JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Medizin für die Frau

Journal für Menopause 2007; 14 (1) (Ausgabe für Schweiz), 18-34

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Indexed in EMBASE/
Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

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

Progesteron

Neues zu Brustkrebsrisiken und Funktionsweise

Jedes Jahr am ersten Donnerstag im Dezember veranstalten die Universitätsspitäler Genf und Lausanne abwechselnd das sogenannte „Fest des Progesterons". Zahlreiche Fachärzte trafen sich 2006 in Lausanne, wo neben der Grundlagenforschung neue Follow-up-Resultate der epidemiologischen Studie E3N zum Einfluss verschiedener HRT auf das Brustkrebsrisiko im Zentrum des Interesses standen.

Die meisten epidemiologischen Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen HRT und einem erhöhten Brustkrebsrisiko (siehe Kasten). Die Studie E3N (Etude Epidémiologique de femmes de la Mutuelle Générale de L'Education Nationale – MGEN, es handelt sich um eine Krankenversicherung für Lehrpersonal) ist eine prospektive französische Studie zur Untersuchung der Krebsrisikofaktoren bei 98.997 Frauen der Geburtsjahrgänge 1925 bis 1950. Von 1990 bis 1997 machten die Teilenehmerinnen ungefähr in Zweijahres-Abständen sehr detaillierte Angaben zur lebenslangen Verwendung von Hormonen und HRT, zu Lebens- und Essgewohnheiten und zu Beginn und Status der Menopause. Gleichzeitig wurde das Auftreten von Krebserkrankungen aufgezeichnet, dies zum Teil durch Rückgriff auf Daten der behandelnden Ärzte oder anhand der Daten in der Datenbank der MGEN. Seit 1997 gab es drei Nachfolgebefragungen (jeweils Mitte der Jahre 2000, 2002 und 2005). Leiterin der E3N-Studie ist Prof. Françoise Clavel-Chapelon. Sie stellte in Lausanne die Ergebnisse der im Jahr 2005 publizierten Studie sowie neueste Daten aus dem verlängerten Nachverfolgungszeitraum vor.

Die Studie E3N zeigte bei 55.000 Frauen, bei denen die Behandlung mit HRT bis ins Jahr 1997 aufgezeichnet wurde ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, das aber nur im Fall von HRT durch Kombination von Östrogenen (oral oder transdermal aufgenommen) mit synthetischen Progestinen feststellbar war. Die Studie zeigte dagegen kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei der Kombination von Östrogenen mit mikronisiertem Progesteron. Die mediane Nachuntersuchungszeit betrug 6 Jahre; in dieser Zeit wurden 948 invasive Brustkrebserkrankungen diagnostiziert. Die meisten Teilnehmerinnen wendeten transdermales Östrogen in Form eines Gels oder Pflasters an.

Relatives Brustkrebsrisiko

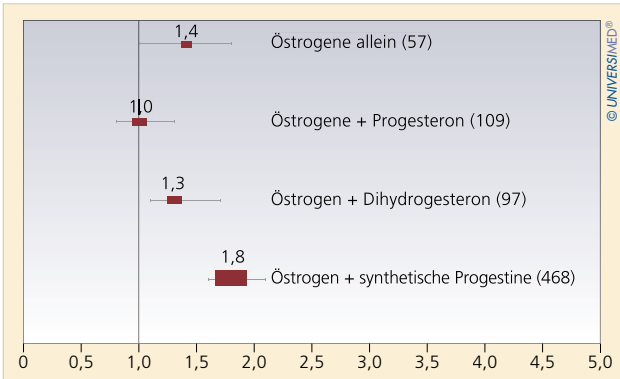

Abb.: Brustkrebsrisiko unter kombinierter HRT

Aktualisierte Daten erhärten erste Schlussfolgerungen

Seit Erhebung dieser Daten wurden zwei Zusatzfragebögen an die bei E3N teilnehmenden Frauen versendet und die Daten von 10.000 neuen postmenopausalen Patientinnen gingen in die Studie ein. Die mediane Nachuntersuchungszeit beträgt nun 7,7 Jahre, die Anzahl der in der Studienkohorte insgesamt aufgetretenen Fälle von invasivem Brustkrebs verdoppelte sich auf 1.896, dies bei einer mittleren Dauer der HRT von 5,5 Jahren. Die Schlussfolgerungen blieben gegenüber der ersten Veröffentlichung von November 2005 unverändert, ausser für den Studienarm Östrogenmonotherapie ohne Zusatzgabe von Progesteron. Hier bestätigte sich der zuvor moderate Brustkrebsrisikoverdacht; die Ergebnisse wurden signifikant. Verglichen mit Frauen, die niemals eine Östrogenersatztherapie machten, führte auch die Einnahme von Östrogen alleine zu einem signifikant 1,4-fach erhöhten Risiko einer Brustkrebserkrankung (Konfidenzintervall 95% (KI) 1,0–1,8).[7] Die neuen Daten ermöglichten eine Untersuchung der verschiedenen Kombinationen von Östrogen und Gestagenen. Norethisteronacetat, Cyproteronacetat und Medroxyprogesteronacetat waren die in Kombination

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

mit oralen Östrogenen meist benutzten synthetischen Progestine. Mikronisiertes Progesteron, Nomegestrolacetat, Retroprogesteron, Promegeston, Chlormadinonacetat und Medrogeston wurden hauptsächlich in Kombination mit transdermalem Östrogen verwendet.

Klarer Vorteil von mikronisiertem Progesteron bestätigt

Alle kombinierten HRT waren mit signifikant erhöhten Brustkrebsrisiken verbunden, ausser diejenigen welche mit mikronisiertem Progesteron kombiniert wurden (Abb.). Besonders das Brustkrebsrisiko bei Frauen unter Östrogentherapie schwankte deutlich in Abhängigkeit vom kombinierten Progestagen: Die Kombination von Östrogen mit oralem Progesteron zeigte keine signifikante Erhöhung des relativen Risikos für eine Brustkrebserkrankung (relatives Risiko RR 1,0; 95% KI 0,8–1,3).[4] Die gleichzeitige Einnahme von Östrogen und Dihydrogesteron zeigte ein signifikant um das 1,3-Fache erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (95% KI 1,1–1,7).[4] Östrogen in Kombination mit verschiedenen synthetischen Progestinen zeigte ein signifikant um den Faktor 1,8 erhöhtes Brustkrebsrisiko (95% KI 1,6–2,1).[4] Die verschiedenen verwendeten synthetischen Progestine unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die relativen Risiken unterschieden sich ebenfalls weder signifikant bei unterschiedlicher Gabe des Östrogenpräparates (oral oder transdermal) noch bei anderen Charakteristiken der teilnehmenden Frauen. Die Risiken bei Verwendung von transdermalen Östrogentherapien waren in der Studie E3N bei Frauen mit unterschiedlichem Body-Mass-Index (BMI) vergleichbar, nur bei sehr schlanken bis untergewichtigen Frauen ergaben sich Hinweise auf ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko bei einer HRT mit oralen Östrogengaben.

Zusammenfassung

Die ursprüngliche Studie E3N zeigte bei kurzzeitiger Verwendung (auch unter 2 Jahren Dauer) einer HRT ein leicht er-

Das optimale Progesteron?

Endogenes Progesteron unterliegt bei oraler Verabreichung einem raschen Abbauprozess in Leber und Darm und die Bioverfügbarkeit ist somit gering. Synthetisches Progestin zur oralen Einnahme (z.B. MPA und Norgestrel) ist besser bioverfügbar, zeigt aber bei einer kombinierten HRT aktuell ein erhöhtes Brustkrebs- und kardiovaskuläres Risiko.
Mikronisiertes Progesteron besteht aus kleinsten Kristallen eines modifizierten Pflanzenwirkstoffs, der das endogene Molekül ersetzt. Hier ist die Verfügbarkeit erhöht und die Aufnahme im Verdauungsapparat besser.
Mikronisiertes Progesteron zeigt in einer mit Östrogen kombinierten HRT kein erhöhtes Risiko für Mammakarzinome. (E3N-Studie)

Hormonersatztherapie und Brustkrebs – grosse epidemiologische Studien

Eine Metaanalyse aus Oxford aus dem Jahr 1997 untersuchte vor allem die alleinige Östrogengabe[1] bei menopausalen Frauen und deren Einfluss auf Brustkrebs. Die Ergebnisse zeigten ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, welches mit steigender Dauer der Ersatztherapie zunahm, das jedoch bei Verwendung von 1–4 Jahren mit dem relativen Risiko bei Frauen vergleichbar war, welche keine HRT machten. Das erhöhte Risiko reduzierte sich nach Beendigung der Östrogengaben und war fünf Jahre nach der letzten Therapie kaum mehr feststellbar.
Ergebnisse der amerikanischen WHI-Studie, wie sie im Juli 2002 erstmals publiziert wurden, verursachten später grosse Besorgnis. Die Studie untersuchte orales konjugiertes equines Östrogen (CEE) plus Medroxyprogesteron (MPA) und musste aufgrund der rasch erkennbaren erhöhten Risiken im Behandlungsarm CEE plus MPA bei Frauen mit intaktem Uterus vorzeitig beendet werden (Mammakarzinome HR: 1,26; 95% KI 1–1,59 und kardiovaskuläre Ereignisse HR für KHK: 1,29; 95% KI 1,2–1,85; Thromboembolie: HR: 2,13; 95% KI 1,39–3,25).[2, 3] Die WHI-Teilstudie[4] mit der Östrogen-Monotherapie (bei hysterektomierten Frauen) wurde im März 2004 wegen erhöhter Zahl an Hirninsulten (HR: 1,39; 95% KI 1,1–1,77) ebenfalls abgebrochen, obwohl das Brustkrebsrisiko hier leicht (nicht signifikant) abnahm. Eine Hormonsubstitution wurde nach dieser Studie nur für Frauen mit sehr schweren klimakterischen Störungen empfohlen. Eine 2005 publizierte Metaanalyse[5] aller bis 2003 publizierten HRT-Studien bestätigte die Ergebnisse der WHI für beide Therapiegruppen.
Die Million-Women-Studie (MWS) aus England ergab später Hinweise darauf, dass die Ergebnisse der WHI-Studie auch auf andere Östrogene in Kombination mit Progesteronpräparaten, auf andere Applikationswege und Therapieschemata zutreffen.[5] Die MWS zeigte jedoch auch, dass CEE alleine im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bedingt. Allgemein stellten die Autoren der MWS in England fest, dass das invasive Brustkrebsrisiko von der Dauer der HT abhängt und auf diesen Zeitraum beschränkt ist – Daten, die in der neueren E3N-Studie nicht bestätigt werden konnten.
Die prospektive E3N-Studie vergleicht erstmals verschiedene Gestagenpräparate für die gleichzeitige Therapie mit Östrogenen. Sie bezieht insbesondere mikronisiertes Progesteron mit ein. Die Studie E3N erhebt zudem erstmals Daten zum kurzzeitigen Einsatz von HRT in verschiedenen Kombinationen.

höhtes Brustkrebsrisiko, das sich allerdings bei länger andauernder Hormonersatztherapie nicht evident vergrösserte. Dieses allgemein erhöhte Risiko gilt unabhängig von der Anwendungsart der Östrogene und für verschiedene kombinierte Progestine. Insbesondere Kombinationstherapien von Östrogenen mit synthetischen Progestinen steigern das Risiko signifikant. Die Kombination von Östrogenen mit mikronisiertem Progesteron scheint anhand der Ergebnisse der Studie E3N und der Nachfolgeuntersuchungen hingegen ein besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu anderen HRT, unabhängig von der Dauer einer derartigen Therapie (weniger als 2 bis zu mehr als 6 Jahre), aufzuweisen. Weitere und fortlaufend aktualisierte Informationen zur Studie E3N in französischer Sprache erhält man im Internet auf der Seite www.E3N.net.

Neueste Ergebnisse aus der Grundlagenforschung

Auf dem „Fest des Progesterons" von Anfang Dezember 2006 in Lausanne erhielt das sehr zahlreich erschienene Fachpublikum neben den eingangs beschriebenen neuen Studiendaten zu E3N auch Einblicke in neueste Ergebnisse aus der molekularbiologischen und klinischen Forschung. Einige subjektiv interessante Aspekte sind im Folgenden näher erläutert. Neben den unten näher ausgeführten Vorträgen sprach Prof. Philippe Bouchard an der Veranstaltung über selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRM), die zur Therapie der Endometriose eingesetzt werden können und über die selektive Wirkung dieser Rezeptormodulatoren in verschiedenen Geweben. Prof. Claire Bourgain aus Belgien und Dr. Timothée Fraisse aus Genf stellten neue Aspekte der oft paradoxen Effekte von oralen Progesteronen in der klinischen Anwendung vor.

Neurologische Aspekte des Progesterons

Prof. Emile-Etienne Baulieu aus dem INSERM, dem nationalen französischen Forschungsinstitut für Medizin und Gesundheit, berichtete über die Charakteristiken von Progesteron als Neurohormon. Neben den bekannten Effekten von Progesteron auf Sexus und Alterungsprozesse wirkt „Neuro-Progesteron" in den Nervenzellen und wird dort teilweise aus lokalem Cholesterin unter Mitwirkung von Cytochrom P im Inneren von Mitochondrien neu synthetisiert. Die Synthese von Pregnanolon, Progesteron und deren reduzierter Metaboliten wurde in zentralen und peripheren Nervenzellen nachgewiesen. Die Regulation dieser Synthese ist zum Teil von anderen Faktoren abhängig als diejenige der Progesteronsynthese in den Gonaden. Spezifische Neurotransmitter und Neuropetide haben gemäss Untersuchungen der Vorgänge an amphibischen Tiermodellen einen regulierenden Einfluss auf die bildenden Enzyme. Die De-novo-Synthese von Neuroprogesteron wird in weiblichen Ratten nach Ovarialentfernung von Östradiol aus dem Hypothalamus und in Astrozyten im Kortex induziert. Die spezifischen Funktionen dieser lokal in Nervengeweben synthetisierten Progesterone sind im Detail noch unverstanden, ein Einfluss auf Gedächtnisfunktionen und auf die Regeneration verletzter Nervenzellen ist aber aus Tierversuchen zu vermuten.

Molekulare Details von Blutungen bei intrauteriner Kontrazeption

Prof. Michelle Nisolle untersucht mit ihrer Arbeitsgruppe im Labor für Tumor- und Entwicklungsbiologie an der Universität von Liège in Belgien den Mechanismus der Auslösung von Blutungen, wie sie bei der intrauterinen Kontrazeption mit Levonorgestrel (IUD-LNG) entstehen. Sie konnte feststellen, dass sich der Spiegel der intrauterinen Metalloproteinasen (MMP), welche durch Progesteron reguliert werden, nach Einsatz des Levonorgestrel verändert, sodass er der Situation während der Menstruation entspricht.[8]

Molekularbiologische Erkenntnisse im Kampf gegen Gebärmutterhalskrebs

Prof. Jan Brosens vom Imperial College in London führte das Publikum tief in die Details neuer molekularbiologischer Erkenntnisse rund um die Funktionsweise von Progesteron. Seine „uterine biology group" erforscht Regulationsmechanismen, in welchen Progesteron die Mechanismen genetischer Netzwerke steuert, die der endometrialen Dezidualisation zugrunde liegen. Die Dezidualisation kann vaginale Blutungen während der Schwangerschaft verursachen und in der Kolposkopie sogar ein Karzinom vortäuschen; sie führt zudem ausserhalb von Schwangerschaften zu menstruellen Störungen und unter Umständen zu Unfruchtbarkeit und Fehlgeburten.
Die Gruppe um Prof. Jan Brosens arbeitet mit Zellkulturen aus menschlichen endometrialen Stromazellen, welche mit Progesteron induziert werden. Ziel ist das Finden neuer diagnostischer und therapeutischer Zielstrukturen im Kampf gegen Unfruchtbarkeit und Gebärmutterhalskrebs. Erste Erfolge erzielte das Team, indem es den Einfluss des cAMP-Signaltransduktionsregelkreises und verschiedener Bindungsproteine auf diverse Transkriptionsregulatoren verschiedener Progesteronrezeptoren zeigen konnte. Brosens Gruppe erarbeitete ein elegantes Modell, das die Reprogrammierung von Zellfunktionen im Endometrium als Reaktion auf Progesteron erklärt.

Literatur:

[1] *Fournier A, Clavel-Chapelon F, Berrimo F: Breast Cancer Risk in relation to different types of hormone replacement therapy: update of the results. 2006 Congress of Epidemiology Abstracts S161; 643-S*

[2] *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047–59*

[3] *Fletcher SW, Colditz GA et al (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators): Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled Trial. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321–333*

[4] *Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289: 3243–53*

[5] *The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701–1712*

[6] *Shah NR et al: Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Menopause 2005; 12: 668–678*

[7] *Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419–27*

[8] *Labied S, Nisolle M, Ravet S, Munaut C, Foidart JM, Frankenne F: Expression des MMPs après un mois d'insertion d'un système intra-utérin à libération de levonorgestrel. Abstract 2006*

■

Bericht: Dr. Sabine Rosta

Quelle: Fete de la Progesterone 2006, Lausanne

fch070118

1. Anti-Aging- und 16. Menopausekongress

Vom 18. bis 21. Oktober vergangenen Jahres trafen sich zahlreiche internationale Experten in der Wiener Hofburg, um über die Themen Anti-Aging und Menopause zu diskutieren. Es ist in diesem Rahmen unmöglich eine auch nur annähernd komplette Darstellung der behandelten Themen wiederzugeben. Der folgende Beitrag stellt deshalb nur eine kurze Zusammenschau der wichtigsten Aspekte dar, die auf dem Kongress behandelt wurden.

Hormonersatztherapie – zu früh zum alten Eisen

Die Hormonersatztherapie könnte in nächster Zeit wieder eine tragende Rolle in der Menopause spielen, darüber waren sich zahlreiche Experten wie etwa Prim. Dr. Ewald Boschitsch, Gynäkologe und Ärztlicher Leiter des Wiener Ambulatorium KLIMAX einig. Schlüsse, die aus der Women's-Health-Initiative (WHI)-Studie gezogen wurden, dürften näher betrachtet den Empfehlungen der EMEA nicht standhalten. Diese hatte nach der Veröffentlichung der Studie in der Folge im Jahr 2003 der Hormonersatztherapie ein negatives Nutzen-Risiko-Profil bescheinigt und die Empfehlung für deren Einsatz zurückgezogen. Die bekannten Gründe: erhöhtes Brustkrebsrisiko und vermehrte kardiovaskuläre Risiken. Da die Studie jedoch vorwiegend eine spezielle Gruppe, nämlich ältere Patientinnen mit jahrelanger HRT, umfasste, können ihre Ergebnisse nicht 1:1 auf jene Frauen umgelegt werden, die in der Praxis hauptsächlich mit einer HRT behandelt werden.

Die HRT ist laut Boschitsch nach wie vor eindeutig die Therapie der Wahl, um Osteoporose, aber natürlich auch negative hormonelle Auswirkungen in der Menopause zu verhindern bzw. zu minimieren. Entscheidend ist dabei, dass die Gabe bei relativ jüngeren Frauen (im Zeitraum der Peri-Menopause bzw. der frühen Postmenopause) und nur über wenige Jahre erfolgen sollte. Eine individuelle Abstimmung mit dem behandelnden Arzt ist ebenso erforderlich. Ob und wann die EMEA ihre Entscheidung revidieren wird, ist noch offen.

Zahlreiche in- und ausländische Experten trafen sich in der Hofburg zum Meinungsaustausch

Anti-Aging-Massnahme Kinderkriegen

Ein erfolgreiches und dabei zudem auch Freude bereitendes Mittel für gutes Anti-Aging dürften Kinder in einem späten Lebensalter sein (40+). Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl berichtete in seinem Vortrag, dass in der Gruppe von Frauen, die hundert oder mehr Jahre alt werden, sich vermehrt Frauen finden, die Kinder nach dem 40. Lebensjahr zur Welt gebracht haben. Spontanschwangerschaften ab 40 dürften somit ein wichtiger Faktor sein, um länger am Leben zu bleiben. Es gibt zwar einige Hypothesen dazu, weshalb dies so ist – sie reichen vom hormonellen Einfluss bis hin zu einer erhöhten körperlichen Aktivität, die ein kleines Kind mit sich bringt – der exakte Grund für die positive Wirkung auf das Älter-

werden konnte jedoch noch nicht entschlüsselt werden. Ob sich dieser Trend auch bei künstlichen Schwangerschaften zeigen wird, ist naturgemäss noch offen.

Fit im Alter

Auch das Ausüben von Sport bringt nicht nur momentane Freude, sondern ist ein wesentlicher Faktor für gesundes Älterwerden. Laut Univ.-Prof. Dr. Paul Haber lassen sich dabei 3 Biomarker-Kategorien bilden, die sich hierarchisch beeinflussen. Wesentlichster Faktor ist die körperliche Aktivität, der die beiden anderen Kategorien beeinflusst. In der 2. Kategorie finden sich die VO2max, also jene Kennzahl, die für die Ausdauer steht, sowie die Muskelmasse. Die 3. Kategorie umfasst BMI, Knochendichte, Insulinsensitivität, LDL/HDL-Verhältnis sowie den Blutdruck. Diese Kategorie wird durch die beiden ersten je nach Verhalten günstig oder eben auch negativ beeinflusst. Ausdauersport, aber auch asiatische Sportarten haben dabei einen entscheidenden Vorteil, da diese am besten als Anti-Aging-Massnahme wirken. Umgekehrt bewirkt eine Veränderung einer der Biomarker der 3. Kategorie keine Verbesserung in einer der beiden übergeordneten Kategorien – weder durch Medikamente noch auf dem Weg der Ernährung.

In einem anderen Vortrag zeigte sich, welche Leistungsfähigkeit selbst für sehr alte Menschen noch möglich ist: an Beispielen von über 90-Jährigen, die einen Marathon laufen können. So liegt die schnellste Zeit, in der ein 50-Jähriger einen 100m-Lauf schafft, mit etwa 12s nicht sehr weit über der aktuellen Weltrekordzeit; und selbst 70-Jährige können die 100m noch in rund 18s laufen. Sicher sind dies ebenso Ausnahmeathleten wie der Weltmeister, doch zeigt sich so eindrucksvoll was überhaupt möglich ist.

NADH – Anti-Aging-Substanz

Die Wundersubstanz schlechthin für ein wirkliches Anti-Aging wurde bislang nicht gefunden (siehe auch Kasten zu DHEA, auf einer NEJM-Studie basierend), doch einige positive Änderungen können mit NADH erreicht werden, wie Prof. Birkmayer in seinem Vortrag ausführte. Durch eine stabile Form, die eine Anwendung als Tablette ermöglicht, kann NADH im Gegensatz zu früher in einer patientengerechten Weise angewandt werden. In einer von der FDA approbierten placebokontrollierten Doppelblindstudie zeigten sich positive Auswirkungen der Behandlung für Alzheimerpatienten, aber auch bei Menschen mit chronischem Müdigkeitssyndrom. Eine weitere Studie zeigt, dass auch Menschen mit nur leichten Kognitionsproblemen von der NADH-Gabe profitieren konnten. Möglicherweise gibt es auch positive Auswirkungen in der Karzinomtherapie – erste Versuche bei Prostata-, Mamma- und Lungenkarzinomen gaben Hinweise in diese Richtung.

■

Bericht: Christian Fexa
Quelle: 1st European Congress on Anti-Aging Medicine & 16th Congress on Menopause Andropause Anti-Aging
18.–21. Oktober 2006, Hofburg, Wien
fch070122

Testosteron und DHEA erfüllen Traum von der Jugend nicht

Eine 2-Jahres-Studie der Mayoklinik gelangt zum Schluss, dass weder die Testosteronsupplementation beim Mann noch eine DHEA-Supplementation ein effektives Mittel ist, um den Alterungsprozess signifikant zu verzögern. Die diesbezügliche randomisierte placebokontrollierte Studie wurde von einer Gruppe um Sreekumaran Nair im New England Journal of Medicine veröffentlicht. Insgesamt nahmen 87 Männer mit niedrigem DHEA-Sulfat-Spiegel (<1,57µg/ml) und geringem bioverfügbarem Testosteron (<103ng/ml) sowie 57 Frauen mit ebenfalls niedrigem DHEA-Sulfat-Spiegel (<0,95µg/ml) im Alter von 60 Jahren teil. 29 Männer erhielten DHEA, 27 Testosteron und 31 Placebo. Von den Frauen erhielten 27 DHEA und 30 Placebo. Primäre Endpunkte waren körperliche Leistungsfähigkeit, Verteilung der Muskel- und Fettmasse, Knochendichte, Glukosetoleranz sowie die Lebensqualität.
Nach 23-monatiger Supplementation (75mg/d) stieg der Plasmaspiegel von DHEA-Sulfat bei Männern um 3,4µg/ml gegenüber dem Basiswert an, bei Frauen unter 50mg/d-Supplementation um 3,8µg/ml; der Testosteronspiegel kletterte bei Männern, die eine Supplementation (5mg/d transdermal) erhalten hatten, im gleichen Zeitraum um 30,4ng/dl – verglichen jeweils mit der Placebogruppe. Die Auswertung der primären Endpunkte ergab, dass weder bei Frauen, noch bei Männern durch die Hormongaben die Leistungsfähigkeit gesteigert wurde, auch die Muskelkraft wurde nicht verbessert, ebenso wenig wie die Insulinsensitivität und die Lebensqualität. Dagegen kam es unter Testosteronsupplementation bei Männern zu einer leichten Erhöhung der fettfreien Körpermasse sowie zu einer Erhöhung der Knochendichte des Schenkelhalses. Letzteres war auch unter DHEA-Gabe der Fall. Bei Frauen, die DHEA erhalten hatten, kam es zu einer Steigerung der Knochendichte im ultradistalen Radius.

Sreekumaran Nair K et al, NEJM 2006; 16: 1647–1659

Darifenacin in der Langzeittherapie der hyperaktiven Blase wirksam, dies bei gutem Sicherheitsprofil

Gut und anhaltend wirksam sowie gut verträglich: Das sind die Resultate der ersten Langzeittherapie über zwei Jahre mit Darifenacin (Emselex®) bei Patienten mit hyperaktiver Blase. Bei mehr als 40% der Patienten konnten die Inkontinenzepisoden pro Woche nach zwei Therapiejahren um über 90% reduziert werden. Die Wirksamkeit von Darifenacin war unabhängig vom Alter der Patienten. Das gute Sicherheitsprofil von Darifenacin, welches vor allem auch für ältere Patienten wichtig ist, wurde in der Studie[1] bestätigt.

Die multizentrische, nicht vergleichende, offene Langzeitstudie mit dem M3-selektiven Muskarinrezeptor-Antagonisten Emselex® untersuchte 716 Patienten mit einer hyperaktiven Blase über einen Zeitraum von zwei Jahren. Die Patienten hatten zuvor eine von zwei 12-wöchigen randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudien beendet (sogenannte „Feeder-Studien"), bei denen sie 12 Wochen lang mit Darifenacin oder Placebo behandelt wurden.[2, 3] 85% der Patienten in der Langzeitstudie waren Frauen, der Altersdurchschnitt lag bei 57,3 Jahren. 475 Patienten (66%) nahmen bis zum Schluss an der Studie teil. Die meisten Therapieabbrüche traten während der ersten drei Monate der Studie auf. Die Patienten der 2-Jahres-Studie erhielten in den ersten zwei Wochen 7,5mg Darifenacin einmal täglich und konnten danach ihre Dosis bei Bedarf auf 15mg einmal täglich erhöhen. Zur Bestimmung der Wirksamkeit wurden folgende Parameter untersucht: die Inkontinenzepisoden pro Woche, die tägliche Miktionsfrequenz, das Urinvolumen pro Blasenentleerung, die tägliche Frequenz und Schwere des Harndrangs, die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund einer Miktion, die Inkontinenz oder der Harndrang und die Anzahl schwerer Inkontinenzepisoden pro Woche, die zum Wechseln der Kleidung oder der Einlage führten. Die Wirksamkeit der Behandlung in der Langzeitstudie wurde bestimmt aufgrund der Veränderungen der Ausgangswerte in den Feeder-Studien.

Zu allen Zeitpunkten blieb in der 2-Jahres-Studie die signifikante Verbesserung ($p<0{,}001$) der untersuchten Parameter erhalten, die bereits nach drei Monaten in der Feeder-Studie erreicht worden war – oder sie konnte sogar noch gesteigert werden. Die Inkontinenzepisoden pro Woche konnten nach drei Monaten der weiteren Behandlung mit Darifenacin in der Langzeitstudie um weitere 17% gesenkt werden – dies ausgehend von einer bereits 63%igen Reduktion am Ende der Feeder-Studie. Die Verringerung der untersuchten Inkontinenzepisoden um über 80% blieb während der 2-Jahres-Studie konstant (Abb.). Bezüglich der Reduktion der Harndrangepisoden pro Tag lag der Wert am Ende der Feeder-Studie bei 24,3%. Nach den ersten drei Monaten der Langzeitstudie konnte dieser Wert sogar noch auf 55% gesteigert und ebenfalls über zwei Jahre auf diesem Level gehalten werden (Abb.).

Darifenacin war in der Langzeitstudie gut verträglich. Die meisten unerwünschten Wirkungen waren trockener Mund und Verstopfung – die klassischen Nebenwirkungen anticholinerg wirksamer Substanzen. In der Langzeitstudie verringerten sich diese nach drei Monaten deutlich und führten nur bei 1,3% bzw. 2,4% der Patienten zu einem Abbruch der Therapie.

Langzeitdaten

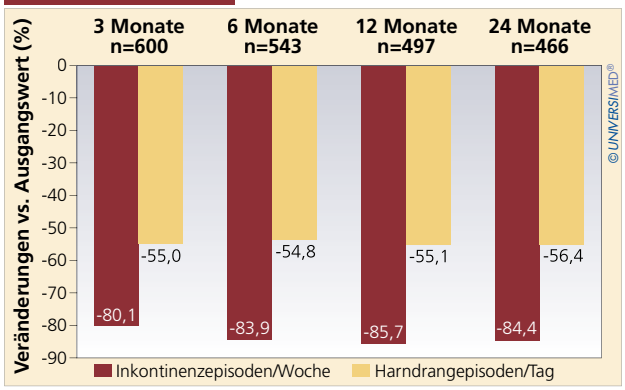

Abb.: Emselex® reduziert die Inkontinenz- und Harndrangepisoden bei hyperaktiver Blase[1]

Kontakt:
Weitere Informationen bei
Bayer (Schweiz) AG,
Grubenstrasse 6, 8045 Zürich,
Tel.: 044/465 81 11,
www.bayer.ch

Kommentar von PD Dr. Daniele Perucchini

„Selektivität bringt Sicherheit in der Behandlung der hyperaktiven Blase“

Ursache der Symptome bei der hyperaktiven Blase ist eine Überaktivität des Detrusor-Muskels, die auf die Azetylcholin-induzierte Stimulation des muskarinen M3-Rezeptors in der Blase zurückgeht.[4] Wird der M3-Rezeptor blockiert, kann die Blase weniger kontrahiert werden. Keines der heute zur Verfügung stehenden Anticholinergika ist wirklich blasenselektiv. Aus diesem Grund könnte eine Substanz, die hochspezifisch auf den M3-Rezeptor wirkt, von Vorteil sein. Die anderen Muskarinrezeptor-Subtypen, die z.B. im Gehirn (M1-Rezeptoren) oder im Herz (M2-Rezeptoren) lokalisiert sind, könnten durch weniger spezifische antimuskarine Substanzen zum einen die kognitiven Fähigkeiten und zum anderen die kardiale Funktion (Tachykardie) beeinträchtigen. Studien mit Hilfe des quantitativen EEG, der REM-Schlafuntersuchungen und psychiatrischer Tests haben gezeigt, dass Anticholinergika ZNS-Veränderungen bewirken können.[5] Das Kurzzeitgedächtnis scheint besonders empfindlich auf nichtselektive Anticholinergika zu reagieren. Während Oxybutynin ER im direkten Studienvergleich das Gedächtnis in Kurzzeittests signifikant reduzierte, zeigte Darifenacin keinen Unterschied gegenüber Placebo in der Gedächtnisleistung.[6]

D. Perucchini, Zürich

In einer anderen Untersuchung mit dem nichtselektiven Muskarinrezeptor-Antagonisten Scopolamin sank in einem Test der selektiven Aufmerksamkeit die Leistung bei jungen Probanden auf das Niveau der älteren Versuchspersonen.

Besonders hervorzuheben ist die gute Compliance der Studie von Haab et al. Es ist die erste Langzeitstudie über zwei Jahre, bei der so viele Patienten der Therapie bis zum Schluss treu geblieben sind. Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit oder Verstopfung, die durch einen M3-selektiven Muskarinrezeptor-Antagonisten hervorgerufen werden können, sind Gründe, warum Patienten eine Therapie beenden. In der Langzeitstudie mit Darifenacin liessen sowohl Mundtrockenheit wie auch Obstipation nach drei Monaten der Behandlung nach. Mundtrockenheit und Obstipation führten deshalb nur in 1,3% respektive in 2,4% der Patienten zu einem Abbruch der Therapie.

Die Langzeitstudie hat zudem gezeigt, dass die Wirksamkeit von Emselex® über die gesamte Studiendauer erhalten blieb: Es kam also nicht zu einer Abschwächung der Wirkung.

Die Therapie von älteren Patienten mit hyperaktiver Blase ist schwieriger als bei jüngeren Patienten, da sie häufiger Medikamente erhalten, die anticholinerge Effekte aufweisen. Substanzen mit dieser Wirkung können kognitive Defizite bewirken. Die Einnahme antimuskariner Substanzen mit unspezifischer Selektivität kann diese negativen Effekte potenzieren. Bis jetzt ist dieser Aspekt wahrscheinlich zu wenig berücksichtigt worden. Darifenacin ist für ältere Patienten meines Erachtens deshalb gut geeignet, da es in vielen Studien bezüglich kardialer Sicherheit und Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten untersucht wurde und gute Resultate geliefert hat.[7] Es vermittelt die beste Sicherheit bei guter Wirksamkeit. Ich verschreibe Emselex® aber auch jüngeren Patientinnen. Der Sicherheitsaspekt ist bei meinen älteren Patientinnen von besonderer Bedeutung: Denn einerseits bleibt damit bei den Gesunden die Gedächtnisleistung erhalten und andererseits werden Patientinnen beispielsweise mit Herzrhythmusstörungen nicht gefährdet.

Literatur:

[1] *Haab F et al: Long-term treatment with darifenacin for overactive bladder: results of a 2-year, open-label extension study. BJU Int 2006; 98: 1025–1032*

[2] *Steers W et al: An investigation of dose titration with darifenacin,an M3-selective receptor antagonist. BJU Int 2005; 95: 580–6; Erratum 2005; 95: 1385–6*

[3] *Haab F et al: Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once daily treatment for overactive bladder. Eur Urol 2004; 45: 420–9*

[4] *Fetscher C et al: M3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. Br J Pharmacol 2002; 136: 641–4*

[5] *Madersbacher HG: Confusion about measuring central nervous system effects. Curr Urol Rep 2004; 5(6): 442–6. Review*

[6] *Kay G et al: Differential Effects of the Antimuscarinic Agents Darifenacin and Oxybutynin ER on Memory in Older Subjects. Eur Urol 2006; 50(2): 317–26*

[7] *Chapple C et al: A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. BJU Int 2005; 95: 993–1001*

Autor: PD Dr. Daniele Perucchini, Facharzt FMH für Gynäkologie und Geburtshilfe, Spezialgebiet Urogynäkologie

fch070124

Endometriose und Infertilität

Endometriose, definiert als Vorkommen, Wachstum und Progression von endometrialem Gewebe ausserhalb der Gebärmutter, ist ein sehr häufiges Krankheitsbild. 10–20% aller Frauen, bei welchen eine Laparoskopie durchgeführt wird, weisen eine Endometriose auf. Im Rahmen einer Infertilitätsabklärung ist in 20–30% der Laparoskopien eine Endometriose nachzuweisen und diese Prävalenz steigt auf 40–60%, wenn nur die Daten von Patientinnen, welche an Unterbauchschmerzen leiden, analysiert werden.

Bei der Entstehung einer Endometriose sind wahrscheinlich multiple Faktoren mitbeteiligt. Lange Menstruationsblutungen (>6 Tage) oder verkürzte Zyklen (<25 Tage) sind als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Endometriose bekannt. Auch genetische Faktoren beeinflussen die Anfälligkeit für Endometriose. So konnten familiäre Häufungen von Endometriose nachgewiesen werden, und es wurde gezeigt, dass bei eineiigen Zwillingen häufiger beide Schwestern zusammen an einer Endometriose leiden. Für eine genetische Prädisposition spricht auch die Tatsache, dass die Endometriose vermehrt mit anderen Krankheiten, z.B. Ovarial- und Mammakarzinom[1,2], vorkommt. Umweltschadstoffe, wie zum Beispiel Dioxin, scheinen in der Entstehung der Endometriose auch eine wichtige Rolle zu spielen. In den letzten Jahren wurde auch immer ersichtlicher, dass das Immunsystem und lokale peritoneale Faktoren sowohl in der Entstehung der Endometriose wie in den durch eine Endometriose ausgelösten Veränderungen (z.B.: Adhäsionen) eine wichtige Rolle spielen.[3]

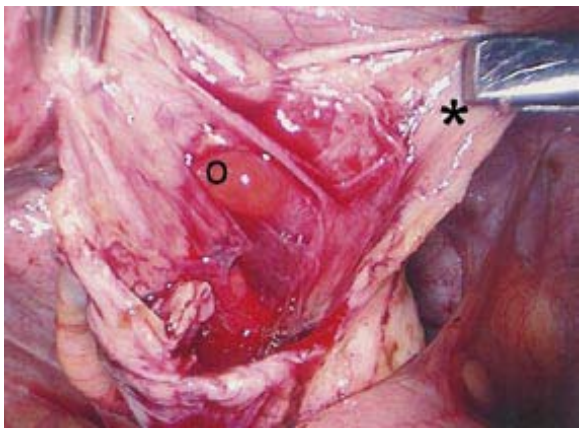

Abb.: Zystenentfernung bei Endometriom. Auf dem Bild ist ersichtlich, dass beim Entfernen einer Endometriosezyste (*) auch gesunde Follikel (o) verloren gehen

Zusammenhang zwischen Endometriose und Subfertilität

Im Tiermodell konnte ein direkter Zusammenhang zwischen Endometriose und Subfertilität nachgewiesen werden. Beim Menschen weisen, nebst der Tatsache, dass die Endometriose-Prävalenz bei Frauen die an einer Subfertilität leiden, deutlich höher ist als bei Frauen, die fertil sind, verschiedene Fakten ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen Subfertilität und Endometriose.

Zwischen der monatlichen und auch kumulierten Schwangerschaftsrate und dem Schweregrad der Endometriose (entsprechend dem rAFS-Score) besteht eine negative Korrelation. Bei minimaler bis milder Endometriose führt die chirurgische Entfernung der Endometrioseherde zu einer Verbesserung sowohl der monatlichen Fertilitätsrate wie auch der kumulierten Schwangerschaftsrate.[4] Im Vergleich zur Fertilitätsrate von Frauen mit idiopathischer Sterilität konnte bei Frauen mit minimaler bis milder Endometriose eine niedrigere Fertilitätsrate nachgewiesen werden.

Bei Frauen mit Endometriose sind die Fertilitätsrate und die kumulative Schwangerschaftsrate nach intrauteriner Insemination kleiner als bei Frauen ohne Endometriose. Dies gilt sowohl für die homologe Insemination als auch für die Samenspende. Bei Frauen mit moderater bis schwerer Endometriose ist nach In-vitro-Fertilisation (IVF) die Implantationsrate pro Embryo reduziert.[5]

Mögliche Ursachen endometriosebedingter Subfertilität

Verschiedene lokale und allgemeine Faktoren beeinflussen die Fertilität bei Endometriose. Die oben erwähnte inflammatorische Komponente der Endometriose, welche zur Bildung von Verwachsungen und infolgedessen verän-

derter Motilität der Tube (gestörter „Ovum pick up“ Mechanismus der Tube) führt, spielt als eine mögliche Ursache der Infertilität bei Endometriose eine wichtige Rolle.
Dank ihrer klinischen Zugänglichkeit und der unmittelbaren Nähe zum Ort des Endometriosewachstums wurde die peritoneale Flüssigkeit als Indikator des In-vivo-Milieus von Endometrioseherden untersucht. Die peritoneale Flüssigkeit ist ein komplexes Medium bestehend aus und beeinflusst durch multiple Zelltypen. Sie stellt auch eine nützliche biologische Flüssigkeit dar, um die interzellulären Mediatoren der lokalen mit der Endometriose assoziierten Reaktion zu untersuchen.[6] Eine Reihe von Veränderungen des peritonealen Milieus lassen vermuten, dass die Endometriose einen immunologischen Sterilitätsfaktor darstellt.[3]
Von den ovariellen Faktoren stellen die reduzierte Steroidogenese und die erhöhte Apoptoserate in den Granulosazellen weitere mögliche Sterilitätsfaktoren dar. Verglichen mit Patientinnen mit minimaler bis leichter Endometriose (rAFS I–II) oder mit tubarer Sterilität ist die Anzahl der gewonnenen Oozyten und das Serum-17β-Östradiol am Tag der Punktion bei Patientinnen mit Endometriose rAFS III-IV niedriger.[5] Weiterhin ist die Qualität der Oozyten von Endometriosepatientinnen schlechter.[7]
Ein schonendes chirurgisches Vorgehen bei Endometriomen ist unabdingbar, damit möglichst kein gesundes Ovarialgewebe zerstört wird (Abb.). Prinzipiell sind drei chirurgische Optionen möglich: Drainage, Zystektomie oder zweizeitiges Vorgehen (Fenestration, dreimonatige Therapie mit GnRH-Analoga gefolgt von einer Second-Look-Laparoskopie mit Evaporisation der Pseudozyste). Die alleinige Drainage eines Endometrioms ist obsolet, da gezeigt werden konnte, dass die Rezidivrate in diesen Situationen sehr hoch ist.
Auch in der Gebärmutter konnten endometriosebedingte Veränderungen festgestellt werden. Die Kontraktilität des Uterus ist bei Patientinnen mit Endometriose unkoordiniert, was sowohl den Spermien- wie später auch den Embryotransport beeinträchtigt.[8] Zusätzlich scheint die Endometriose auf endometrialer Ebene einen direkten Einfluss auf die Implantationsrate zu haben. Letztendlich finden sich eine Beeinträchtigung der Samenzellfunktion durch erhöhte Spermienphagozytose und Erniedrigung der Spermatozoenmotilität.

Endometriose und Sterilitätstherapie

Bei Patientinnen mit minimaler und milder Endometriose ist die Lebendgeburtenrate pro Zyklus nach ovarieller Stimulation signifikant höher als bei Patientinnen nach expektativem Vorgehen. Die Schwangeschaftsrate nach Insemination ist deutlich besser in Kombination mit Gonadotropinen als mit Clomiphen oder im Spontanzyklus. Aufgrund der heutigen Datenlage wird empfohlen, nach operativer Sanierung und normaler Beckenanatomie, bei jüngeren Patientinnen bis maximal drei In-

AKH-consilium.at

Ein Meilenstein in der Online-Information

Das medizinische Online-Nachschlagewerk für Diagnose & Therapie

Das Portal bietet Ihnen

- ca. 3.000 Besuche pro Tag
- lfd. aktualisierte Inhalte von führenden Professoren des AKH
- stets aktuelle Informationen zur Diagnose und Therapie der wichtigsten Erkrankungen strukturiert aufbereitet
- fachübergreifende und praxisnahe medizinische Inhalte
- kostenlosen Zugang für alle Personen

Die Zielgruppen

- niedergelassene Allgemeinmediziner
- Ärzte und Studenten in Ausbildung
- Fachärzte

AKH-Consilium bietet schnell und unkompliziert das kompakte Wissen, welches in der täglichen Praxis nötig ist!

seminationen durchzuführen.[5] Bei höhergradigem Endometriosestadium, fertilitätsreduzierenden Veränderungen der pelvinen Anatomie oder erfolglosen vorausgegangenen Inseminationen empfiehlt sich frühzeitig die assistierte Reproduktionsmedizin. Bedingt durch die geringere ovarielle Ansprechbarkeit auf Gonadotropine benötigen Patientinnen mit Endometriose im Allgemeinen höhere Mengen an Medikamenten zur Stimulation.[5] Eine Downregulation mit GnRH-Agonisten vor der eigentlichen ovariellen Stimulation scheint die Ergebnisse einer IVF zu verbessern. Neuere Studien zeigen eine Tendenz zu höheren Schwangerschaftsraten bei Anwendung des so genannten „Long Protokolls" gegenüber dem „Short-" oder „Ultrashort Protokoll". Die Dauer der Downregulation vor der Stimulation wird jedoch unterschiedlich beschrieben (3–6 Monate).

Theoretischen Überlegungen entsprechend sollte die assistierte Reproduktion mittels intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) bei Endometriosepatientinnen der IVF überlegen sein. In der Tat scheint weder das Vorkommen noch das Stadium einer Endometriose nach ICSI einen negativen Effekt auf die Implantations- und Schwangerschaftsrate zu haben.[5] Dies konnte bis anhin jedoch nur in zwei retrospektiven Studien gezeigt werden.

Einfluss der Chirurgie auf den Erfolg der Reproduktionsmedizin

Wie oben erwähnt scheinen Patientinnen mit minimaler bis milder Endometriose von einer chirurgischen Sanierung der Endometrioseherde zu profitieren.[4] Vor einer assistierten Reproduktion ist die chirurgische Therapie, bei ansonsten asymptomatischer Patientin, nur dann sinnvoll, wenn die Behandlung die Erfolgsaussichten auf eine Schwangerschaft erhöht. Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass nach Entfernung aller Endometrioseherde die Erfolgsaussichten einer ovariellen Stimulation mit Insemination steigen und dann gleich hoch wie bei Patientinnen mit idiopathischer Sterilität sind. Die aktuelle Datenlage erlaubt jedoch nicht, die Frage zu beantworten, ob vor einer geplanten IVF die chirurgische Therapie einer Endometriose sinnvoll ist. Es gibt Arbeiten, die zeigen, dass die Schwangerschaftsrate ohne Chirurgie gleich hoch ist wie mit. Andererseits konnte kürzlich nachgewiesen werden, dass nach erfolgloser In-vitro-Fertilisation Patientinnen noch von einer chirurgischen Sanierung profitieren können. Bei 29 Patientinnen, die alle mindestens ein erfolgloses IVF hinter sich hatten, konnte, nach radikaler Entfernung aller Endometrioseherde, in 22 Fällen eine Schwangerschaft erreicht werden, in 15 Fällen sogar ohne IVF (13 nach Spontankonzeption und 2 nach IUI).[9]

Fazit

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch eine Kombination zwischen moderner Reproduktionsmedizin und radikal schonender chirurgischer Therapie mit Entfernung aller Endometrioseherde die endometriosebedingte Subfertilität erfolgreich therapiert werden kann.

Literatur:

[1] *Bertelsen L, Mellemkjaer L, Frederiksen K et al: Risk for breast cancer among women with endometriosis. Int J Cancer (2007); 120(6): 1372–1375*

[2] *Ness RB, Modugno F: Endometriosis as a model for inflammation-hormone interactions in ovarian and breast cancers. Eur J Cancer (2006); 42(6): 691–703*

[3] *Lebovic DI, Mueller MD and Taylor RN: Immunobiology of endometriosis. Fertil Steril (2001); 75: 1–10*

[4] *Marcoux S, Maheux R, Bérubé S for the Canadian Collaborative Group on Endometriosis: Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. N Eng J Med (1997); 337(4): 217–222*

[5] *De Hondt A, Peeraer K, Meulemann C et al: Endometriosis and subfertility treatment: a review. Minerva Gynecol (2005); 57: 257–67*

[6] *Bersinger NA, von Roten S, Wunder DM et al: PAPP-A and osteoprotegerin (OPG), together with interleukin-8 (IL-8) and RANTES, are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. Am J Obstet Gynecol (2006); 195 (1): 103–8*

[7] *Wunder DM, Mueller MD, Birkhauser MH, Bersinger NA: Increased ENA-78 in the follicular fluid of patients with endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand (2006); 85(3): 336–42*

[8] *Bulletti C, de Ziegler D: Uterine contractility and embryo implantation. Curr Opin Obstet Gynecol. (2006); 18(4): 473–84*

[9] *Littman E, Giudice L, Lathi R et al: Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. Fertil Steril (2005); 84: 1574–8*

Autoren: Dr. med. Dorothea Wunder
(Leiterin Reproduktionsmedizin),
Prof. Dr. med. Michel D. Mueller
Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Michel D. Mueller,
Ordinarius für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Schwerpunkt Gynäkologie und
gynäkologische Onkologie,
Chefarzt Gynäkologie Klinik und Polikliniken
für Frauenheilkunde, Inselspital Bern,
Effingerstrasse 102, 3010 Bern
E-Mail: michel.mueller@insel.ch
fch070126

Oncology Europe
www.oncology-europe.com
NEU: Austrian Corner
Leading Portal for Oncologists Neu: mit AUSTRIAN CORNER
UNIVERSIMED Verlags- und Service GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 8, 1150 Wien, www.universimed.com

Vor- und Nachteile der Nackentransparenzmessung

In der Frühschwangerschaft rückt die Angst um die Gesundheit des ungeborenen Kindes für viele Paare in den Vordergrund. Chromosomenanomalien stellen die häufigste Ursache für Fehlgeburten in der Frühschwangerschaft dar. Hierbei ist die Trisomie 21 der häufigste Chromosomenfehler.

Risikoabschätzung zu einem frühen Zeitpunkt

Heute wissen wir, dass beim Feten Erbgutanomalien auftreten, die im Down-Syndrom bzw. als Mongolismus zusammengefasst werden können, wenn entweder der ganze Arm oder ein Segment des langen Arms von Chromosom 21 in drei Kopien anstatt der normalerweise vorkommenden zwei Kopien vorhanden ist. Etwas seltener treten die Trisomien 13 und 18 auf.

Jedes Paar hat ein gewisses Risiko, dass ihr ungeborenes Kind eine Chromosomenanomalie besitzt. Um das individuelle Risiko zu berechnen ist es notwendig, das Hintergrundrisiko jeder Frau zu berücksichtigen. Dieses wird durch das mütterliche Alter, die Schwangerschaftswoche (SSW) und die Anamnese vorausgegangener chromosomaler Störungen gebildet.

Das so erstellte Hintergrundrisiko wird im Verlauf der Schwangerschaft mit den Ergebnissen der einzelnen Screeninguntersuchungen – zum einen der Serumbiochemie (Messung von freiem b-HCG und PAPPA im mütterlichen Serum), und zum anderen der sonographischen Nackentransparenzmessung kombiniert. Mit diesem sogenannten 1. Trimestertest können etwa 80–90% aller durch eine fetale Chromosomenanomalie betroffenen Schwangeren entdeckt werden. Den werdenden Eltern soll durch diese Risikoabschätzung die Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) und den damit verbundenen Abortrisiken ermöglicht werden.

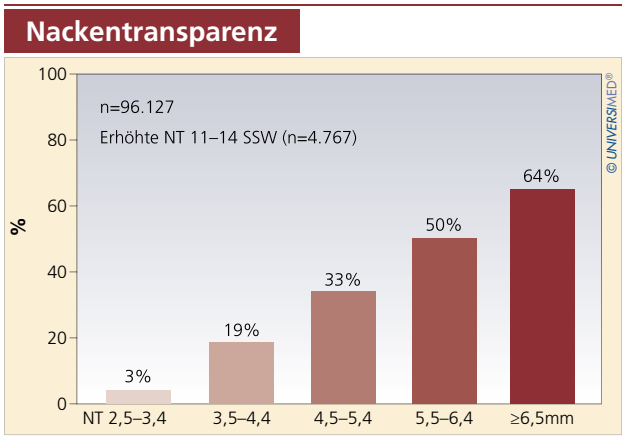

Abb. 1: Abhängigkeit der Nackentransparenz vom pathologischen Karyotyp

Was stellt die Nackentransparenz dar?

Die Nackentransparenz wird durch eine Ansammlung von Flüssigkeit zwischen Nackenhaut und dem Weichteilgewebe des Feten hervorgerufen. Sie ist ein wichtiges Hinweiszeichen für eine eventuelle chromosomale Aberration oder Fehlbildung des Fetus (Abb. 1). Nicht jede verbreiterte Nackentransparenz bedeutet auch eine Chromosomenanomalie, das Risiko ist jedoch in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nackentransparenzausdehnung erhöht. Als weitere mögliche Mechanismen für die Zunahme der Flüssigkeitsansammlung werden venöse Rückstauungsvorgänge des Blutes beispielsweise bei Herzfehlern diskutiert. Auch eine gestörte Lymphdrainage, entweder durch verminderte Bewegung des Feten im Rahmen einer neuromuskulären Erkrankung oder durch Anlagestörungen im Lymphsystem kann eine Verbreiterung der Nackentransparenz bedingen. Auch eine fetale Anämie, beispielsweise verursacht durch eine kongenitale Infektion, kann zum Austreten von Flüssigkeit aus den Gefässen ins fetale Gewebe führen und somit eine Verbreiterung der Nackentransparenz verursachen. Die Vielfalt der Erkrankungen, die mit einer verbreiterten Nackentransparenz assoziiert sind, legt die Vermutung nahe, dass nicht nur ein Faktor zu dieser Auffälligkeit führt.

Voraussetzung für die richtige Nackentransparenzmessung

Die Messung sollte zwischen der 11+0 und der 13+6 SSW bzw. bei einer Scheitel-Steisslänge von 45–84mm durchgeführt werden, zu bevorzugen ist hierbei

die 12./13. SSW. Die Nackentransparenz kann zumeist erfolgreich mit einer transabdominalen Ultraschalluntersuchung gemessen werden. In den übrigen Fällen ist die Durchführung einer transvaginalen Ultraschalluntersuchung notwendig. Voraussetzung für eine adäquate Messung sind Ultraschallgeräte von hoher Qualität, sie sollten eine Video-loop-Funktion besitzen und die Messpunkte sollten es ermöglichen, bis zu einer Auflösung von 0,1mm zu messen. Zu beachten ist, dass die fetale Nackentransparenz mit zunehmender Scheitel-Steisslänge steigt. Es ist daher essenziell das Schwangerschaftsalter zu berücksichtigen, wenn entschieden werden soll, ob ein Messwert eine erhöhte Nackentransparenz darstellt.

Die Abbildung des Feten erfolgt im medianen Sagittalschnitt. Hierbei ist wichtig, dass das Kind in einer möglichst neutralen Position liegt, da nach einer Studie von Haddow et al signifikant grössere Messergebnisse bei Extension (0,62mm grösser als in neutraler Stellung) und signifikant kleinere Messergebnisse bei Flexion des Nackens (0,40mm kleiner als in neutraler Stellung) resultieren. Um einen genau medianen Sagittalschnitt zu erhalten, sollten auf dem Bild die Zervikal- und Thorakalwirbel abgebildet werden, auch sollte die Nasenspitze des Feten sowie der dritte und vierte Ventrikel mit dargestellt sein. Auf keinen Fall sollten Rippen, das Herz oder der Magen abgebildet werden.

Der Untersucher muss darauf achten und dies auch dokumentieren, dass eine eindeutige Differenzierung zwischen Haut und Amnion möglich ist, da in diesem Schwangerschaftsalter beide Strukturen als eine Membran imponieren. Hilfreich ist es, Spontanbewegungen des Feten weg von den Eihäuten abzuwarten. Alternativ kann der Fetus vom Amnion wegbewegt werden, indem man die Mutter bittet, zu husten oder zu lachen. Gelingt eine genaue Differenzierung nicht, besteht die Gefahr, dass das Amnion versehentlich als Messpunkt verwendet würde und so eine viel zu grosse Nackentransparenz vorgetäuscht würde, was die Wahrscheinlichkeit einer Fehlinterpretation einer Chromosomenstörung deutlich heraufsetzen würde.

Abb. 2: Sonographische Darstellung der Nackentransparenz

Die Vergrösserung sollte so gewählt werden, dass eine Veränderung der Messpunktsetzung eine Diskriminierung von 0,1mm ermöglicht.

Für eine genaue Messung sollte der Fetus beziehungsweise der fetale Kopf, der Nacken und das Abdomen mehr als 50% des Bildes einnehmen.

Um eine genaue Messung zu gewährleisten, muss sichergestellt sein, dass die Strukturen des Feten klar abgebildet werden. Hierbei ist es hilfreich, den Zielbereich, d.h. das Kind, in die Mitte des Bildes zu setzen und die Tiefe der Abbildung so gering wie möglich zu halten.
Am gefreezten Bild wird die echofreie Zone zwischen Nackenhaut und Nackenmuskulatur an der breitesten Stelle rechtwinklig zur Haut gemessen (Abb. 2). Hierbei ist es wichtig dass die Messpunkte jeweils am Übergang Flüssigkeit zu Gewebe gesetzt werden. Zu erwähnen ist, dass für die Nackentransparenz heute kein Cutoff-Wert mehr existiert, sondern eine Abhängigkeit zur Schädel-Steisslage besteht.

Wichtig ist, darauf zu achten, ob die Nabelschnur um den Hals des Kindes geschlungen ist. Dies tritt bei 5–10% aller Feten auf und kann mit einer Zunahme um 0,8mm eine falsch zu hohe Nackentransparenz verursachen. In solchen Fällen unterscheidet sich die Nackentransparenzmessung ober- und unterhalb der Nabelschnur. Für die Risikoberechnung ist in diesem Fall der kleinere Messwert zu wählen.

Um Messungenauigkeiten zu minimieren, sollten mehrere Messungen durchgeführt und die grösste Messung verwendet werden.

Eltern, bei deren Kind die Darstellung der Nackentransparenz oberhalb der 95. Perzentile liegt oder andere fetale Auffälligkeiten festgestellt werden, müssen über das Risiko sowohl chromosomaler wie auch struktureller Anomalien und anderer Erkrankungen umfassend aufgeklärt werden. Über die Möglichkeit einer invasiven Diagnostik zum Ausschluss numerischer oder struktureller Chromosomenanomalien muss informiert werden. Der Hinweis auf das gegenüber der Normalpopulation um etwa 5-fach erhöhtes Risiko für eine fetale Erkrankung auch bei Nachweis eines normalen fetalen Karyotyps darf nicht fehlen. Zudem ist es wichtig, dies aus rechtlichen Gründen zu dokumentieren.

Nackentransparenz bei Zwillingsschwangerschaften

Das grosse Problem bei Mehrlingsschwangerschaften besteht darin, dass die maternale Serumbiochemie nur bedingt einsetzbar ist. Somit fällt der Messung der Nackentransparenz deutlich mehr Gewicht zu. Eine Studie von Nicolaides

et al konnte zeigen, dass bei Zwillingsschwangerschaften bezüglich der Nackentransparenzmessung die gleiche Sensitivität vorliegt. Die Rate falsch positiver Messungen liegt mit 9% vs. 6% jedoch deutlich höher. Dies beruht darauf, dass die Nackentransparenzmessung auch bei monochorialen Zwillingen durchgeführt wird. Bei diesen kann eine vergrösserte Nackentransparenz beispielsweise auch als Zeichen eines frühen feto-fetalen Transfusionssyndroms auftreten.

Bei monozygoten Zwillingen ist das Risiko einer Chromosomenanomalie genau so gross wie bei einer Einlingsschwangerschaft, dabei ist zu bedenken, dass diese Erkrankung dann bei beiden Kindern auftreten würde. D.h. das Altersrisiko für eine 36-jährige Schwangere, dass beide Kinder an einer Trisomie 21 erkranken, beträgt 1/40.000. Bei dizygoten Zwillingsschwangerschaften besteht dieses Risiko einer Chromosomenanomalie hingegen für jeden Feten allein.

Abschliessend muss man sagen, dass die Messung der Nackentransparenz heute einen wichtigen Baustein in der Pränataldiagnostik darstellt.

Literatur:

[1] *Jackson M, Rose N: Diagnosis and Management of Fetal Nuchal Translucency. Seminars in Roentgenology, Vol XXXIII, No 4 333–338, 1998*

[2] *Abuhamad A: Technical aspects of nuchal translucency measurement. Semin Perinatol 2005 Dec; 29(6): 376–9*

[3] *Wapner R, Thom E, Simpson JI et al: First trimester screening for trisomie 21 and 18. N Engl J Med 2003; 349: 1405–1413*

[4] *Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL:. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 872–6*

[5] *Whitlow BJ, Economides DL: The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11: 258–61*

[6] *Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett Ja, Sonek JD, Nicolaides KH: Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol 2005 April; 192(4): 1005–21*

Autoren:
Dr. Annkatrin Friedrich,
PD Dr. med. M. Meyer-Wittkopf
Klinik für Geburtshilfe und fetomaternale Medizin, Chefarzt Prof. D. Surbek
Inselspital Bern
fch070126

termin

18. Fortbildungstagung für Praxisorientierte Therapie in Geburtshilfe und Gynäkologie

24.–31. März 2007
Hotel Burg, Oberlech am Arlberg, Österreich
Kongressinformation: PROCON Conference, Incentive & Event Management GmbH
Odoackergasse 34–36/3, 1160 Wien, Österreich
Tel: +43/1/48640-4044 oder 45, Fax: +43/1/48640-4046
E-Mail: office@proconference.at
www.proconference.at

Mammakarzinom: HER2 und Östrogen gleichzeitig hemmen

Alle zwei Jahre findet der Kongress der European Society of Medical Oncology (ESMO) statt – nach dem ASCO-Kongress sicherlich einer der wichtigsten Krebskongresse weltweit. Der monoklonale Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab hat sich zu einer Erfolgsgeschichte bei den etwa 30% HER2-positiven Mammakarzinomen entwickelt. Wahrscheinlich lässt sich das Ergebnis noch verbessern, wenn man den etwa 50% der Patientinnen, deren Tumoren neben einer HER2-Überexpression auch noch Östrogenrezeptoren tragen, zusätzlich eine Hormontherapie verschreibt: In der weltweit durchgeführten TAnDEM-Studie, die Bella Kaufman, Tel Hashomer, vorstellte, erhielten 208 solche Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen als First-Line-Therapie entweder den Aromataseinhibitor Anastrozol alleine (1mg/d) oder zusätzlich eine Trastuzumab-Therapie (4mg/kg initial und dann wöchentlich 2mg/kg bis zur Progression). Die Ansprechrate verdreifachte sich durch die Antikörpertherapie von 6,8 auf 20,2%, der primäre Endpunkt, die progressionsfreie Überlebenszeit verdoppelte sich von 2,4 auf 4,8 Monate (p=0,0016). Die Gesamtüberlebenszeit stieg um 4,6 Monate von 23,9 auf 28,5 Monate; dass dieser Unterschied nicht grösser und nicht signifikant ausfiel, liegt wahrscheinlich daran, so Kaufman, dass den Patientinnen aus der Kontrollgruppe, sobald ihre Erkrankung progredient war, auch die Antikörper-Behandlung angeboten worden war, was 70% von ihnen auch wahrnahmen. Dadurch wurden die Überlebensunterschiede natürlich zu ungunsten der initialen Kombinationsgruppe beeinflusst. Ungefähr jede 6. Patientin war unter der Hormon- plus Antikörpertherapie mindestens zwei Jahre progressionsfrei; d.h., dass eine Chemotherapie in diesen Fällen erheblich hinausgezögert werden konnte – und das bei einem Nebenwirkungsprofil, das durchaus akzeptabel war und keine Überraschungen bot.

Bericht: Josef Gulden

Quelle: 31st Congress of the European Society of Medical Oncology (ESMO), 29. September–3. Oktober 2006, Istanbul, Türkei

Mammakarzinom

Aromatasehemmer und metronomische Chemotherapie

Aromatasehemmer haben sich in der Behandlung des Mammakarzinoms als wirksamere Alternative zu Tamoxifen etabliert. Als eine der Möglichkeiten, die Wirksamkeit von Aromatasehemmern zu verbessern, wurde die Kombination mit einer metronomischen Chemotherapie untersucht – mit ermutigenden Ergebnissen.

Für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom ist die endokrine Therapie seit Jahrzehnten eine etablierte Behandlung. Dank der Entwicklung der Aromatasehemmer steht eine wirksamere Alternative zu Tamoxifen zur Verfügung. Eine italienische Studiengruppe hat sich mit der Frage befasst, ob die Kombination eines Aromatasehemmers mit niedrig dosierter metronomischer Chemotherapie zu einer Steigerung der Wirksamkeit führt.
Die Kombination von endokriner Therapie mit einer konventionell dosierten Chemotherapie ist wenig Erfolg versprechend, da die Hormontherapie zytostatisch wirkt und somit der antiproliferativen Wirkung der Chemotherapie entgegensteht. Diese Überlegung wird durch randomisierte Studien untermauert.
Das Rationale für die niedrig dosierte metronomische Chemotherapie beruht auf dem Konzept, dass dank besserer Verträglichkeit häufige Gaben und somit eine prolongierte Exposition ermöglicht werden. Mit diesem Therapieansatz sollen in erster Linie die Endothelzellen (welche langsam proliferieren) in den tumorversorgenden Blutgefässen getroffen werden.

Methodik und Patientinnen

In der vorliegenden Studie wurden 114 ältere Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom (T2-T4, N0-1, ER- und/oder PR-positiv) randomisiert einer Behandlung mit Letrozol (2,5mg/Tag) oder der Kombination von Letrozol (2,5mg/Tag) und Cyclophosphamid (50mg oral/Tag) zugeordnet. Die Therapie wurde kontinuierlich über 6 Monate bis zur chirurgischen Behandlung verabreicht.
Das mediane Alter der Patientinnen lag bei über 75 Jahren. Rund ein Drittel der Patientinnen war nodalpositiv. Bei drei Vierteln der Patientinnen lag ein T2-Stadium vor.

Ergebnisse

Unter Letrozol wurde bei 72% der Patientinnen ein Ansprechen erzielt, verglichen mit 88% unter der Kombinationstherapie. Bezogen auf die Rate an kompletten Remissionen (40 versus 44%) war kein nennenswerter Unterschied festzustellen. Auch die Häufigkeit einer pathologischen CR (3,5%) war in beiden Gruppen gleich. Basierend auf Subgruppenanalysen kann man annehmen, dass der Vorteil der Kombinationstherapie insbesondere bei Patientinnen mit duktalem Karzinom gegeben ist (Responserate 91% versus 73%), während bei Patientinnen mit lobulärem Karzinom kein Unterschied bestand (Responserate 70%; Abb.).
Im Rahmen der Studie wurden auch biologische Parameter wie Ki67- und VEGF-Expression bestimmt. Die Ki67-Expression – gemessen am Anteil der Ki67-positiven Zellen – sank unter Letrozol von 15 auf 4%. Durch die Kombinationstherapie wurde dieser Wert von 16% auf 2% gesenkt. Auch in Bezug auf die VEGF-Expression erwies sich die Kombinationstherapie als die effektivere Behandlung. Die Therapie mit Letrozol führte bei 8% der Tumore zu einem Verschwinden der VEGF-Expression, verglichen mit 35% unter der Kombinationstherapie. Für das Ansprechen könnte die Beeinflussung der VEGF-Expression von Bedeutung sein. Denn die Ansprechrate war bei Patientinnen mit kompletter VEGF-Reduktion höher als bei Patientinnen mit partieller oder fehlender VEGF-Reduktion (89% vs. 82% vs. 70%).

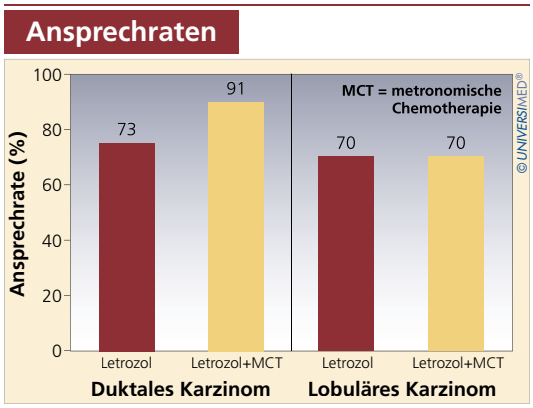

Abb.: Ansprechraten in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

Bericht: Dr. Florian Neuhauser

Quelle:
Bottini et al, J Clin Oncol 2006; 24: 3623–3628
fch070134

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ **Medizintechnik-Produkte**

Neues CRT-D 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**