlich.²²

Schlussfolgerung

Obwohl die Mastektomie bei Rezidiven nach brusterhaltender Therapie die Therapie der Wahl bleibt, sind erneute Brust-

erhaltende Eingriffe bei selektierten Patientinnen ohne Nachteile möglich. Ohne vorangegangene Bestrahlung sollte nach der erneuten Exzision eine Bestrahlung folgen. Nach vorangegangener Bestrahlung sollten erneute Exzisionen bei kleinen Rezidiven und nur bei genügend grossen Mammæ stattfinden, damit ein gutes kosmetisches Resultat erreicht wird.²¹ Diese Patientinnen sollten über das Risiko eines erneuten Rezidivs aufgeklärt werden.

Literatur:

- Doyle T et al: Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Sep 1; 51(1): 74–80
- Orel SG et al: Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993; 188: 189–94
- Mumtaz H et al: Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg* 1997 Aug; 84(8): 1147–51
- Huang E et al: Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favourable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002 Nov 15; 95(10): 2059–67
- Freedman GM et al: Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Apr 1; 61(5): 1328–36
- Komoike Y et al: Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. *Breast Cancer* 2005; 12(2): 104–11
- Kurtz JM et al: Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912–17
- Voogd AC et al: Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 1999 Jan 15; 85(2): 437–46
- Voogd AC et al: Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005 Nov; 41(17): 2637–44. *Epub* 2005 Aug 22
- Gage J et al: Skin recurrences after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 Feb; 16(2): 480–6
- Kurtz JM et al: Inoperable recurrence after breast-conserving surgical treatment and radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1991 May; 172(5): 357–61
- Haffty BG et al: Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Jul; 21(2): 293–8
- Forman DL et al: Breast reconstruction in previously irradiated patients using tissue expanders and implants: a potentially unfavorable result. *Ann Plast Surg* 1998 Apr; 40(4): 360–3; discussion 363–4
- Moran SL et al: Immediate free TRAM reconstruction in lumpectomy and radiation failure patients. *Plast Reconstr Surg* 2000 Dec; 106(7): 1527–31
- Disa JJ et al: Skin-sparing mastectomy and immediate autologous tissue reconstruction after whole-breast irradiation. *Plast Reconstr Surg* 2003 Jan; 111(1): 118–24
- Barr LC et al: Salvage mastectomy after failed breast-conserving therapy for carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1991 Mar; 73(2): 126–9
- Port ER et al: Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2002 Aug; 195(2): 167–72
- Hughes KS et al: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004 Sep 2; 351(10): 971–7
- McCready DR et al: Total mastectomy is not always mandatory for the treatment of recurrent breast cancer after lumpectomy alone. *Can J Surg* 1992 Oct; 35(5): 485–8
- Kurtz JM et al: Results of wide excision for mammary recurrence after breast-conserving therapy. *Cancer* 1988 May 15; 61(10): 1969–72
- Salvadori B et al: Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999 Jan; 86(1): 84–7
- Rauschecker H et al: Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002195

Autor:

PD Dr. med. Gilles Berclaz
Sonnenhof-Klinik Engeried
3012 Bern
frch010636

LoveCard: Senkung unerwünschter Schwangerschaften bei Jugendlichen

Junge Frauen bis 20 erhalten seit März 2006 bei vielen Frauenärzten die kostenlose „LoveCard“. Diese berechtigt die Inhaberin, ab dem Ausstellungsdatum während eines Jahres die meistverschriebene, moderne Pillengeneration mit Vergünstigung zu beziehen. Ziel ist die Senkung unerwünschter Schwangerschaften von Frauen unter 20.

Laut den neusten Zahlen des Bundesamts für Statistik betrafen 11% der Schwangerschaftsabbrüche im Jahr 2004 Frauen zwischen 15 und 19 Jahren.¹ Eine Erklärung dafür liefern die Ergebnisse einer unlängst durchgeführten Umfrage: Nach wie vor schützen sich nicht alle jungen Frauen beim „ersten Mal“ vor einer ungewollten Schwangerschaft.² Laut den Erfahrungen vieler Gynäkologinnen und Gynäkologen spielen beim Verhütungsschutz junger Frauen nebst mangelndem Wissen sowie Ängsten und Vorurteilen gegenüber dem Besuch beim Frauenarzt auch finan-



zielle Überlegungen eine wesentliche Rolle. Die „LoveCard“ – eine Initiative der Schering AG – und die damit verbundene Aufklärung sollen Jugendlichen mit knappem Budget eine moderne und sichere Verhütung ermöglichen und dazu beitragen, unerwünschte Schwangerschaften zu vermeiden.

Frau Dr. med. Francesca Navratil von der Praxis für Jugendgynäkologie sowie Leitende Ärztin für den Fachbereich Kinder- und Jugendgynäkologie am Kinderspital in Zürich meint dazu: „Die jungen Frauen werden von der „LoveCard“ begeistert sein. Es ist wichtig, dass wir ihnen den Zugang zu einer sicheren Verhütung erleichtern.“

Literatur:
¹ Statistik des Schwangerschaftsabbruchs. Resultate 2004 (2006). Bundesamt für Statistik (BFS)
² Die repräsentative Umfrage wurde 2005 vom Marktforschungsinstitut IHA-GfK AG, Hergiswil, im Auftrag der Schering (Schweiz) AG, Baar, durchgeführt

Quelle: Presseaussendung

pharma-news

Climavita® 1x täglich: Seit 2002 Therapiestandard von Permamed gegen Beschwerden im Klimakterium

Climavita® (40 mg Cimicifuga-Wurzelstock/Filmtablette, 1x täglich) ist eine preiswerte, hormonfreie Basistherapie gegen Beschwerden im Klimakterium.

Neue Untersuchungen haben gezeigt, dass Cimicifuga-Extrakte nicht an Estrogenrezeptoren binden¹ und keinen Einfluss auf estrogenabhängige Tumoren (Uterus-/Mammakarzinome) haben^{1, 2}: Climavita darf deshalb neu auch bei estrogenabhängigen Tumoren eingesetzt werden³.

Nutzen Sie für Ihre Patientinnen im Klimakterium die folgenden therapeutischen Optionen:

• Monotherapie mit Climavita®

Bei leichten bis mittelschweren klimakterischen Beschwerden empfiehlt es sich, Climavita (1x1) als Monotherapie zu verwenden.

• Kombinationstherapie mit Climavita®

Bei mittelschweren bis schweren klimakterischen Beschwerden kann Climavita® (1x1) bei starken physischen Symptomen mit einer Low-dose-HRT⁴ oder bei ausgeprägten psychischen Symptomen mit Solevita⁵/Solevita forte (Johanniskrautextrakt, 1x1) kombiniert werden.

NEU: Climavita® 90 Filmtabletten



(3-Monatspackung), kassenpflichtig
Handelsformen:

- Climavita® 30* und 90* Filmtabletten
- Solevita forte 30* und 90* Filmtabletten
- Solevita 30* und 100* Kapseln

* kassenpflichtig

Literatur:

¹ Lupu R et al: Black cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth. *Int J Oncol* 2003; 23: 1407–12

² Einbond L et al: Growth inhibitory activity of extracts and purified components of black cohosh on human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 221–31

³ Arzneimittelkompendium der Schweiz 2006

⁴ Boblitz N: Therapie klimakterischer Beschwerden mit Cimicifuga racemosa: Erkenntnisse zu Wirkung und Wirksamkeit. *J Menopause* 2002; 3: 20–5

⁵ Statistischer Bericht, Data on file, Permamed AG 1999

Weitere Informationen: Permamed AG

4106 Therwil

Tel.: 061/725 20 20, Fax: 061/725 20 40

E-Mail: p.huber@permamed.ch

www.permamed.ch



R. Stiller, Zürich

Reproduktionsmedizin in der Schweiz

Juristische Aspekte

Die artifiziellen reproduktionsmedizinischen Techniken (ART) sind im medizinischen Alltag ein Thema von zunehmendem Interesse und grossem Entwicklungspotenzial. Um über eine solche Therapie aufzuklären oder sie anwenden zu wollen, ist es unabdingbar, sich auch über die gesetzlichen Vorgaben im Klaren zu sein. Dieser Artikel beschreibt die historische Entwicklung und greift wichtige Aspekte grundlegender Gesetze auf.

Eine wichtige Etappe der Regelungen der Fortpflanzungsmedizin und Gentechnologie in der Schweiz stellte die Volksinitiative „Gegen Missbräuche der Fortpflanzungs- und Gentechnologie beim Menschen“, die so genannte „Beobachter“-Initiative, dar. Diese verlangte vom Bund klare gesetzliche Grenzen für das Experimentieren mit menschlichem Keim- und Erbgut sowie das Verbot von menschlichen Samenbanken, gewerblicher Leihmutterschaft und Aufzucht manipulierter Keime. 1988 beschloss der Bundesrat, dieser Initiative einen direkten Gegenvorschlag entgegenzustellen. Prinzipiell erklärte er sich mit den Grundanliegen der Initianten einverstanden, er wünschte aber, den zukünftigen Verfassungsartikel umfassender und präziser zu formulieren. In der Folge wurde 1991 die „Beobachter“-Initiative zurückgezogen. Der Gegenvorschlag (Bundesverfassungsartikel 24^{novies}, ab 2000 Bundesverfassungsartikel 119) wurde 1992 mit grosser Mehrheit durch Volk und Stände angenommen. In diesem Artikel¹ ist festgelegt, dass

- die Verfahren der medizinisch unterstützten Fortpflanzung nur angewendet werden dürfen, wenn die Sterilität mit keiner anderen Therapie behoben werden kann
- nur so viele menschliche Eizellen ausserhalb des Körpers der Frau zu Embryonen entwickelt werden, als ihr so-

fort eingepflanzt werden können

- alle Arten des Klonens und Eingriffe in das Erbgut menschlicher Keimzellen und Embryonen unzulässig sind
- die Embryonenspende, alle Arten von Leihmutterschaft und Handel mit Embryonen unzulässig sind
- das Erbgut einer Person nur untersucht, registriert oder offenbart werden darf, wenn die betroffene Person zustimmt oder das Gesetz es vorschreibt
- jede Person Zugang zu den Daten über ihre Abstammung hat

1994 wurde die restriktive Volksinitiative „für menschenwürdige Fortpflanzung (FMF)“ eingereicht, welche die ART und die Samenspende Dritter verbieten wollte. Diese wurde jedoch 2000 mit grosser Mehrheit vom Volk abgelehnt. 1996 leitete der Bundesrat dem Parlament den Entwurf für das Fortpflanzungsmedizinengesetz (FMedG) zu, welches als indirekter Gegenvorschlag zur Volksinitiative FMF gelten sollte. Dieses FMedG² in der Fassung vom 18.12.1998 trat 2001 in Kraft und ist heute noch gültig. Es legt fest, unter welchen Voraussetzungen die Verfahren der medizinisch unterstützten Fortpflanzung beim Menschen angewendet werden dürfen. Ein hervorzuhebender Punkt ist, dass nicht das Wohl des Paares mit Kinderwunsch, sondern das Kindeswohl im Vordergrund steht:

Art. 3¹: Fortpflanzungsverfahren dürfen

nur angewendet werden, wenn das Kindeswohl gewährleistet ist.

Art. 3^{2b}: Sie dürfen nur bei Paaren angewendet werden, die aufgrund ihres Alters und ihrer persönlichen Verhältnisse voraussichtlich bis zur Mündigkeit des Kindes für dessen Pflege und Erziehung sorgen können.

Wer ein Fortpflanzungsverfahren anwendet, Keimzellen oder imprägnierte Eizellen (d. h. die befruchteten Eizellen vor der Kernverschmelzung) zur Konservierung entgegennimmt oder gespendete Samenzellen vermittelt, ohne selber Fortpflanzungsverfahren anzuwenden, benötigt eine Bewilligung des Kantons (Art. 8¹). Für die Insemination mit Samenzellen des Partners ist jedoch keine Bewilligung erforderlich (Art. 8²). Angewendet werden dürfen diese Therapien bei Paaren, welche im Konkubinat leben, allerdings können gespendete Samenzellen nur bei verheirateten Paaren verwendet werden (Art. 3³). Nach dem Tod der Person, von der die Keimzellen oder imprägnierte Eizellen stammen, dürfen diese nicht weiter verwendet werden (Art. 3⁴).

Einfrieren von Embryonen

Prinzipiell ist es möglich, eine Kryokonservierung von Keimgut durchzuführen.

Hierbei muss eine schriftliche Einwilligung der Person vorliegen. Die Kryokonservierung von Keimzellen ist während fünf Jahren erlaubt. Sollte jedoch eine Unfruchtbarkeit oder Schädigung des Erbguts drohen, so kann eine längere Kryokonservierungsdauer vereinbart werden (Art. 1⁵). Imprägnierte Eizellen dürfen mit schriftlichem Einverständnis des Paares maximal fünf Jahre kryokonserviert werden (Art. 16²). Eine Kryokonservierung von Embryonen ist verboten (Art 17³).

Ebenfalls verboten ist im FMedG, mehr imprägnierte Eizellen zu Embryonen zu entwickeln, als innerhalb eines Zyklus für das Herbeiführen einer Schwangerschaft erforderlich sind. Maximal dürfen dies drei sein (Art. 17¹). Des Weiteren sind die Ei- und Embryonenspende, die Leihmutterchaft (Art. 4) sowie das Ablösen einer oder mehrerer Zellen von einem Embryo in vitro und deren Untersuchung (Art. 5³) nicht erlaubt.

Strafbestimmungen

Festgelegt sind im FMedG auch Strafbestimmungen. So wird unter anderem mit Gefängnis bestraft

Art. 29¹: wer ... einen Embryo in der Absicht erzeugt, ihn zu einem anderen Zweck als der Herbeiführung einer Schwangerschaft zu verwenden oder verwenden zu lassen,

Art. 36¹: wer einen Klon, eine Chimäre oder eine Hybride bildet.

Mit Gefängnis oder Busse wird bestraft

Art. 31¹: wer bei einer Leihmutter ein Fortpflanzungsverfahren anwendet,

Art. 33: wer bei einem Fortpflanzungsverfahren die Keimzellen nach dem Geschlecht oder aufgrund einer genetischen Untersuchung auswählt, ohne dass damit die Übertragung einer schweren, unheilbaren Krankheit auf die Nachfahren verhindert werden soll.

Samenspende

Das FMedG regelt ebenfalls die Samenspende. So darf der Spender seine Samenzellen nur einer Stelle zur Verfügung stellen (Art. 19²), und die Samenzellen eines Spenders dürfen nur für die

Erzeugung von höchstens acht Kindern verwendet werden (Art. 22²). Das Kind, welches durch eine Samenspende gezeugt worden ist, kann das Kindesverhältnis zum Ehemann der Mutter nicht anfechten (Art. 23¹), ebenso ist die Vaterschaftsklage gegen den Samenspender ausgeschlossen (Art. 23²).

Wer gespendete Samenzellen entgegennimmt oder verwendet, muss die Spende auf zuverlässige Weise dokumentieren (Art. 24¹) und Daten zur Person festhalten (Art. 24²). Diese Daten müssen unverzüglich nach der Geburt des Kindes dem Eidgenössischen Amt für Zivilstandswesen übermittelt werden (Art. 25¹). Mit dem vollendeten 18. Lebensjahr kann das Kind Auskunft über die äussere Erscheinung und die Personalien des Spenders verlangen (Art. 27¹).



©BilderBox.com

Stammzellforschung

Ein weiterer Teil der umfassenden gesetzlichen Regelung der Forschung am Menschen auf Bundesebene stellt das Stammzellforschungsgesetz³ dar, welches am 1. März 2005 in Kraft getreten ist. Es legt fest, unter welchen Voraussetzungen menschliche embryonale Stammzellen aus überzähligen Embryonen gewonnen und zu Forschungszwecken verwendet werden dürfen (Art. 1¹). Es gilt nicht für die Verwendung embryonaler Stammzellen zu Transplantationszwecken im Rahmen klinischer Versuche (Art. 1²). Verbotene Handlungen sind dabei, einen Embryo zu Forschungszwecken zu erzeugen, verändernd in das Erbgut einer Keimbahnzelle einzugreifen, einen Klon zu bilden (Art. 3¹), überzählige Embryonen zu einem ande-

ren Zweck als der Gewinnung embryonaler Stammzellen zu verwenden sowie einen zur Stammzellengewinnung verwendeten überzähligen Embryo auf eine Frau zu übertragen (Art. 3²).

Die am Forschungsprojekt beteiligten Personen dürfen dabei weder am Fortpflanzungsverfahren des betreffenden Paares mitwirken, noch gegenüber den daran beteiligten Personen weisungsbefugt sein (Art. 6). Für die Durchführung von Forschungsprojekten embryonaler Stammzellen aus überzähligen Embryonen wird eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit benötigt (Art. 7). Nach Gewinnung der embryonalen Stammzellen ist der Inhaber der Bewilligung verpflichtet, den Embryo sofort zu vernichten und über die Stammzellengewinnung dem Bundesamt Bericht zu erstatten (Art. 9). Generell darf ein Forschungsprojekt mit embryonalen Stammzellen nur dann durchgeführt werden, wenn mit dem Projekt wesentliche Erkenntnisse erlangt werden im Hinblick auf die Feststellung, Behandlung oder Verhinderung schwerer Krankheiten des Menschen, oder über die Entwicklungsbiologie des Menschen (Art. 12).

Präimplantationsdiagnostik

Ein wichtiger und immer wieder stark diskutierter Punkt ist die Präimplantationsdiagnostik (PID). Bisher ist sie in der Schweiz nicht erlaubt. Jedoch hat mittlerweile sowohl der Nationalrat als auch der Ständerat die Motion für die Aufhebung des Verbotes der PID mit grosser Mehrheit angenommen. Somit ist zu erwarten, dass in ein paar Jahren die gesetzliche Grundlage zur Durchführung dieser Untersuchungstechnik in der Schweiz vorliegen wird.

Literatur:

¹ Bundesverfassungsartikel 119

² Fortpflanzungsmedizinengesetz (FMedG) in der aktuellen Fassung (18. Dezember 1998)

³ Bundesgesetz über die Forschung an embryonalen Stammzellen

Autorin:

OA Dr. med. R. Stiller

Klinik für Endokrinologie, Frauenheilkunde

Universitätsspital Zürich

frch010640

pharma-news

Die Wirkung ist dosisabhängig

Mit dem neu entwickelten Cimicifuga-Extrakt (Ze 450/Cimifemin uno) konnte erstmals eine dosisabhängige Wirkung bei menopausalen Beschwerden belegt werden. Diese Überlegenheit wurde in einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten klinischen Studie gezeigt.

Menopausale Beschwerden schränken die Lebensqualität der betroffenen Frauen oftmals erheblich ein. Als Therapieoption steht eine Hormonbehandlung zur Verfügung, die bei manchen Frauen aus medizinischen Gründen jedoch kontraindiziert ist. Neben der Behandlung mit Hormonen werden auch pflanzliche Zubereitungen eingesetzt, hierunter Zubereitungen aus dem Wurzelstock von Cimicifuga racemosa L., die keine pflanzlichen Estrogene enthalten.

Die Ergebnisse klinischer Prüfungen zur Wirksamkeit von Cimicifuga-Extrakten sind nicht einheitlich, was unter anderem an Unterschieden in der Zusammensetzung der benutzten Extrakte liegen kann.

Für den neu entwickelten Extrakt Ze 450, der mittels eines speziellen Verfahrens gewonnen wird, wurde deshalb die Wirksamkeit in einer klinischen Studie geprüft. Bei diesem speziellen Verfahren können Verluste beim Transfer der Inhaltsstoffe aus der Pflanze in den Extrakt vermieden werden.

Die primäre Zielvariable war die Verbesserung des Kupperman-Index (KI). Die Verbesserung der Lebensqualität wurde mittels einer Visual Analog Scale (VAS) erfasst. Als Prüfmedikation wurden einmal täglich eine oder zwei Tabletten Verum bzw. Placebo eingenommen. Jede Verum-Tablette enthielt 6,5mg Extrakt (40mg Droge). Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen.

Die Veränderung der klimakterischen Symptome war in beiden Verumgruppen der Placebogruppe eindeutig überlegen. Der KI war für beide Verumgruppen (n=53 bzw. 51) der Veränderung in der Placebogruppe (n=49) signifikant überlegen (<0,0001 für 13mg; p<0,004 für 6,5mg). Die Veränderung im KI war in der Gruppe, die 13 mg erhielt (2 Tabletten) der Veränderung in der Gruppe mit 6,5mg (1 Tablette) ebenfalls signifikant überlegen (p<0,0075). Die Eigenbewertung mittels VAS sowie die Responderrate entsprachen dem Ergebnis der primären Zielvariablen.

Durch eine Therapie mit dem Cimicifuga-Extrakt Ze 450 können die menopausalen Beschwerden erfolgreich behandelt werden. Die Wirkung dieser Therapie konnte durch die beschriebene klinische Studie bestätigt werden.¹

Literatur:

¹ Brattström A: Dosisabhängige Überlegenheit eines neu entwickelten Cimicifuga-Extraktes (Ze 450). Eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte klinische Studie bei menopausalen Beschwerden. Tagung Phytopharmaka und Phytotherapie; Berlin; 6.–8. Oktober 2005

Weitere Informationen:

Max Zeller Söhne AG

Pflanzliche Heilmittel

9850 Romanshorn 1

www.zellerag.ch

Dosisabhängige Verbesserung

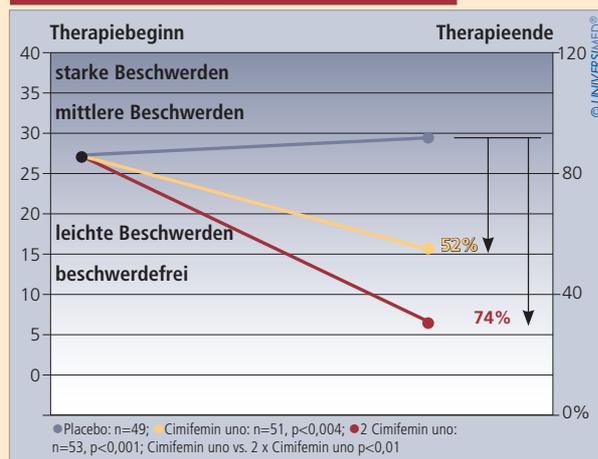


Abb.: Dosisabhängige Verbesserung des Kupperman-Index

termin

Medizinische Probleme in der Schwangerschaft Kernfortbildung

09. 09. 2006

Akademienpunkte: 8 Credits Kernfortbildung

Ort: Effinger-Zentrum, Effingerstrasse 45, 3008 Bern

Veranstalterinfo: Dr. med. Peter Dürig

Tel.: 031/380 88 00

E-Mail: info@effinger-zentrum.ch

www.effinger-zentrum.ch

16th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

03. 09. 2006–07. 09. 2006, London

Akademienpunkte: 40 Credits Kernfortbildung

Veranstalterinfo: ISUOG, Unit 4 Blythe Mews

Blythe Road, London W14 OHW, UK

Tel.: +44/0/20 7471 9955, Fax: +44/0/20 7471 9959

E-Mail: congress@isuog.org

www.isuog.org

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)