

In dieser Ausgabe:

Fachliteratur

Gestosen

The Magpie Trial Follow-Up Study
Magnesiumsulfat zur Eklampsie-
Prophylaxe: Langzeiteffekte für
Mütter und Kinder?

Menopause

Erhöhtes Osteoporoserisiko für
Frauen mit einem verbreiteten
Aromatase-Haplotyp

Mammakarzinom

Welches langfristige Risiko für
kardiovaskuläre Krankheiten
haben Brustkrebspatientinnen
nach dem 10-Jahresüberleben?

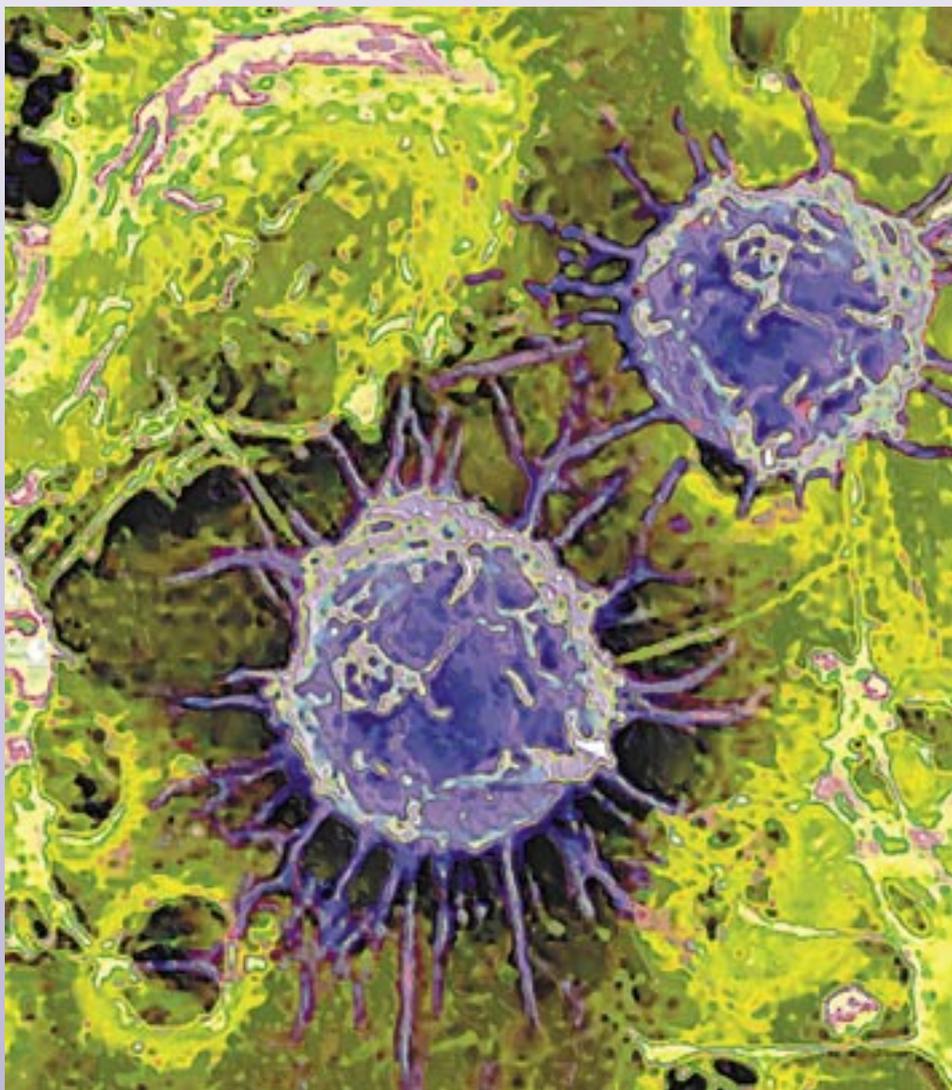
Schwangerschaft

Hypothyreose in der Früh-
schwangerschaft: Allgemeines
oder gezieltes Testen?

Fortbildung

Angeborene Thrombosenei-
gung: APC-Resistenz infolge
Faktor-V-Leiden-Mutation

Einfluss von Schilddrüsen-
erkrankungen auf Fertilität
und Schwangerschaft



Anzeige

Fachliteratur

Gestosen

- 36_ Lässt sich ein erhöhtes Präeklampsie-Risiko bereits im ersten Trimester anhand von Serum-Markern erkennen?
- 36_ Besteht bei Präeklampsie das erhöhte Risiko einer misslungenen Geburtseinleitung?
- 37_ The Magpie Trial Follow-Up Study
Magnesiumsulfat zur Eklampsie-Prophylaxe: Langzeiteffekte für Mütter und Kinder?

Gyn-Obstet Kompakt

- 38_ Blutfluss in uterinen und ovariellen Arterien nach Tubensterilisation gestört?
- 38_ Angeborene Immunantwort bei Trichomoniasis in der Schwangerschaft
- 39_ Ist die Kontraktilität des Uterus bei Adipositas herabgesetzt?

Menopause

- 40_ Erhöhtes Osteoporoserisiko für Frauen mit einem verbreiteten Aromatase-Haplotyp
- 41_ Wie wirkt sich eine eingeschränkte Nierenfunktion bei älteren Frauen auf das Hüftfrakturrisiko aus?
- 42_ Beeinflussen exogene Hormone die periurethralen Gefäße bei belastungsinkontinenten postmenopausalen Frauen?
- 49_ Risiko venöser Thromboembolien unter einer Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen

Mammakarzinom

- 43_ Sinkt bei reichlichem Verzehr Lignan-haltiger Lebensmittel das Brustkrebsrisiko?
- 44_ Welches langfristige Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten haben Brustkrebspatientinnen nach dem 10-Jahresüberleben?
- 45_ Zoledronsäure verhindert Knochenverluste unter einer endokrinen Mammakarzinomtherapie bei prämenopausalen Frauen

Schwangerschaft

- 56_ Hypothyreose in der Frühschwangerschaft: Allgemeines oder gezieltes Testen?

Fortbildung

Gerinnungsstörungen

- 46_ Angeborene Thromboseneigung: APC-Resistenz infolge Faktor-V-Leiden-Mutation

Schwangerschaft

- 50_ Zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen in der normalen Schwangerschaft sowie bei schwangeren Frauen mit Präeklampsie, Hochdruck oder Diabetes mellitus
- 54_ Einfluss von Schilddrüsenerkrankungen auf Fertilität und Schwangerschaft

Kongresse/Berichte

FBA 2007

- 57_ Sinnvolle „Eigenleistungen“ bei Kinderwunsch
- 57_ Progesteron gegen Frühgeburt bei Mehrlingen: Erste Ergebnisse bei Zwillingen positiv
- 58_ Gedächtnis-Störungen bei Brustkrebs-Patientinnen
- 58_ Aromatasehemmer „Konkurrenz“ für Clomifen?
- 58_ Progesteron – das „Valium“ des Körpers

Pharmaforum

- 59_ Kooperation zwischen Frauenarztpraxen und IVF-Zentren wird immer enger
- 60_ Orale Kontrazeption per Mikropille: Gute Zykluskontrolle auch bei sehr niedriger Dosierung
- 61_ Neue Studie zur Blutdrucksenkung bei hypertonen postmenopausalen Frauen
- 62_ Mehr Sicherheit mit natürlichen Hormonen
- 62_ HPV-Impfung wird nach STIKO-Empfehlungen künftig erstattet
- 63_ Qualitätsmanagement steigert Zuverlässigkeit in der Kinderwunschbehandlung

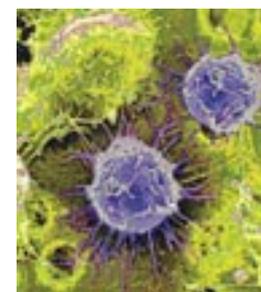
- 63_ **Impressum**



43_ Lignan-haltige Lebensmittel und Brustkrebs-Risiko



54_ Einfluss von Schilddrüsenerkrankungen auf Fertilität und Schwangerschaft



Titelbild

Lässt sich ein erhöhtes Präeklampsie-Risiko bereits im ersten Trimester anhand von Serum-Markern erkennen?

Die Ursachen für Präeklampsie datieren in die frühe Schwangerschaft. Daher wird nach Markern gesucht, die auf die Entwicklung einer Präeklampsie bereits lange vor dem Auftreten der ersten Symptome in der späteren Schwangerschaft hindeuten. Auf ihre diesbezügliche Eignung wurde eine Reihe von Proteinen – plazentarer und nicht-plazentarer Herkunft – getestet (Zwahlen M, et al. 2007):

Als potentielle Präeklampsie-Marker wurden Aktivin A, Inhibin A, schwangerschafts-assoziiertes Protein A (PAPP-A), Plazentawachstumsfaktor (PIGF), humanes Plazentalaktogen (hPL), freies β -hCG, Leptin, IL-8 und C-reaktives Protein im Ersttrimester-Serum von 52 Schwangeren bestimmt, bei denen sich im späteren Verlauf der Schwangerschaft eine Präeklampsie entwickelt hatte. Diesen Fällen wurde je zwei in allen wesentlichen klinischen Parametern übereinstimmende Kontrollen ohne Präeklampsie zugeordnet und die gleichen Serum-Marker bestimmt (matched case control study). Die Blutproben stammten aus der 11. bis 13. Schwangerschaftswoche. Ferner wurde in beiden Gruppen die Nackenfalte des Embryos (nuchal translucency, NT) gemessen und miteinander verglichen.

Die Medianwerte der Serum-Inhibin-A- und der Serum-Aktivin-A-Konzentration im ersten Trimester der Schwangerschaft waren bei Frauen, die später eine Präeklampsie entwickelten, signifikant höher als die entsprechenden Medianwerte bei Frauen mit normal verlaufender Schwangerschaft. Allerdings bestand eine weitgehende Überlappung der Werte beider Gruppen.

Mitglieder der Inhibin-Familie haben im ersten Trimester begrenzten prädiktiven Wert für Präeklampsie

Erniedrigte Werte für PAPP-A und PIGF wiesen trendmäßig auf ein erhöhtes

Präeklampsie-Risiko hin, ohne dass dieser Zusammenhang statistische Signifikanz erreichte. Auch das Merkmal einer dickeren Nackenfalte bei den Fällen von Präeklampsie gegenüber den Kontrollen verfehlte die statistische Signifikanz ($p = 0,069$).

Für Blutproben, die ausschließlich aus der 12. und 13. Schwangerschaftswoche stammten, standen erhöhte Spiegel von Aktivin A und Inhibin A, eine verstärkte Nackenfalte sowie erniedrigte Spiegel von PIGF und PAPP-A deutlich im Zusammenhang mit einem erhöhten Präeklampsie-Risiko.

FAZIT: Von zehn untersuchten Serum-Markern erwiesen sich Inhibin A und Aktivin A am besten geeignet, ein erhöhtes Präeklampsie-Risiko bereits im ersten Trimester anzuzeigen.

→ Die prognostische Zuverlässigkeit einzelner Ersttrimester-Marker für Präeklampsie ist nicht sehr hoch und hängt vom Gestationsalter bei der Blutentnahme ab. mai ◀

Zwahlen M, Gerber S, Bersinger NA. 2007. First trimester markers for pre-eclampsia: placental vs. non-placental protein serum levels. *Gynecol Obstet Invest* 63:15-21.

Besteht bei Präeklampsie das erhöhte Risiko einer misslungenen Geburtseinleitung?

Präeklampsie gehört zu den üblichen Indikationen für eine Geburtseinleitung. Dieses Vorgehen ist allerdings nicht unumstritten, zumal diskrepante Auffassungen darüber bestehen, ob das Risiko für das Misslingen einer Geburtseinleitung bei präeklampsischen Frauen erhöht oder erniedrigt sei. Diesbezüglich wurde in einer retrospektiven Analyse untersucht, inwieweit sich eine Präeklampsie, eine Magnesiumsulfat-Prophylaxe und das mütterliche Körpergewicht auf die Geburtseinleitung auswirken (Park KH, et al. 2006):

Die Untersuchung stützte sich auf Daten von 231 schwangeren Frauen, bei denen aus unterschiedlichen Ursachen die Indikation zur Geburtseinleitung bestand. Darunter waren 55 Frauen mit Präeklampsie. Einschlusskriterien waren unter anderem Einzelschwangerschaft, ≥ 32 . Schwangerschaftswoche und keine Wehentätigkeit. Zur Geburtsein-

leitung wurden Prostaglandin E_2 und Oxytocin angewandt.

Präeklampsie per se kein Risiko für eine misslungene Geburtseinleitung

Die Rate an fehlgeschlagenen Geburtseinleitungen war bei den präeklampsischen Frauen signifikant erhöht. Anhand multip-

Risikofaktoren im Zusammenhang mit misslungener Geburtseinleitung

	OR	p
Präeklampsie	0,21	n. s.
Primigravida	3,69	n. s.
Hohes mütterliches Gewicht ^{a)}	3,79	<0,01
Unreife Zervix ^{b)}	22,81	<0,005
Prämaturität ^{c)}	4,67	n. s.
Magnesiumsulfat-Prophylaxe	17,78	<0,05
Fetale Makrosomie ^{d)}	0,98	n. s.

a) < 70 kg vs. ≥ 70 kg
 b) Bishop Score < 4 kg vs. ≥ 4
 c) < 36 SSW vs. ≥ 36 SSW
 d) Geburtsgewicht < 4 000 g vs. $\geq 4 000$ g

ler logistischer Regressionsanalysen wurde der Einfluss von Präeklampsie und Magnesiumsulfat-Prophylaxe auf das Risiko für eine fehlgeschlagene Geburtseinleitung unter Berücksichtigung verschiedener Störfaktoren bestimmt. Die Analysen ergaben, dass Präeklampsie per se kein Risikofaktor für misslungene Geburtsein-

leitung ist. Als unabhängige diesbezügliche Risikofaktoren erwiesen sich die Anwendung von Magnesiumsulfat, ein hoher Body Mass Index der Mutter und eine unreife Zervix (Tabelle).

FAZIT: Obwohl bei den präeklampsischen Frauen die Rate an fehlgeschlagenen Geburtseinleitung relativ erhöht war, erwies sich Präeklampsie als kein

unabhängiger Risikofaktor für misslungene Geburtseinleitung.

→ Traditionell bestand die Auffassung, dass präeklampsische Frauen besser und rascher auf eine Geburtseinleitung reagieren als Frauen ohne Präeklampsie. Erst in jüngerer Zeit kamen verschiedene Untersucher zum gegenteiligen Ergebnis, verbunden mit dem erhöhten Risiko für eine Notfall-Kaiserschnittentbin-

dung. Dieses erhöhte Risiko hat seine Begründung im höheren Körpergewicht von Frauen mit Eklampsie und der Magnesiumsulfat-Therapie. *sb* ◀

Park KH, Cho YK, Lee CM, et al. 2006. Effect of preeclampsia, magnesium sulfate prophylaxis, and maternal weight on labor induction: a retrospective analysis. *Gynecol Obstet Invest* 61:40-44.

The Magpie Trial Follow-Up Study Magnesiumsulfat zur Eklampsie-Prophylaxe: Langzeiteffekte für Mütter und Kinder?

Die Magpie Trial ist eine große internationale Studie, in der randomisiert Magnesiumsulfat gegenüber Placebo bei Präeklampsie verglichen wird. Nachdem bereits im Jahr 2002 über Kurzeitergebnisse zum Überleben der Mutter berichtet worden ist, wurden aktuell die diesbezüglichen Follow-up-Daten publiziert (The Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. 2007):

In der Magpie Trial waren ursprünglich 10 141 Frauen mit Präeklampsie aus 33 Ländern vor der Geburt oder bis zu 24 Stunden nach der Geburt in eine Magnesiumsulfat-Gruppe und eine Placebo-Gruppe randomisiert. Von 3 283 der geborenen Kinder konnten in der Follow-up-Studie Daten zum Überleben und der gesundheitlichen Entwicklung bis zum Alter von 18 Monaten eingeholt werden. Zugleich ließ sich von 3 375 Müttern der Gesundheitszustand zwei Jahre nach der Geburt ermitteln bzw. klären, ob sie gestorben waren.

Langfristig keine erhöhten Risiken für Kinder durch Magnesiumsulfat-Prophylaxe

Von den 1 635 Kindern, deren Mütter der Magnesiumsulfat-Gruppe angehörten, waren 245 nach 18 Monaten gestorben oder hatten eine neurosensorische Behinderung (15,0 %). In der Placebo-Gruppe waren es 233 von 1 648 Kindern (14,1 %). Auch bezüglich der Notwendigkeit von Behandlungen in Kliniken und bei Krankenhausaufenthalten ergab sich bei den Kindern beider Gruppen kein signifikanter Unterschied (Abb. 1).

Langfristige Sicherheit für Frauen bei Magnesiumsulfat-Prophylaxe

Von 1 650 Frauen, die während ihrer Schwangerschaft und nach der Entbindung der Magnesiumsulfat-Gruppe angehörten, waren nach zwei Jahren 58 gestorben oder schwer erkrankt, wobei diese Ereignisse möglicherweise im Zusammenhang mit der Präeklampsie standen. In der Placebo-Gruppe waren das 72 von 1 725 Frauen (RR: 0,84; Abb. 2).

FAZIT: Dem verringerten Eklampsierisiko mit Magnesiumsulfat, das in der Magpie Trial registriert worden war, stehen keine negativen Langzeiteffekte bei Mutter und Kind gegenüber.

→ Die Ergebnisse aus dem Jahr 2002 zeigten bei Anwendung von Magnesiumsulfat nicht nur eine Halbierung der Eklampsierate sondern auch eine Verringerung des Risikos für die Mutter zu sterben. Doch erhöhte Risiken für Leben und Gesundheit der präeklampsischen Frauen und ihrer Kinder bestehen noch über Schwangerschaft und unmittelbare Postpartalperiode hinaus. Durch die Ergebnisse der Magpie Trial besteht weitgehende Sicherheit, dass mit der Ek-

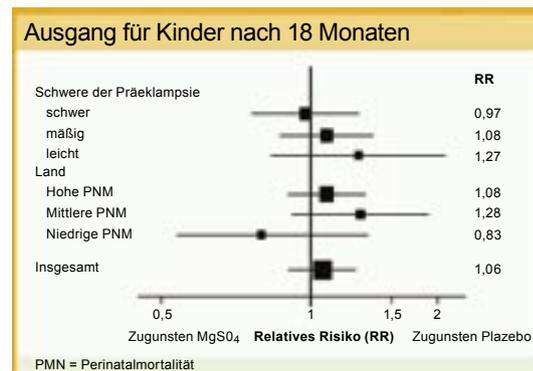


Abb. 1: Tod und neurosensorische Behinderung mit Subgruppenanalysen.

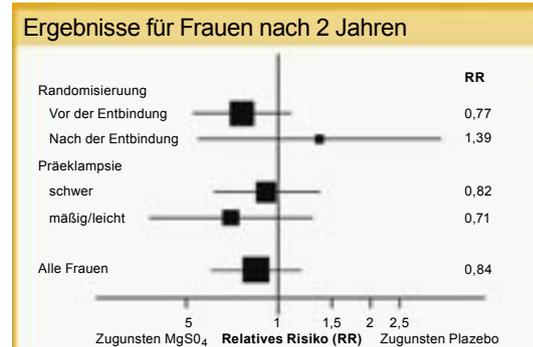


Abb. 2: Tod und schwere Erkrankungen die potenziell auf Präeklampsie zurückzuführen sind.

lampsie-Prophylaxe mit Magnesiumsulfat zumindest keine zusätzlichen Risiken für Mutter und Kind verbunden sind.

Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. 2007. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 114:289-299.

Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. 2007. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG* 114:300-309.

Leila Duley and The Magpie Trial Collaborative Group. 2002. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 359:1877-1890.

Blutfluss in uterinen und ovariellen Arterien nach Tubensterilisation gestört?

Nach abgeschlossener Familienplanung entscheiden sich zahlreiche Frauen für eine Tubensterilisation. Doch verschiedentlich werden Bedenken vorgebracht, bei dem Eingriff könne der utero-ovarielle Blutzufuhr gestört werden. Sowohl die Methode selbst als auch die angewandte Operationstechnik wurden mit einem veränderten Menstruationsmuster und ovariellen Funktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. Diesbezüglich wurde aktuell der mit Farbdoppler-Ultraschall gemessene Blutfluss in den uterinen und ovariellen Arterien vor und nach Tubensterilisation, die mittels Elektrokauterisation oder Fadenligatur nach Pomeroy durchgeführt wurde, verglichen (Dede FS, et al. 2007):

Insgesamt 90 Teilnehmerinnen mit regelmäßigen Zyklen, die sich für eine Tubensterilisation entschieden hatten, beteiligten sich an der prospektiven Studie. Je nach Wahl der Patientin wurde entweder eine laparoskopische Tubenligatur durch bipolare Elektrokauterisation oder eine Tubenligatur über Minilaparotomie nach Pomeroy am Tag zwei bis fünf der Follikelphase vorgenommen.

Der Blutfluss in den uterinen und ovariellen Arterien wurde am 3. Tag des Zyklus vor dem Eingriff, am dritten postoperativen Tag und am 3. Tag des Zyklus

drei Monate nach der Operation mittels Farbdoppler-Ultraschall analysiert.

Unabhängig von der Operationsmethode keine Veränderung des Pulsatilitätsindex

Weder bei den Frauen, die sich nach der Pomeroy-Methode haben sterilisieren lassen, noch bei den Frauen, die die Elektrokauterisation gewählt haben, war drei Tage nach dem Eingriff und im dritten postoperativen Zyklus eine signifikante Veränderung des Pulsatilitätsin-

dexes in den uterinen und ovariellen Arterien nachweisbar.

FAZIT: Der Blutfluss in den uterinen und ovariellen Arterien hatte sich nach Tubensterilisation mittels Elektrokauterisation oder Fadenligatur nach Pomeroy auch drei Monate postoperativ nicht verändert.

→ Nach Tubensterilisation mit verschiedenen Techniken wurden Veränderungen des Menstruationsmusters und der ovariellen Funktionen beobachtet. Bisherige Untersuchungen des Blutflusses zum Uterus und den Ovarien nach Tubensterilisation erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Die aktuellen Ergebnisse bestätigen die Auffassung, wonach es keine gesicherten Hinweise auf eine negative Beeinflussung des Menstruationsmusters und der ovariellen Funktionen durch eine sachgemäß ausgeführte Tubensterilisation gibt. mai ◀

Dede FS, Akyuz O, Dilbaz B, et al. 2007. Color Doppler flow analysis of uterine and ovarian arteries before and after tubal sterilization: Electrocautery versus Pomeroy. Gynecol Obstet Invest 61:45.48.

Angeborene Immunantwort bei Trichomoniasis in der Schwangerschaft

Bei einer Infektion mit *Trichomonas vaginalis* in der Schwangerschaft steht zu befürchten, dass es zur Frühgeburt, frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM; preterm premature rupture of membranes) und/oder einem geringen Geburtsgewicht kommt. Ob sich hieraus die Indikation zur Behandlung einer asymptomatischen Infektion mit *T. vaginalis* in der Schwangerschaft stellt, wird aufgrund kontraproduktiver Therapieerfahrungen kontrovers diskutiert. Um die Mechanismen aufzuklären, die bei einer Infektion mit *T. vaginalis* zu einem unbefriedigenden Schwangerschaftsergebnis führen können, wurde der Zusammenhang zwischen einer asymptomatischen Trichomoniasis und der Aktivierung neutrophiler Granulozyten in der Schwangerschaft untersucht (Simhan HN, et al. 2007):

Zu den angeborenen Abwehrmechanismen gehört die Sekretion verschiedener antimikrobieller Peptide auf Körperoberflächen, die mit der Außenwelt in Verbindung stehen. In der Vagina sezernieren durch Antigenkontakt aktivierte neutrophile Granulozyten insbesondere α -Defensine und im Zervikalschleim hauptsächlich Interleukin-8 (IL-8).

Eine erhöhte Konzentration neutrophiler α -Defensine in der Vaginalflüssigkeit wurde mit Frühgeburten vor der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) in Verbindung gebracht.

Teilnehmerinnen der Kohortenstudie waren 65 schwangere Frauen (7. bis 22. SSW) mit einem vaginalen pH > 4,4. Ausschlusskriterien waren eine bis zu

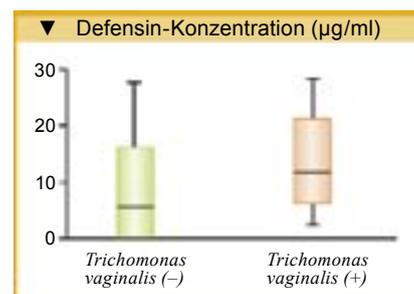


Abb. 1: Konzentration von Defensinen in der Vagina bei Schwangeren mit oder ohne asymptomatischer Trichomoniasis.

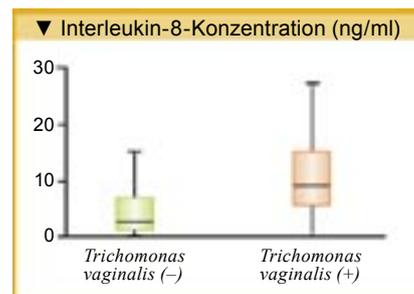


Abb. 2: Konzentration IL-8 im Zervikalschleim bei Schwangeren mit oder ohne asymptomatischer Trichomoniasis (nach Simhan HN, et al. 2007).

14 Tage vorausgegangene Antibiotika-Therapie, eine andere sexuell übertragbare Krankheit als Trichomoniasis, vaginale Symptome oder Blutungen und Mehrlingsschwangerschaften.

Bestimmt wurden die Konzentrationen der α -Defensine in der Vaginalflüssigkeit und des IL-8 im Zervikalschleim.

Zervikale IL-8- und vaginale Defensin-Konzentration bei Trichomoniasis in der Schwangerschaft erhöht

Bei 22 der 65 symptomlosen Schwangeren wurde in Kultur eine Infektion mit *T. vaginalis* nachgewiesen. In 47 Fällen

wurde eine bakterielle Vaginose diagnostiziert (14 Fälle in der Gruppe mit und 33 Fälle in der Gruppe ohne Trichomoniasis).

Die medianen Konzentrationen an Defensinen in der Vagina und an IL-8 in der Zervix waren bei Schwangeren mit Trichomoniasis signifikant höher als bei den nicht infizierten Kontrollen (Abb. 1, 2).

Bei sämtlichen mit *T. vaginalis* infizierten Frauen lagen die Defensine und IL-8 oberhalb der Nachweisgrenze.

FAZIT: Bei einer asymptomatischen Trichomoniasis in der Schwangerschaft ist die Immunantwort durch die Aktivie-

rung neutrophiler Granulozyten gekennzeichnet.

→ Der Trichomoniasis in der Schwangerschaft sollte Beachtung geschenkt werden. Es gilt die Immunmechanismen aufzuklären, durch die das Schwangerschaftsergebnis bei einer Infektion mit *T. vaginalis* negativ beeinflusst wird, um auf dieser Basis mit der Schwangerschaft verträgliche Therapien entwickeln zu können.

mai ◀

Simhan HN, Anderson BL, Krohn MA, et al. 2007. Host immune consequences of asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 196:59e1-59e5.

Ist die Kontraktilität des Uterus bei Adipositas herabgesetzt?

Bei adipösen Frauen ist die Rate an Kaiserschnittentbindungen deutlich höher als bei normalgewichtigen Frauen. Als Erklärung hierfür wurden zwei Hypothesen aufgestellt: Erstens wurde davon ausgegangen, dass bei adipösen Gebärenden häufig Komplikationen aufgrund schlechter Kontraktilität des Uterus auftreten, d.h. es wird ein Kaiserschnitt aufgrund unzureichender Wehentätigkeit und zur Vorbeugung postpartaler Blutungen vorgenommen. Zweitens wurde angenommen, dass das Myometrium von adipösen Frauen in vitro nur eine verminderte Fähigkeit zu kontrahieren besitzt. Beide Hypothesen wurden überprüft (Zhang J, et al. 2007):

Retrospektiv wurden die Daten von 3 913 Geburten nach Einzelschwangerschaften analysiert. Prospektiv wurden in vitro Kraft und Häufigkeit sowie der intrazelluläre $[Ca^{2+}]$ -Fluss spontaner Kontraktionen in Myometrium-Biopsien gemessen und mit dem mütterlichen Body Mass Index (BMI) in Beziehung gesetzt. Die Biopsien stammten von 73 Frauen, die sich für eine Kaiserschnittentbindung entschieden hatten.

Kaiserschnitt-Risiko bei Adipositas signifikant erhöht

Von den 3 913 ausgetragenen Einzelschwangerschaften waren die Mütter in 1 106 Fällen (28 %) übergewichtig und in 566 Fällen (15 %) adipös.

Das Risiko für eine Kaiserschnittentbindung nahm bei übergewichtigen und adipösen Frauen signifikant zu. Besonders häufig wurde der Notfall-Kaiserschnitt

aufgrund einer Verzögerung im ersten Wehenstadium erforderlich (Abb.). Bei einem Großteil der notwendigen Kaiserschnitte bei adipösen Frauen hatte das Kind ein normales Geburtsgewicht.

Abnehmende myometriale Aktivität mit zunehmendem Körpergewicht der Gebärenden

Spontane Kontraktionen der myometrialen Biopsien, die von adipösen Frauen bei Kaiserschnittentbindungen erhalten wurden, wiesen eine deutlich erniedrigte myometriale Aktivität auf. Mit zunehmendem Körpergewicht der Frauen nahmen die Frequenz und die Amplitude bei der Stärke der Kontraktionen und bei den Schwankungen der intrazellulären Kalzium-Konzentration deutlich ab.

FAZIT: Bei adipösen Gebärenden ist die Fähigkeit der Uterusmuskulatur be-

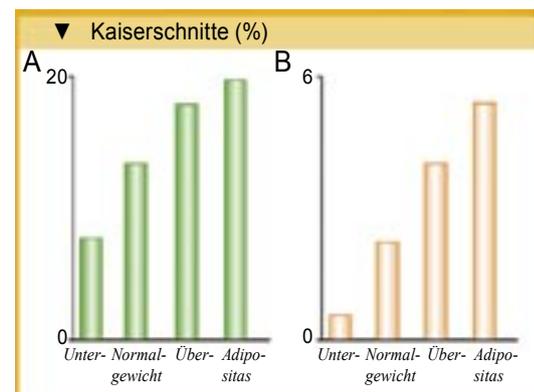


Abb.: Einfluss des Körpergewichts auf die Häufigkeit von Notfall-Kaiserschnitten:

A: Anteil der Kaiserschnittentbindungen insgesamt in Abhängigkeit vom BMI.

B: Anteil der Kaiserschnittentbindungen aufgrund einer Verzögerung im ersten Wehenstadium.

Untergewicht: BMI < 19,9 kg/m²,
Normalgewicht: BMI 20-24,9 kg/m²,
Übergewicht: BMI 25-29,9 kg/m²,
Adipositas: BMI > 30 kg/m².

(nach Zhang J, et al. 2007).

einträchtig, bei der Wehentätigkeit zu kontrahieren.

→ Schwangerschaften übergewichtiger und adipöser Frauen sollten generell als Hochrisiko-Schwangerschaften eingestuft werden. Zum wiederholten Male wird anhand von Studiendaten demonstriert, dass gegebenenfalls durch eine Gewichtsreduktion vor einer Schwangerschaft das Risiko einer Dystokie reduziert werden sollte.

rm ◀

Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S. 2007. Poor uterine contractility in obese women. BJOG 114:343-348.

Erhöhtes Osteoporoserisiko für Frauen mit einem verbreiteten Aromatase-Haplotyp

Die Knochenmineraldichte und das Osteoporoserisiko sind zu einem Großteil genetisch determiniert. Dabei spielen offenbar Gene eine Schlüsselrolle, die im Zusammenhang mit dem Estradiol-Metabolismus stehen. Diesbezüglich wurde ein Satz von vier Einzelnukleotidpolymorphismen des Aromatase-Gens (CYP19A1) hinsichtlich einer Verbindung mit dem Osteoporoserisiko postmenopausaler Frauen untersucht (Riancho JA, et al. 2007):

Vorausgegangene Untersuchungen haben Zusammenhänge verbreiteter Aromatase-Varianten und Osteoporose aufgedeckt. Auch über die Verbindung von Polymorphismen im Aromatase-Gen und der Knochenmineraldichte wurde bereits berichtet.

An der aktuellen Studie beteiligten sich 135 postmenopausale Frauen mit Vertebrofrakturen, die auf eine Osteoporose zurückzuführen waren. Die Kontrollgruppe umfasste 312 Frauen. Anhand der DNA von Blutzellen wurden die Allele von vier Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP; single nucleotide polymorphism) im Aromatase-Gen untersucht. Zudem wurden Bestimmungen der Expressionsrate des Aromatase-Gens im viszeralen Fett mittels Reverse-Trans-

skriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) in Realzeit durchgeführt. Die Proben stammten von 50 Probanden, die sich einer abdominalen Operation unterzogen hatten.

Unterschiedliche Verteilung der Haplotypen in der Fraktur- und Kontrollgruppe

Untersucht wurden 4 SNP mit Cytidin/Thymin (C/T), C/T, Adenin/Guanin (A/G) und C/G Allelen. Von den sich hieraus ergebenden möglichen 81 Haplotypen wurden nur 15 beobachtet. Die Kombinationen CTAG und TCGC treten unverhältnismäßig häufig auf, d.h. die untersuchten SNP befinden sich in einem stark ausgeprägten Kopplungsungleichgewicht.

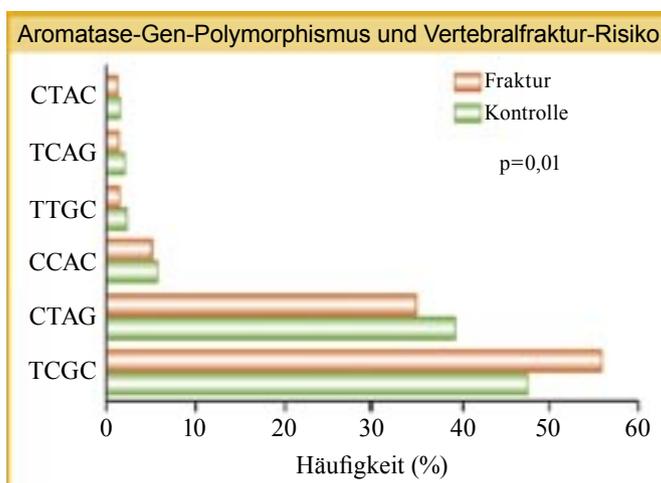


Abb. 1: Verteilung der Haplotypen des Aromatase-Gens (bezüglich der vier untersuchten SNP), deren Vorkommen in der Bevölkerung mehr als 1 % beträgt, bei Patientinnen mit einer Vertebrofraktur und Kontrollen. Weit überwiegend sind die beiden Haplotypen CTAG und TCGC vertreten. Ihre jeweilige Häufigkeit unterschied sich bei den Fraktur-Patientinnen und den Kontrollen signifikant (nach Riancho JA, et al. 2007).

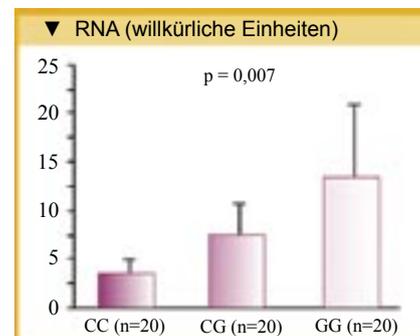


Abb. 2: Expression des Aromatase-Gens im Fettgewebe: Je nach Genotyp, bezogen auf die Allelen am rs1062033-Locus, wurden unterschiedliche Expressionsraten ermittelt (nach Riancho JA, et al. 2007).

Die Kombination TCGC war bei den Patientinnen mit Vertebrofraktur signifikant überrepräsentiert (Abb. 1).

Polymorphismen beeinflussen die Expressionsrate des Aromatase-Gens

Im Haplotyp TCGC, der mit einem erhöhten Frakturrisiko behaftet ist, enthält das vierte Allel (rs1062033-Locus) ein Cytidin. Bei Personen, die an diesem Genort zwei Allelen mit einem Cytidin aufweisen, wird das Aromatase-Gen deutlich geringer exprimiert als bei einem G- und einem C-Allel. Am höchsten ist die Expression bei zwei G-Allelen (Abb. 2).

FAZIT: Das Risiko für osteoporotische Vertebrofrakturen bei postmenopausalen Frauen ist bei Vorliegen eines verbreiteten Haplotyps des Aromatase-Gens signifikant erhöht.

→ Da der Risiko-behaftete Haplotyp des Aromatase-Gens in der Bevölkerung so weit verbreitet ist, hätte etwa jede zweite Frau ein genetisch bedingt erhöhtes Risiko für Vertebrofrakturen. Doch angesichts der komplexen Ätiologie von Osteoporose erscheint es unwahrscheinlich, dass die Knochenmasse durch ein einzelnes Gen in erheblichem Umfang beeinflusst wird.

Riancho JA, Valero C, Naranjo A, et al. 2007. Identification of an aromatase haplotype that is associated with gene expression and postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 92:660-665.

Wie wirkt sich eine eingeschränkte Nierenfunktion bei älteren Frauen auf das Hüftfrakturrisiko aus?

Bei Patientinnen mit (prä-) terminaler Niereninsuffizienz wurde eine erhöhte Hüftfrakturrate festgestellt. Keine Angaben gibt es hingegen darüber, ob bzw. inwieweit auch weniger schwere Nierenfunktionsstörungen das Hüftfrakturrisiko verändern. Dieser Frage wurde in einer Fall-Kohorten-Studie im Rahmen der prospektiven Study of Osteoporotic Fractures nachgegangen (Ensrud KE, et al. 2007):

Von den über 65 Jahre alten Teilnehmerinnen der Study of Osteoporotic Fractures wurden willkürlich 149 Frauen, die eine erste Hüftfraktur und 150 Frauen, die eine frische Wirbelkörperfraktur erlitten hatten, ausgewählt. Die bei diesen Frauen berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mit der bei weiteren, nach dem Zufallsprinzip ausgewählten 396 Frauen ohne Fraktur verglichen.

Die Knochendichte der Wirbelkörper und des proximalen Femur wurden mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) bestimmt. Zur Ermittlung der Knochendichte des Kalkaneus diente die Einzelphotonen-Absorptiometrie.

Nierenfunktionsstörungen prädestinieren insbesondere für trochantäre Femurfrakturen

Von den 396 ausgewählten Teilnehmerinnen hatten 77 Frauen eine GFR < 45 ml/min/1,73 m², 109 Frauen eine GFR von 45 bis 59 ml/min/1,73 m² und 209 Frauen eine GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m².

Nach Adjustierung für Alter, Gewicht und Knochendichte des Kalkaneus ergab sich bei Abnahme der berechneten GFR eine Zunahme des Hüftfrakturrisikos:

Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Hazard Ratio; HR) für Hüftfrakturen betrug 1,57 für Frauen mit einer berechneten GFR von 45 bis 59 ml/min/1,73 m² und 2,32 für Frauen mit einer berechneten GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² (Abb.).

Besonders stark erhöht war bei Frauen mit eingeschränkter Nierenfunktion das Risiko für trochantäre Femurfrakturen: die entsprechenden HR betragen 3,93 bzw. 7,17.

Der Zusammenhang zwischen einer mäßigen renalen Funktionseinschrän-

kung und dem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen erwies sich als unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren wie Alter, Körpergewicht und bemerkenswerterweise auch Knochendichte.

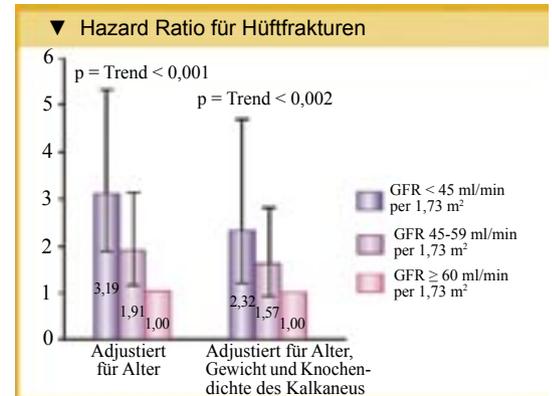
FAZIT: Bei älteren Frauen mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ist unabhängig von der Knochenmineraldichte insbesondere das Risiko erhöht, sich eine trochantäre Femurfraktur zuzuziehen.

Hintergrund:

Die Nierenfunktion hat vielfältige Auswirkungen auf den Knochenmineralstoffwechsel

Verschiedene Parameter der Nierenfunktion und der Nierenmorphologie sind altersabhängig. So nimmt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ab dem 40. Lebensjahr um ca. 10 ml/min/1,73 m² per Dekade ab. Allerdings bleibt sie bei gesunden älteren Menschen dennoch auf einem hinreichend hohen Niveau. Dessen ungeachtet tragen auch altersabhängige Faktoren dazu bei, dass bestimmte primäre und sekundäre Erkrankungen der Nieren bei älteren Patientinnen häufiger auftreten als bei jüngeren. Zudem wird die Nierenfunktion im Alter häufig durch Komorbiditäten (z.B. Atherosklerose, Hypertonie, Herzinsuffizienz) und eine vielfach stattfindende Multimedikation negativ beeinflusst.

Zwischen chronischen Nierenkrankheiten und dem Knochenmineralstoffwechsel bestehen komplexe Zusammenhänge, die unter dem Begriff „renale Osteodystrophie“ zusammengefasst werden. Darunter fallen auch Störungen des Knochenstoffwechsels, die nicht bzw. teilweise nicht in unmittelbarem Zusammenhang



Risiko einer ersten Hüftfraktur in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (nach Ensrud KE, et al. 2007).

→ Dem könnten Veränderungen im Mineralhaushalt zugrunde liegen, die sich von denen im Pathomechanismus der Osteoporose unterscheiden. jfs ◀

Ensrud KE, Lui L-Y, Taylor BC, et al. 2007. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. Arch Intern Med 167:133-139.

mit Osteoporose stehen. Hierzu gehören die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und ein Vitamin-D-Mangel. Das führt nicht allein zu einem Verlust an Knochenmineralmasse mit dem Erscheinungsbild der Osteoporose sondern auch zu einer verminderten Knochenqualität.

Die Pathogenese einer Knochenkrankheit bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit hat zahlreiche Facetten. Sie schließt Faktoren wie anomalen Kalzium, Phosphat-, Parathormon- und Vitamin-D-Stoffwechsel, Anomalitäten des Knochenumsatzes, der Mineralisation, des linearen Wachstums und der Festigkeit sowie eine Kalzifizierung der Gefäße oder anderer Gewebe ein. Der englische Name dieser noch zu definierenden systemischen Krankheit steht auch schon fest: „chronic kidney disease (CKD)-mineral and bone disorder (CKD-MBD). jfs ◀

Editorial: Sprague SM. 2007. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. Is it always osteoporosis?. Arch Intern Med 167:115-116.

Beeinflussen exogene Hormone die periurethralen Gefäße bei belastungsinkontinenten postmenopausalen Frauen?

Der Abfall der Serum-Estrogenkonzentration nach der Menopause führt im Harntrakt zu vermindertem Trophismus der vaskulären, muskulären und epithelialen Gewebe. Hiermit verbunden kommt es zu einer Verringerung des urethralen Verschlussdrucks. Diesbezüglich wurde bei belastungsinkontinenten, postmenopausalen Frauen die Wirkung einer kurzfristigen Hormontherapie auf die periurethralen Gefäße untersucht (Jármay-Di Bella ZIK, et al. 2007):

Insgesamt 38 postmenopausale Frauen mit urodynamisch abgesicherter Belastungsinkontinenz wurden drei Monate durchgehend mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination behandelt (0,625 mg konjugierte Estrogene plus 2,5 mg Medroxyprogesteronazetat). Ein Teil der Frauen (n = 18) hatte zuvor bereits eine dreimonatige Therapie nur mit konjugierten Estrogenen erhalten. Vor und im Ver-

lauf der Therapien wurden Messungen mittels Doppler-Velocimetrie an den periurethralen Gefäßen durchgeführt.

Deutliche Zunahme der Anzahl periurethraler Gefäße unter Hormontherapie

Sowohl unter einer Behandlung mit konjugierten Estrogenen allein als auch unter der Estrogen-Gestagen-Kombination wurde eine statistisch hoch signifikante Zunahme der periurethralen Gefäße registriert. Ihre Anzahl stieg in der dreimonatigen alleinigen Estrogentherapie im Mittel von 2,6 auf 6,0 und erhöhte sich unter der Weiterbehandlung mit der Kombinationstherapie auf 7,1. Bei Frauen, die nur die Kombinationstherapie für drei Monate erhalten hatten, stieg die Anzahl der periurethralen Gefäße durchschnittlich von 2,2 auf 6,5.

In beiden Gruppen war zudem eine Abnahme sowohl des Pulsatilitätsinde-

xes als auch des Widerstandsindex zu verzeichnen, ohne dass diese aber statistische Signifikanz erreichte.

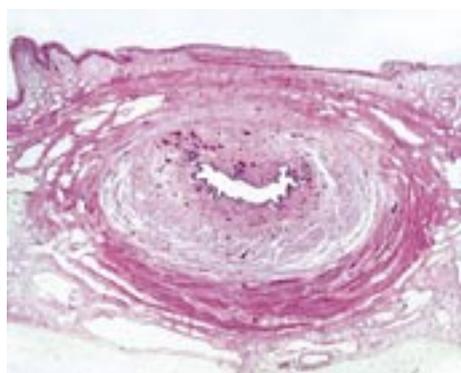
Die subjektive Beurteilung der Frauen bezüglich Veränderungen ihres Kontinenzproblems fiel überwiegend positiv aus.

FAZIT: Bei einer kurzfristigen Hormontherapie mit Estrogenen allein oder in Kombination mit einem Gestagen kommt es zu einer Zunahme der periurethralen Gefäße.

→ Hormontherapien werden von Urologen vielfach nicht als effektive Maßnahme in der Behandlung einer manifesten Belastungsinkontinenz bei postmenopausalen Frauen erachtet. Andererseits bescheinigt selbst die unerbittliche Cochrane-Analyse der Estrogensubstitution einen günstigen Effekt auf die Symptomatik bei Inkontinenz. In derselben Analyse wird aber auch von möglicherweise konträren Effekten bei der Behandlung mit einem Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparat ausgegangen.

Die Messung verbesserter velocimetrischer Parameter unter beiden Therapie-regimen lässt auf keine negativen Effekte einer Estrogen-Gestagen-Therapie auf die urethralen Gefäße schließen. *jfs* ◀

Jármay-Di Bella ZIK, GirãoMJBC, Di Bella V, et al. 2007. Hormonal influence on periurethral vessels in postmenopausal incontinent women using Doppler velocimetry analysis. *Maturitas* 56:297-302.



Harnröhre der Frau (Histologie: HE-Färbung).

Hintergrund

Rolle der periurethralen Gefäße beim Verschluss der Urethra

Die Urethra der Frau enthält unmittelbar unterhalb der Mukosa eine Schicht spongiöses erektilen Gewebes mit einem ausgeprägten Venenplexus. Messungen des Urethraldrucks lassen erkennen, dass der Blutfluss in den periurethralen Gefäßen einen wichtigen Beitrag zum Druck liefert, durch den die Harnröhre verschlossen wird. Diesbezügliche Berechnungen anhand des urodynamischen Druckprofils ergaben für den Blutfluss, die Muskulatur von Urethra und Beckenboden sowie das Bindegewebe einschließlich der periurethralen Gewebe je ein Drittel Anteil am urethralen Verschlussdruck.

Eine neuere Untersuchung ergab eine statistisch signifikante Abnahme des Doppler-ultrasonographisch gemessenen Pulsatilitätsindex in den periurethralen Gefäßen bei hysterektomierten postmenopausalen Frauen unter der Einnahme konjugierter Estrogene (0,625 mg/die) oder deren topischer Anwendung [1].

Yang et al. [2] untersuchten, welchen Einfluss individuelle, von der Patientin abhängige Faktoren (Alter, Anzahl der Geburten, Zyklus, Menopause, HRT) auf die mittels Doppler-Ultrasonographie gemessenen Parameter der urethralen Gefäße haben. Bis auf die negative Korrelation mit

der Zahl der Geburten im posterioren Gefäß war der Widerstandsindex unabhängig von individuellen Faktoren. Der vaskuläre Index korrelierte negativ mit dem Alter, dem BMI und der Menopause sowie positiv mit einer HRT. Die Vaskularisation der Harnröhre zeigte mit oder ohne Belastungsinkontinenz kein unterschiedliches Erscheinungsbild. *jfs* ◀

[1] Long CY, Liu CM, Hsu SC, et al. 2006. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the lower urinary tract of hysterectomized postmenopausal women. *Fertil Steril* 85:155-160.

[2] Yang JM, Yang SH, Huang WC. 2006. Functional correlates of Doppler flow study of the female urethral vasculature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 28:96-102.

Sinkt bei reichlichem Verzehr Lignan-haltiger Lebensmittel das Brustkrebsrisiko?

Ob Inhaltsstoffe pflanzlicher Lebensmittel das Brustkrebsrisiko positiv beeinflussen können, ist aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse nicht abschließend geklärt. Der mengenmäßig hohe Verzehr von Soja-Produkten in asiatischen Ländern wird aufgrund der in Soja reichlich enthaltenen Isoflavone mit der dort gegenüber westlichen Ländern geringeren Brustkrebsrate in Verbindung gebracht. Ein ähnlicher Zusammenhang von mehr oder weniger Isoflavonen in der Nahrung mit dem Brustkrebsrisiko ließ sich in westlichen Ländern nicht schlüssig nachvollziehen. Es gibt aber Hinweise darauf, dass Lignane in der Nahrung generell als Inhibitoren von Krebswachstum in Frage kommen. In einer großen französischen Studie wurde daher nach einem Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Lignan und dem Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen gefahndet (Touillaud MS, et al. 2007):

In der prospektiven Studie wurde untersucht, ob bei postmenopausalen Frauen ein Zusammenhang zwischen dem Risiko, ein invasives Mammakarzinom zu entwickeln, und der mit der Nahrung aufgenommenen Menge an vier pflanzlichen Lignan (Pinoresinol, Lariciresinol, Secoisolariciresinol, Matairesinol) besteht.

Risikoreduktion insbesondere bei zugleich ER- und PR-positiven Mammakarzinomen

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 7,7 Jahre (insgesamt 383 425 Personennjahre), innerhalb der 1 469 Fälle von Brustkrebs diagnostiziert wurden.

Entsprechend ihrem errechneten Verzehr von Lignan wurden die Frauen in Quartile eingeteilt:

Q1: < 878 µg/Tag

Q2: 878-1111 µg/Tag

Q3: 1112-1394 µg/Tag

Q4: 1395-5701 µg/Tag

Frauen in der obersten Quartile hatten gegenüber Frauen in der untersten Quartile ein deutlich vermindertes Brustkrebsrisiko (RR = 0,83 $P_{\text{trend}} = 0,02$). Von den untersuchten Lignan war allerdings nur Lariciresinol mit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion verbunden (p=0,01). Ferner war der beschriebene Zusammenhang nur für Mammakarzinome statistisch signifikant, die zugleich Estrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-positiv (ER⁺/PR⁺) waren. Von den anderen Steroidrezeptor-Kombinationen ER⁺/PR⁻, ER⁻/PR⁺

und ER⁻/PR⁻ verfehlte die erste nur knapp statistische Signifikanz bezüglich eines inversen Zusammenhangs zwischen der Höhe der Lignan-Zufuhr und der Höhe des Brustkrebsrisikos. Dies könnte aber auf die relativ geringe Zahl an ER⁺/PR⁻-Tumoren zurückzuführen sein.

FAZIT: Bei postmenopausalen Frauen reduziert ein hoher Anteil pflanzlicher Lignane in der Nahrung das Risiko für zugleich Estrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-positiv Mammakarzinome.

→ Im Gegensatz zu den Ergebnissen der aktuellen Studie mit postmenopausalen

Hintergrund:

Phytoestrogene: Laufen Lignane den Isoflavonen den Rang ab?

Der Begriff Phytoestrogen wurde vom finnischen Wissenschaftler Herman Adlercreutz in den 1980er Jahren geprägt. Zu den pflanzlichen Hormonen zählen die beiden wichtigen Stoffklassen der Isoflavone und der Lignane. Ihnen werden Eigenschaften von selektiven Estrogenrezeptor-Modulatoren beigemessen.

Isoflavone wurden bereits häufiger mit Krebs verhindernden Eigenschaften in Verbindung gebracht. Aktuelle Untersuchungen in westlichen Ländern wenden sich eher den Lignan zu. Sie verändern – ebenso wie den Isoflavonen – die Wirkung von Wachstumsfaktoren und inhibieren hierüber die Angiogenese. Ferner modifizieren sie die Aktivität von Enzymen und die Proteinsynthese.



Leinpflanze und Leinsamen.

Frauen ließ sich bei prämenopausalen Frauen keinerlei Verbindung zwischen der verzehrten Menge an Lignan und dem Brustkrebsrisiko nachweisen (Touillaud MS, et al. 2006). jfs ◀

Touillaud MS, Thiébaud ACM, Fournier A, et al. 2007. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 99:475-486.

Touillaud MS, Thiébaud ACM, Niravong M, et al. 2006. No association between dietary phytoestrogens and risk of premenopausal breast cancer in a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:2574-2576.

Im Gegensatz zu den Isoflavonen sind Lignane in pflanzlichen Lebensmitteln weit verbreitet. Als ihre wichtigen Quellen gelten Roggen, Leinsamen, andere Ölsamen sowie verschiedene Gemüse und Früchte (Brokkoli, Ananas). Bei den Essgewohnheiten in westlichen Ländern werden daher eher Lignane als Isoflavone mit der Nahrung aufgenommen. Die pflanzlichen Lignane werden im Darm weitgehend in biologisch aktive Enterolignane umgewandelt. Insgesamt sind Antikrebs-Effekte aber wohl weniger auf einzelne Bestandteile zurückzuführen, als vielmehr auf eine konzertierte Aktion zahlreicher phenolischer Verbindungen, einschließlich der Isoflavonoide und Lignane (Adlercreutz). jfs ◀

Welches langfristige Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten haben Brustkrebs-Patientinnen nach dem 10-Jahresüberleben?

Für Mammakarzinom-Patientinnen, die in den 1960er und 1970er Jahren eine Radiotherapie erhalten hatten, war das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten in der Folgezeit deutlich erhöht. Über diesbezügliche Risiken für Patientinnen, die in späteren Jahren mit verfeinerten Bestrahlungstechniken behandelt wurden, haben bisherige Studien noch keine schlüssigen Daten geliefert. Eine aktuelle holländische Untersuchung trägt zu dieser Fragestellung detaillierte Risikoanalysen für Brustkrebs-Patientinnen nach dem 10-Jahresüberleben bei (Hooning MJ, et al. 2007):

In einem Kollektiv von 4 414 Patientinnen, die sich von 1970 bis 1986 einer Brustkrebs-Therapie unterzogen hatten, wurde nach dem 10-Jahresüberleben die behandlungsspezifische Inzidenz kardiovaskulärer Krankheiten analysiert. Das hierbei ermittelte kardiovaskuläre Risiko wurde mit dem in der allgemeinen Bevölkerung verglichen und in Verbindung mit den angewandten Therapien analysiert.

Erheblicher Einfluss von Alter und Follow-up-Intervall auf das kardiovaskuläre Risiko

Im Studienkollektiv ereigneten sich im Beobachtungszeitraum von median 18 Jahren insgesamt 942 kardiovaskuläre Ereignisse. Beim Vergleich mit der auf Bevölkerungsbasis zu erwartenden Anzahl von nur 725 Ereignissen, errechnete sich ein standardisiertes Inzidenzrisiko (SIR) von 1,3.

Mit zunehmender Nachbeobachtungszeit stieg das Risiko für Angina pectoris erheblich an, während das Herzinfarkt-Risiko abnahm. Für Patientinnen, die beim Behandlungsbeginn jünger als 45 Jahre alt waren, ergab sich eine deutliche Erhöhung des Risikos für Angina pectoris und Herzinsuffizienz (SIR: 1,67 bzw. 3,87).

Kardiovaskuläres Risiko in Abhängigkeit von der erhaltenen Therapie bezogen auf den Bevölkerungsquerschnitt

Die Risiken für Herzinfarkt, Angina pectoris und Herzinsuffizienz waren bei den bestrahlten Patientinnen gegenüber der allgemeinen weiblichen Bevölkerung

jeweils statistisch erhöht (SIR: 1,33, 1,42 bzw. 1,23). Im Gegensatz dazu waren die Risiken für Herzinfarkt und Herzinsuffizienz bei Patientinnen, die nur operiert worden waren, im Vergleich zum Bevölkerungsquerschnitt sogar erniedrigt (SIR: 0,68 bzw. 0,85).

Kardiovaskuläre Risiken der Brustkrebs-Therapien im Vergleich untereinander

Die Radiotherapie war über die gesamte Beobachtungszeit hinweg im Vergleich zur alleinigen operativen Behandlung mit einem signifikant höheren Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten verbunden (Hazard Ratio [HR]: 1,41). Bei einer Aufteilung des Behandlungszeitraums in eine Periode von 1970 bis 1979 und eine von 1980 bis 1986 (Abb. 1) ergeben sich HR von 1,49 und 1,35 (nicht signifikant).

Die Bestrahlung der Mammaria interna Lymphknotenkette nach 1979 war mit keinem erhöhten Herzinfarkt-Risiko mehr verbunden, während die Risiken für Herzinsuffizienz und Herzklappeninsuffizienz deutlich erhöht blieben.

Eine Strahlentherapie in Verbindung mit einer Chemotherapie kann das Risiko für Herzinsuffizienz deutlich erhöhen (Abb. 2).

Beim Hinzukommen weiterer kardialer Risikofaktoren zu einer Radiotherapie, ergaben die Analysen insbesondere für die Kombination von Radiotherapie und Rauchen eine mehr als additive Erhöhung des Herzinfarkttrisikos.

FAZIT: Radiotherapien, auch wie sie in den frühen 1980er Jahren praktiziert

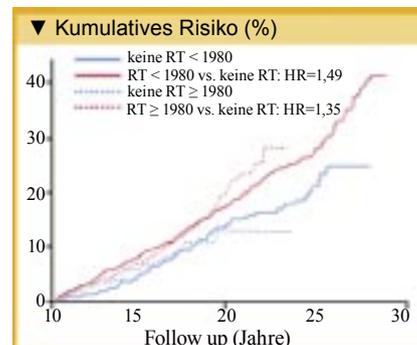


Abb. 1: Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten in Abhängigkeit von einer Strahlentherapie und dem Behandlungszeitraum (nach Hooning MJ, et al. 2007).

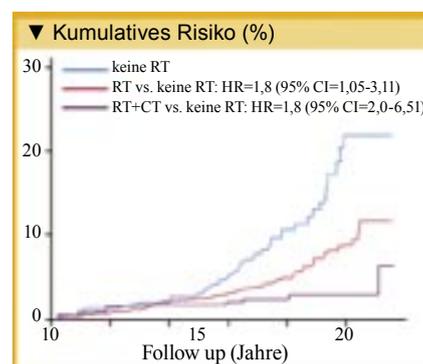


Abb. 2: Risiko für Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von einer Strahlentherapie, alleiniger Operation und Strahlentherapie plus Chemotherapie seit 1980 (nach Hooning MJ, et al. 2007).

wurden, sind – wie in der Periode zuvor – mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten verbunden.

→ In dieser Untersuchung beschränkte man sich auf Analysen der Patientinnen mit 10-Jahresüberleben, da zuvor nachgewiesen worden war, dass sich mit einer Strahlentherapie verbundene kardiale Risiken vor 10 Jahren nach der Behandlung kaum bemerkbar machen.

Bei Strahlenbehandlungen nach 1979 haben sich verschiedene kardiovaskuläre Risiken nivelliert. Weitere Risikoreduktionen infolge veränderter Therapieschemata in der Zeit nach 1986 sind anzunehmen. Insbesondere wurde die Bestrahlung der Mammaria interna Lymphknotenkette seit den 1990er Jahren zunehmend zurückgefahren.

jfs ◀

Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP. 2007. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:1-11.

Zoledronsäure verhindert Knochenverluste unter einer endokrinen Mammakarzinomtherapie bei prämenopausalen Frauen

Die adjuvante endokrine Therapie bei hormonresponsivem Mammakarzinom ist vielfach mit einem erheblichen Verlust an Knochenmineraldichte verbunden. In einer aktuellen österreichischen Studie wurde untersucht, inwieweit sich Knochenverluste unter einer endokrinen Therapie bei prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen mit Zoledronsäure vermeiden lassen (Gnant MFX, et al. 2007):

Die Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12 ist eine randomisierte, multizentrische, offene vierarmige Phase-III-Studie. In ihr wurden 401 prämenopausale Frauen mit einem Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptor-positivem Stadium I oder II Brustkrebs postoperativ entweder mit Tamoxifen (20 mg/die oral) und Goserelin (3,6 mg alle 28 Tage subkutan) oder mit Anastrozol (1 mg/die oral) und Goserelin jeweils mit oder ohne Zoledronsäure (4 mg alle 6 Monate intravenös) behandelt. Knochendichtemessungen des Trochanters und der Lendenwirbelsäule erfolgten zu Beginn der Behandlung sowie nach 6, 12, 24 und 36 Monaten.

Gleichbleibende Knochenmineraldichte in Hüfte und Wirbelsäule bei gleichzeitiger Therapie mit Zoledronsäure

Die Patientinnen in den beiden Behandlungsarmen ohne Zoledronsäure erlitten während der drei Beobachtungsjahre jeweils signifikant hohe Verluste an Knochenmineraldichte im Trochanter und den Lendenwirbeln. Unter der Therapie mit Anastrozol waren die Verluste deutlich größer als unter Tamoxifen (Abb. 1, 2).

Wurde zusätzlich mit Zoledronsäure behandelt, blieb die Knochenmineraldichte im Trochanter und in den Lendenwirbeln sowohl unter Tamoxifen als auch unter Anastrozol konstant.

Hohe Rate an Osteopenie und Osteoporose durch Verluste an Knochenmineraldichte im Lendenbereich

Ohne Therapie mit Zoledronsäure veränderte sich der T-Score insgesamt unter Tamoxifen im Mittel um -1,1 und unter

Anastrozol um -2,6. Am höchsten war der Knochenverlust in der Lendenwirbelsäule. Von den mit Anastrozol behandelten Patientinnen hatten 54 % nach 36 Monaten eine Osteopenie, d.h. der T-Score lag zwischen -1 und -2,5 Standardabweichungen unterhalb des Durchschnitts gesunder junger Frauen. Zugleich hatten 25 % der Frauen eine Osteoporose, d.h. einen T-Score > -2,5 (Abb. 3).

FAZIT: Die endokrinen Therapien hatten einen erheblichen Knochenmasseverlust

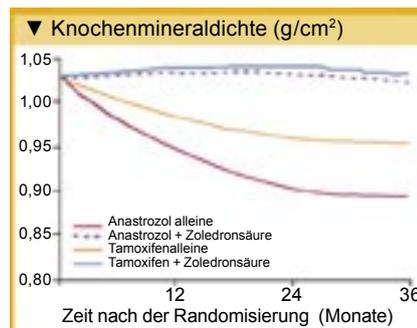


Abb. 1: Veränderung der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule unter Tamoxifen oder Anastrozol jeweils ± Zoledronsäure (nach Gnant MFX, et al. 2007).

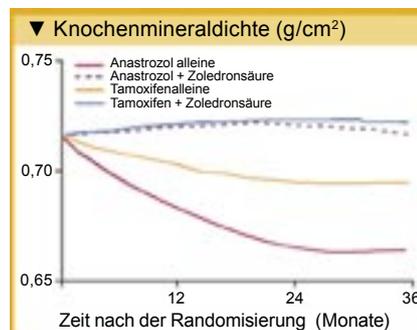


Abb. 2: Veränderung der Knochenmineraldichte in der Hüfte unter Tamoxifen oder Anastrozol jeweils ± Zoledronsäure (nach Gnant MFX, et al. 2007).

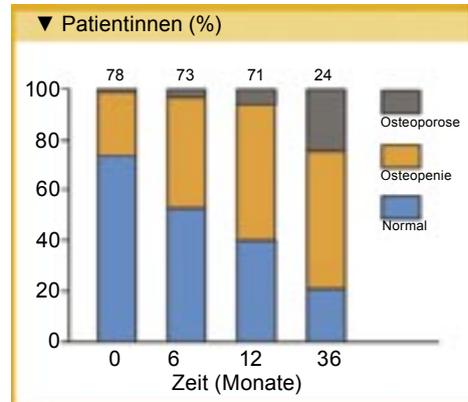


Abb. 3: Anteil der Patientinnen mit normaler Knochenmineraldichte, Osteopenie und Osteoporose der Lendenwirbelsäule unter der Therapie mit Anastrozol allein (nach Gnant MFX, et al. 2007).

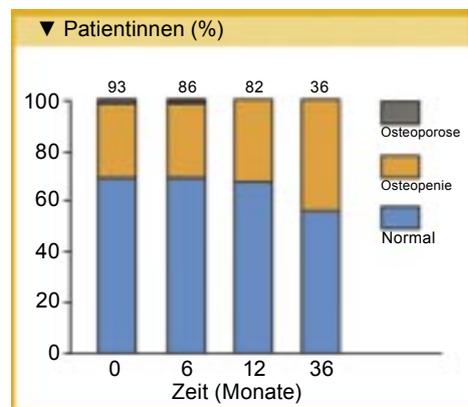


Abb. 4: Anteil der Patientinnen mit normaler Knochenmineraldichte, Osteopenie und Osteoporose der Lendenwirbelsäule unter der Therapie mit Anastrozol plus Zoledronsäure (nach Gnant MFX, et al. 2007).

bei den prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen zur Folge. Mit 4 mg Zoledronsäure alle sechs Monate traten keine Knochenmasseverluste auf.

→ In dieser Studie wurde zum ersten Mal gezeigt, dass durch die Kombination eines Aromatasehemmers mit einem Bisphosphonat Knochenmineralverluste bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen unter adjuvanter Therapie sicher vermieden werden können.

jfs ◀

Die Studie wurde zum Teil durch AstraZeneca und Novartis Pharmaceuticals unterstützt.

Gnant MFX, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. 2007. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 25:820-828.

Angeborene Thromboseneigung

APC-Resistenz infolge Faktor-V-Leiden-Mutation



Dr. med.
Hannelore Rott
(Duisburg)

Thrombophilie bezeichnet eine erhöhte Thromboseneigung infolge veränderter Eigenschaften des Blutes und/oder der Gefäßwände. Die wesentlichen Faktoren, die zur Entstehung einer Thrombose führen können, wurden bereits Mitte des 19. Jahrhunderts beschrieben (Virchow-Trias): Veränderungen an der Gefäßwand, Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit und Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes, die zu einer erhöhten Gerinnungsneigung führen. Heutzutage verengt sich der Begriff Thrombophilie weitgehend auf die Hyperkoagulabilität. Bei dieser spielen Hämostasestörungen eine Rolle, die entweder auf eine erhöhte Aktivität von Prokoagulantien im Plasma oder auf eine eingeschränkte Funktion von Antikoagulatoren zurückzuführen sind. Vielfach haben solche Störungen einen genetischen und familiären Hintergrund. Am häufigsten ist die so genannte Faktor-V-Leiden-Mutation, deren Träger sechs bis acht Prozent der Bevölkerung ausmachen.

Gerinnungsfaktoren und Anti-koagulatoren stehen in einem empfindlichen Gleichgewicht

Gerinnungsfaktoren sind in der Leber gebildete Proteine, die im Rahmen einer Gerinnungskaskade letztendlich zur Bildung von Fibrin führen, das im Zusammenspiel mit den Thrombozyten bei Verletzungen den Blutpfropf (Thrombus) bildet. Dieses System bedarf einer fein abgestimmten Regulierung, damit sich nicht ohne Anlass kleine Thromben bilden, die das Risiko einer Thrombose/Thromboembolie beinhalten. Antikoagulatoren fungieren daher quasi als Gegenspieler der Gerinnungsfaktoren und stehen mit diesen in einem empfindlichen Gleichgewicht. Bei diesen „Koagulationsbremsen“ handelt es sich um Proteasen, die in der Lage sind, die Spaltung bestimmter Gerinnungsfaktoren zu katalysieren.

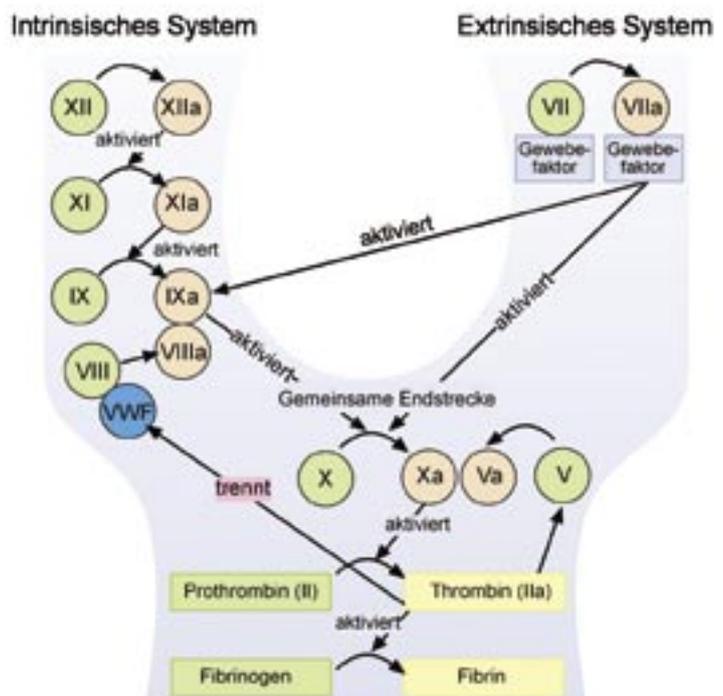
Als wichtiger körpereigener Hemmstoff der Gerinnung fungiert das Protein C, das in einer Feedback-Schleife durch Thrombin aktiviert wird, nachdem dieses mit Thrombomodulin einen Komplex gebildet hat. Zusammen mit seinem Kofaktor, dem Protein S, inhibiert aktiviertes Protein C (APC) unter anderem die prokoagulatorische Wirkung von Faktor V.

Faktor V ist Kofaktor des aktivierten Faktors X. Es bildet zusammen mit diesem den Prothrombinasekomplex, durch den es zur Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa) kommt. Wird die Kinetik der Proteolyse von Faktor V wie im Fall der Faktor-V-Leiden-Mutation verändert, kommt es zu Gerinnungs-

störungen – im genannten Beispiel zu einer Thrombophilie.

Verschiebung des Gerinnungsgleichgewichts in Richtung Hyperkoagulabilität

Bei Patienten mit der Faktor-V-Leiden-Mutation ist die Spaltungsstelle



Gerinnungskaskade (stark vereinfachte Darstellung).

des Faktors V so verändert, dass ihn APC nur noch verlangsamt spalten kann. Dies bewirkt eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung einer deutlich vermehrten Gerinnung (Hyperkoagulabilität).

APC-Resistenz wurde erstmals 1993 in Schweden von Björn Dahlbäck beschrieben. An der Universität im holländischen Leiden entdeckte man dann ein Jahr später, dass mehr als 90 % der Fälle von APC-Resistenz auf eine bestimmte Mutation im Gen für den Faktor V zurückzuführen sind. Nur in etwa 5 % der Fälle von APC-Resistenz liegt offenbar keine genetische Ursache vor. Dieses ungleiche Verhältnis führt dazu, dass APC-Resistenz vielfach mit der Faktor-V-Leiden-Mutation gleichgesetzt wird.

Die Faktor-V-Leiden-Mutation tritt in der kaukasischen Bevölkerung relativ häufig auf

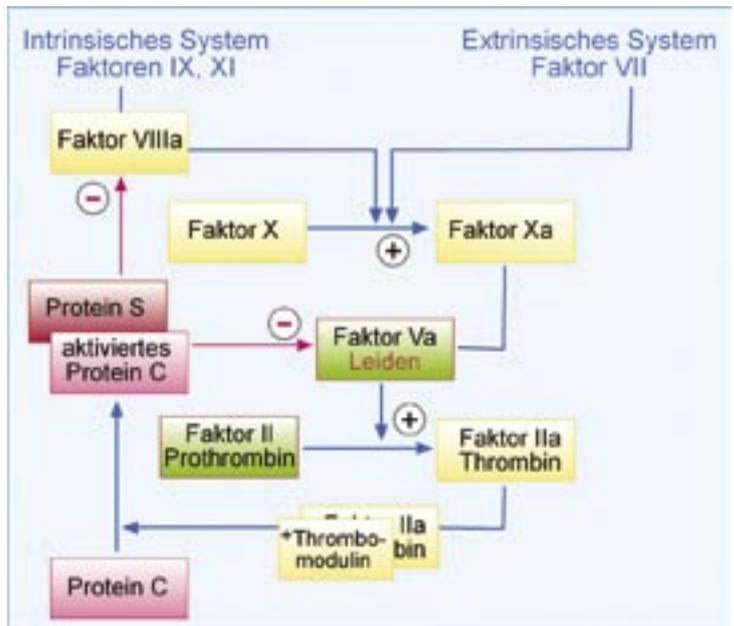
Das Gen für den Faktor V ist auf dem Chromosom 1 lokalisiert. Bei der Faktor-V-Leiden-Mutation handelt es sich um eine Punktmutation, bei der an Position 1691 ein Nukleotidaustausch G->A stattgefunden, und dadurch an Position 506 des Proteins ein Glutamin statt eines Arginins eingebaut wird.

Die Faktor-V-Leiden-Mutation ist der häufigste genetisch bedingte Gerinnungsdefekt, und kann Frauen und Männer gleichermaßen betreffen. Der Erbgang ist autosomal dominant, so dass Kinder bei einem heterozygoten Elternteil mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit ebenfalls Träger dieses Merkmals sind (geno- und phänotypisch).

In Europa sind 6 bis 8 % der Bevölkerung Träger der Faktor-V-Leiden-Mutation. Das erklärt die hohe Rate an Gerinnungsstörungen im kaukasischen Völkertamm. In anderen Rassen (Asiaten, Afrikaner) kommt diese Mutation nicht vor.

Wenn eine Genveränderung bei mehr als 2 % der Bevölkerung auftritt, spricht man eigentlich von Polymorphismus, d.h. von gleichzeitigem Vorkommen unterschiedlicher Merk-

Nach Aktivierung der Gerinnungsfaktoren IX und XI des intrinsischen Systems und des Faktors VII des extrinsischen Systems der Gerinnungskaskade kommt es auf der gemeinsamen Endstrecke beider Systeme zur Aktivierung des Faktors X. Faktor Xa bewirkt zusammen mit seinem Kofaktor, dem aktivierten Faktor V, die Spaltung von Prothrombin zu Thrombin. Letzteres geht mit Thrombomodulin einen Komplex ein und aktiviert Protein C.



male in einer Bevölkerungsgruppe. Richtiger wäre somit die Bezeichnung Faktor-V-Polymorphismus.

Studien haben zudem gezeigt, dass eine Faktor-V-Leiden-Mutation nicht nur von Nachteil sein muss. Ihre Träger haben bei Verletzungen, Operationen und Geburten einen geringeren Blutverlust. Das ist entwicklungs geschichtlich vielleicht sogar ein Vorteil gewesen, so dass dieses Merkmal relativ weit verbreitet ist.

Bei familiärer Belastung ist ein Gentest zumindest bei weiblichen Familienmitgliedern sinnvoll

Etwa eine von Tausend Personen in der Gesamtbevölkerung erleidet pro Jahr eine Thrombose. Bei den unter 45-jährigen Frauen ist es etwa jede Zehntausendste. Angesichts dieser Zahlen scheidet ein allgemeines Thrombophilie-Screening allein schon aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten aus. Es gilt daher, den Personenkreis einzukreisen, bei dem eine Thrombophilie-Diagnose sinnvoll erscheint.

Insbesondere bei thromboembolischen Komplikationen bereits vor dem 45. Lebensjahr sollte an eine hereditäre Thrombophilie gedacht werden. Eine solche sollte aber auch im Falle eines besonders schweren Er-

eignisses bzw. bei Rezidiven bis zum Alter von 60 Jahren in Betracht gezogen werden. Ferner sind wiederholt auftretende Aborte ein möglicher Hinweis auf eine hereditäre Thrombophilie. Das wichtigste Indiz für eine ererbte Gerinnungsstörung liefert aber immer die Familienanamnese.

Eine Blutentnahme bei Kindern ist jederzeit möglich. Empfehlenswert ist die Untersuchung bereits ab dem ersten Lebensjahr, spätestens jedoch vor einem geplanten operativen Eingriff.

Was ist bei Trägerinnen einer Faktor-V-Leiden-Mutation zu beachten?

Heterozygote Träger einer Faktor-V-Leiden-Mutation weisen ein ca. fünf- bis zehnfach erhöhtes Thromboembolie-Risiko auf. Im Fall der Homozygotie steigt dieses Risiko sogar auf etwa das Achtzigfache. In Risikosituationen – hier sind insbesondere die orale Einnahme von Estrogenen (Pille, bestimmte HRT-Präparate) und die Schwangerschaft zu nennen – steigt das Thrombose-Risiko weiter an. So haben heterozygote Merkmalsträgerinnen bei Einnahme einer estrogenhaltigen Pille ein 35-fach erhöhtes Risiko. →



Frauen, die bereits eine Thrombose hatten, werden sofort nach Feststellung der Schwangerschaft einmal täglich mit einem niedermolekularen Heparin behandelt. Trägerinnen der Faktor-V-Leiden-Mutation haben ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen.

Ferner wurde eine erhöhte Rate an Schwangerschaftskomplikationen bei Vorliegen einer Faktor-V-Leiden-Mutation beschrieben. Daher sind Schwangerschaften gegebenenfalls besonders zu überwachen und bedürfen eventuell einer Intervention mit Heparin.

Auch bei der Einnahme bestimmter Medikamente kann das Thromboserisiko erhöht sein. Bekannt ist das für Kortison in Tablettenform, bestimmte Antihormone (Tamoxifen zitat) und etliche mehr.

Die Entscheidung für eine Behandlung bei Thrombophilie muss immer auf den Einzelfall abgestimmt werden

Den Gendefekt selbst kann man nicht behandeln. Symptomlose Merkmalsträger ohne Thrombosen in der Vorgeschichte benötigen keine Dauermedikation. Sie sollten lediglich auf Risikosituationen aufmerksam gemacht werden und für solche Fälle mit ausreichend Heparinspritzen versorgt werden. So lässt sich eine Thrombose mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit verhindern.

Nach Thrombosen ist eine Medikation mit einem die Blutgerinnung herabsetzenden Medikament zu empfehlen (Phenprocoumon, Warfarin, Acenocoumarol). Die Dauer der Behandlung sollte je nach Schwere der Erkrankung sechs bis zwölf Monate betragen. Liegen allerdings wiederholt auftretende, d.h. rezidivierende thromboembolische Ereignisse oder eine schwere Vorerkrankung (Lungenembolie, Hirnvenenthrombose, Darmvenenthrombose) vor, ist meist eine dauerhafte Behand-

lung mit Gerinnungshemmern indiziert. Es handelt sich immer um eine Einzelfallentscheidung, in die zahlreiche Aspekte mit einfließen. Nicht selten liegen bei Patienten mehrere Gerinnungsveränderungen vor.

Gegebenenfalls sollten die Pille und andere Estrogenpräparate abgesetzt werden. Wenn allerdings aufgrund der Erkrankung ohnehin eine Behandlung mit Gerinnungshemmern erforderlich ist, kann das Hormonpräparat weiter eingenommen werden.

Eine Behandlung mit z.B. Azetylsalicylsäure ist in der Akutphase nach einer Thrombose oder als Prophylaxe in Risikosituationen meist nicht ausreichend. Bei Flugreisen über vier Stunden Dauer sollte eine Heparin-gabe erwogen werden. Bei Einnahme von Gerinnungshemmern wird keine zusätzliche Heparin-gabe benötigt.

Sind bereits Thrombosen aufgetreten, ist Patientinnen das Tragen von Stützstrümpfen zu empfehlen, da hierdurch das Risiko einer häufigen, unangenehmen Spätkomplikation, des so genannten postthrombotischen Syndroms (Schwellungen, Hautveränderungen, „offene Beine“) minimiert werden kann. Die Strümpfe sollten bis zwei Jahre nach der Thrombose regelmäßig getragen werden. Auch abendliches Hochlegen der Beine ist sinnvoll. Hitze-einwirkung auf die Beine – insbesondere durch Sonneneinstrahlung – sollte vermieden werden. Saunabesuche werden dagegen wegen des Kälte-/Wärme-Wechsels oft als angenehm empfunden.

In der Schwangerschaft kommt es bereits im ersten Trimenon zu Veränderungen im Hämostasesystem

Bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft bis acht Wochen nach der Geburt kommt es physiologischerweise zu Veränderungen im Hämostasesystem:

- Das prokoagulatorische Potenzial nimmt zu. Dies ist unter anderem auf einen Anstieg der Aktivitäten verschiedener Gerinnungsfaktoren – darunter auch von Faktor V – zurückzuführen. Insbesondere verändern sich auch die Eigenschaften der Blutplättchen. Sie zeigen eine erhöhte Adhäsivität und neigen vermehrt zur Aggregation.

- Das Potenzial der Gerinnungshemmung nimmt ab. Zwar bleibt Protein C konstant, aber die Aktivität seines Ko-faktors Protein S ist erniedrigt. Es besteht eine erhöhte APC-Resistenz.

- Die Fibrinolysekapazität nimmt ab. Es kommt zu einer erhöhten venösen Stase.

- Durch die hormonellen Veränderungen ist die venöse Kapazität erhöht, der Venentonus ist verringert.

Neben dem endogen erhöhten Risiko für Thrombosen in der Schwangerschaft gibt es auch eine Reihe exogener Risikofaktoren. Hierzu zählen ein Lebensalter von über 35 Jahren, Multiparität, Adipositas und Kaiserschnittbindung (insbesondere eine Notfallsectio). Zudem sind Frauen in der Schwangerschaft oft weniger mobil.

Trotz eines erhöhten Thromboserisikos ist das Vorliegen einer Faktor-V-Leiden-Mutation kein Hindernis für eine angestrebte Schwangerschaft.

Frauen, die bereits eine Thrombose hatten, werden sofort nach Feststellung der Schwangerschaft einmal täglich mit einem niedermolekularen Heparin behandelt. Die Patientinnen lernen, sich das Medikament selbst subkutan in die Bauchfalte zu applizieren. Durch die Heparinisierung besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko bei der Entbindung.

Da Heparin nicht plazentagängig ist, schadet es dem Embryo/Feten nicht. Aufgrund des hohen Thromboserisikos im Wochenbett muss die Heparin-gabe auch nach der Entbindung noch bis zu sechs Wochen fortgesetzt werden. Stillen ist bei diesen Müttern bedenkenlos möglich, denn Heparin geht auch nicht in die Muttermilch über.

Frauen mit der Faktor-V-Leiden-Mutation, die in ihrer Vorgeschichte keine Thrombose aufweisen, bedürfen während der Schwangerschaft nur einer Gerinnungskontrolle und einer Heparinprophylaxe im Wochenbett.

Verfasserin:

Dr. med. Hannelore Rott, Fachärztin für Transfusionsmedizin; Gemeinschaftspraxis Prof. Trobisch/Dr. Rott, Königstr. 53, 47051 Duisburg. ◀

Risiko venöser Thromboembolien unter einer Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen

Für die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei postmenopausalen Frauen spielen kardiovaskuläre Krankheiten einschließlich venöser Thromboembolien auf Seiten potentieller Risiken eine wichtige Rolle. Diesbezüglich wurde in einer französischen Studie untersucht, inwieweit das Risiko für Thromboembolien durch die Route der Estrogenapplikation und/oder bei einer kombinierten HRT durch die Art des Gestagens beeinflusst wird (Canonico M, et al. 2007):

In der multizentrischen Fallkontrollstudie [Estrogen Thromboembolism Risk (ESTHER)] wurden 271 aufeinander folgende Fälle untersucht, in denen bei postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 45 und 70 Jahren eine erste idiopathische venöse Thromboembolie dokumentiert worden war (VTE-Fälle). Als Kontrolle dienten 610 gleichaltrige stationäre und ambulante Patientinnen mit einer Reihe unterschiedlicher Diagnosen.

Risiko für venöse Thromboembolien bei oraler, nicht aber transdermaler Estrogenapplikation erhöht

Bei etwa gleichem Alter wurde in der Gruppe der VTE-Fälle ein signifikant höherer Body Mass Index (BMI) und ein signifikant höheres Menopausenalter registriert als bei den Kontrollen. Zwischen einer früheren Estrogenanwendung und dem Thromboembolierisiko ließ sich kein Zusammenhang erkennen. Somit konnten alle Frauen die ehemals oder niemals Estrogene angewandt haben in einer Gruppe der Nichtanwenderinnen zusammengefasst werden.

In der Gruppe der VTE-Fälle erhielten 26,0 % und in der Kontrollgruppe 29,9 % der Frauen eine transdermale Estrogen-therapie (Odds Ratio [OR]: 0,9). Bei den oralen Estrogen-therapien waren die Anteile für die VTE-Fälle 17,4 % und für die Kontrollen 6,5 % (OR: 4,0).

Progesteron und Pregnanderivate in der Kombination mit transdermalen Estrogenen sicher

Zugeschnitten auf die bei einer HRT in Frankreich bevorzugten Substanzen wurde das VTE-Risiko bei Anwendung von mikronisiertem Progesteron, Preg-

nderivaten (Dydrogesteron, Medrogeston, Chlormadinonazetat, Cyproteronazetat, Medroxyprogesteronazetat) und Nicht-Pregnanderivaten (Nomegestrol, Promegeston) verglichen.

Mikronisiertes Progesteron wurde von 7,4 % bei den VTE-Fällen und bei 10,4 % der Kontrollen angewandt (OR: 0,7). Für Pregnane beliefen sich die entsprechenden Anteile auf 15,1% bzw. 13,1 % (OR: 0,9), und für Nicht-Pregnane entsprechend auf 15,5 % bzw. 6,1 % (OR: 4,0).

Hintergrund

Thrombogene Wirkung oraler Estrogene bei einer HRT bei postmenopausalen Frauen

Beim Mechanismus, der dem erhöhten Risiko für Thromboembolien bei Anwendung oraler Estrogene zugrunde liegt, spielen ein prothrombotischer Zustand, eine Verlangsamung des Blutflusses und/oder Veränderungen an den Gefäßwänden eine Rolle. Es kommt zu einer signifikanten Erhöhung der Spiegel von Prothrombin Fragment 1 + 2 im Plasma. Zugleich werden Faktoren, die die Entstehung von Thrombin hemmen, auf ein niedrigeres Niveau abgesenkt. Andererseits wird durch Estrogene die fibrinolytische Aktivität erhöht, indem der Spiegel und die Aktivität des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors-1 (PAI-1) herabgesetzt ist.

Die beschriebenen Effekte werden nur bei oraler Applikation von Estrogenen beobachtet. Die transdermale Aufnahme ist hingegen praktisch ohne Auswirkungen auf die Blutkoagulation und die Fibrinolyse. Der dem zugrunde liegende Mechanismus ist zwar nicht bekannt, doch dürften Unterschiede in den hämodynamischen Variablen auch auf den hepa-

FAZIT: Im Gegensatz zu oralen Estrogenen bergen transdermale Estrogene kein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien. Bei einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist mit mikronisiertem Progesteron und mit Pregnanderivaten kein Anstieg des thrombotischen Risikos zu befürchten.

→ Den Ergebnissen lässt sich entnehmen, dass eine Therapie mit transdermalem Estradiol kombiniert mit mikronisiertem Progesteron hinsichtlich des Thromboembolierisikos bei Fehlen von Kontraindikationen als praktisch unbedenklich gelten kann. Aber auch eine Kombinationstherapie von transdermalem Estradiol mit Pregnanderivaten ist als weitgehend sicher einzustufen. *jfs* ◀

Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. 2007. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation* 115:840-845.

tischen First-Pass-Effekt bei oraler Applikation zurückzuführen sein.

Aktiviertes-Protein-C (APC)-Resistenz, ein wesentlicher Risikofaktor für venöse Thromboembolien, steht überwiegend mit der Faktor-V-Leiden Mutation im Zusammenhang. Allerdings kann sich eine APC-Resistenz auch unter der Einnahme von Estrogenen entwickeln. Dieser Effekt ist bei oralen Estrogenen sehr viel stärker ausgeprägt als bei transdermalem Estradiol. Teilweise dürfte der Effekt auf der verminderten Produktion von Protein S – dem Kofaktor von aktiviertem Protein C – bei oraler Estrogenapplikation beruhen

Wie in der Lutealphase des Zyklus und in der Schwangerschaft dürfte sich das Risiko für venöse Stase auch unter bestimmten Hormontherapien infolge Veränderungen von Struktur und Funktion der Venen erhöhen. *jfs* ◀

Canonico M, Straczek C, Oger E, et al. 2006. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: an overview of main findings. *Maturitas* 54:372-379.

Zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen in der normalen Schwangerschaft sowie bei schwangeren Frauen mit Präeklampsie, Hochdruck oder Diabetes mellitus



Endotheliale Vorläuferzellen (Progenitorzellen) im zirkulierenden Blut unterstützen vaskuläre Reparaturmechanismen und tragen zur Neubildung von Blutgefäßen bei. Ihnen wird unter anderem eine wichtige Rolle bei den komplexen vaskulären Anpassungen in der Schwangerschaft beigemessen. Mit verschiedenen Methoden wurde das vermehrte Vorkommen endothelialer Vorläuferzellen im Blut schwangerer Frauen nachgewiesen. Gegenwärtig wird insbesondere der Frage nachgegangen, inwieweit diese Zellpopulation bei Komplikationen der Schwangerschaft wie Präeklampsie, Schwangerschaftshochdruck und Schwangerschaftsdiabetes verändert ist.

Aus dem Knochenmark Erwachsener wandern endotheliale Vorläuferzellen ins Blut und differenzieren sich zu reifen Endothelzellen

Das Dogma, wonach sich mesodermale Zellen ausschließlich während der Embryonalentwicklung zu Angioblasten und weiter zu Endothelzellen differenzieren können, hatte nur bis 1997 Bestand. Denn in jenem Jahr gelang es aus CD34⁺ hämatopoietischen Vorläuferzellen erwachsener Spender durch Ex-vivo-Differenzierung Zellen mit einem endothelialen Phänotyp zu erhalten [1]. Bereits im darauf folgenden Jahr wurde auch von zirkulierenden, aus dem Knochenmark stammenden endothelialen Vorläuferzellen im Blut Erwachsener berichtet [2].

Seither waren endotheliale Vorläuferzellen Gegenstand unzähliger Arbeiten [Reviews: 3-5]. Ihre Entwicklung beginnt als gemeinsame hämatopoietische und angioblastische Vorläuferzelle (Hämangioblast). Mit der Wanderung in die vaskuläre Zone des Knochenmarks geht diese Zelle von einem ruhenden in den proliferativen Zustand über. Endotheliale Vorläuferzellen treten in einem unreifen Zustand ins Blut über und entwickeln sich dort zu reifen Vorläuferzellen. Die Unterscheidung beider Zellpopulationen wird aufgrund unterschiedlicher Zelloberflächenmarker getroffen.

Auch Monozyten exprimieren Marker der endothelialen Zelllinie und können sich in endotheliale Zellen differenzieren (Abb. 1).

Probleme bei der Charakterisierung endothelialer Vorläuferzellen

Um die Funktionsweise von endothelialen Vorläuferzellen aufzuklären, ist es wichtig, sie identifizieren und quantifizieren zu können.

Das setzt eine möglichst spezifische Charakterisierung des Zelltyps voraus. Hierbei kommen verschiedene Methoden zur Anwendung, die bei der Quantifizierung der endothelialen Vorläuferzellen aber zu teilweise konträren Ergebnissen führen.

Zur Charakterisierung der zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen können Zelloberflächenantigene markiert werden. Doch die gesuchten Zellen exprimieren teilweise Oberflächenantigene von hämatopoietischen Zellen und von reifen Endothelzellen. Ein für die zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen spezifisches Oberflächenantigen wurde nicht identifiziert. So bleibt ihre Abgrenzung einerseits gegenüber frühen Stadien der hämatopoetischen Reihe und andererseits auch gegenüber reifen ins Blut abgeschilferten Endothelzellen schwierig.

Eine weitere Methode zur Charakterisierung und Quantifizierung von endothelialen Vorläuferzellen beruht auf ihrer Kultivierung aus isolierten zirkulierenden mononukleären Zellen. Hierbei bilden sich dem Kulturmedium anhaftende koloniebildende

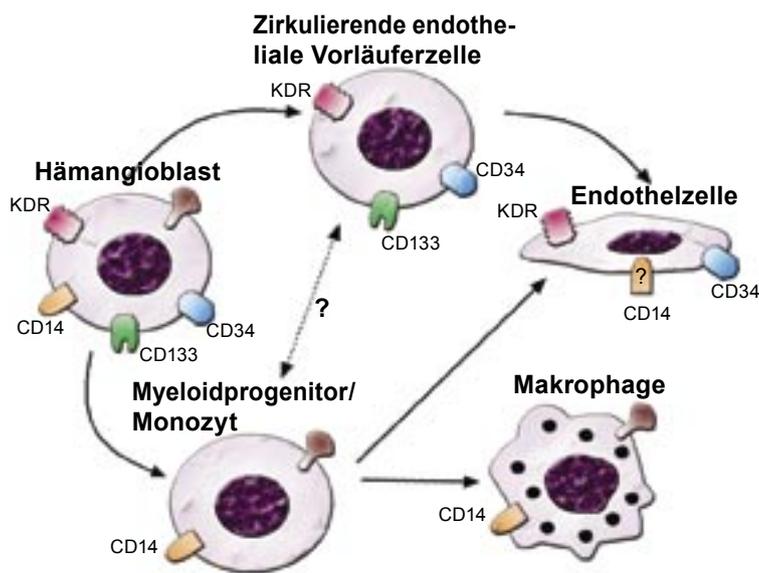


Abb. 1: Entstehung zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen aus hämatopoietischen Stammzellen (teilweise hypothetisch). Zwei potenzielle Wege vom Hämangioblasten über Myeloid- und endotheliale Vorläuferzellen sind möglich. Es gibt Hinweise anhand gemeinsamer Oberflächenantigene, dass sich zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen auch von Monozyt-artigen Zellen ableiten. KDR = kinase insert domain receptor, die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), CD = cluster of differentiation (nach Robb AO, et al. 2007).

Einheiten, bei denen sich endothelartige Eigenschaften nachweisen lassen. Genau genommen ist die Anzahl der koloniebildenden Einheiten aber ein Maß für die Entstehung endothelialer Vorläuferzellklone aus mononukleären Zellen im Blut unter In-vitro-Bedingungen. Dabei können sich unter Umständen verschiedene Zellen zu endothelartigen Zellen differenzieren.

Endotheliale Vorläuferzellen spielen eine Rolle bei vaskulären Reparatur- und Regenerationsmechanismen

Vor noch nicht allzu langer Zeit wurde allgemein angenommen, dass zur Reparatur eines beschädigten Gefäßes nur die benachbarten Endothelzellen herangezogen werden. Nach neuerer Erkenntnis existieren weitere Reparaturmechanismen, durch die offene innere Gefäßwunden wieder mit Endothel bedeckt werden. Beispielsweise beteiligen sich endotheliale Vorläuferzellen nach thrombotischen Mikroangiopathien oder nach Ballon-Angioplastien an der Reparatur des verletzten Endothels. Sie heften sich an den verletzten Bereich an und integrieren sich in den Endothelzellverband (Abb. 2). Danach erfolgt wahrscheinlich erst die vollständige Ausdifferenzierung der endothelialen Vorläuferzellen zu reifen Endothelzellen.

Die normalerweise relativ geringe Erneuerungsrate des Endothels erfährt nach Traumata, Verbrennungen, koronaren Bypassen sowie bei Arthritis, Hämangiomen, Tumorstadium und Metastasierung eine vorübergehende Steigerung. In solchen Situationen werden endotheliale Vorläuferzellen aus dem Knochenmark mobilisiert. Innerhalb von wenigen Tagen stellt sich der Ausgangszustand wieder ein. Dauerhaft erniedrigt ist die Anzahl zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen bei chronischen Krankheiten wie Diabetes mellitus, Hypertonie und insbesondere bei peripheren vaskulären Erkrankungen.

Physiologischerweise finden endotheliale Reparatur und Angiogenese bei der Regeneration des Endometriums und der Plazentation statt

Bereits während der proliferativen Phase des Menstruationszyklus und fortfahrend in der sekretorischen Phase beginnen sich die Gefäße des Endometriums auf eine mögliche Implantation einzustellen. Hierbei findet Angiogenese hauptsächlich durch Elongation und Intussuszeption bereits vorhandener Gefäße statt.

Im Falle einer Plazentation kommt es zu einer völligen Umgestaltung des uterinen Gefäßsystems. Hierbei spielt auch die Gefäßsprossung eine Rolle. Um die intervillösen vaskulären Räume der Plazenta mit ausreichend mütterlichem Blut perfundieren zu können, wird die Arteria uterina erweitert. Die durch die Invasion des Trophoblasten zerstörten Spiralarterien müssen im Dienste der placentaren Blutversorgung wieder hergestellt werden. Insgesamt kommt es zu ausgedehnten Endothelschäden, deren Reparatur wohl auch unter Mitwirkung zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen erfolgt.

Uneinheitliche Befunde zum Auftreten endothelialer Vorläuferzellen in der komplikationslos verlaufenden Schwangerschaft

Gussin et al. [6] untersuchten das Vorkommen endothelialer Vorläuferzellen im peripheren Blut von schwangeren und nicht schwangeren Frauen anhand der klonbildenden Fähigkeit der zirkulierenden mononukleären Zellen: In den Zellkulturen aller Studienteilnehmerinnen fanden sich „Early-Outgrowth“ endotheliale Zellen. Hingegen waren „Late Outgrowth“ endotheliale Zellen mit hohem Differenzierungspotenzial nur aus dem Blut Schwangerer zu kultivieren. Der endotheliale Charakter der Zellen wurde durch Rezeptor-vermittelte Endozytose von azetyliertem LDL nachgewiesen.

Mit ähnlicher Methodik registrierten Sugawara et al. [7] bei komplika-

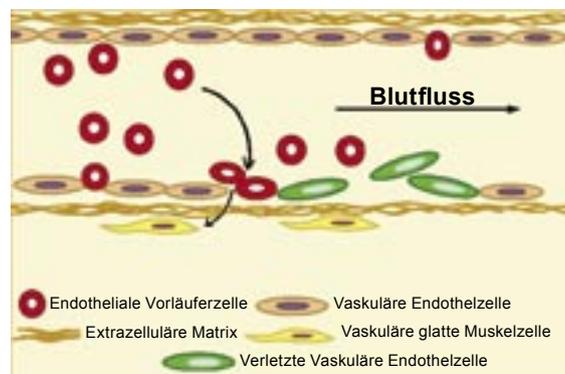


Abb. 2: Endotheliale Vorläuferzellen beteiligen sich an der Reparatur verletzter Gefäße. Einige der Vorläuferzellen transdifferenzieren sich möglicherweise zu glatten Muskelzellen (nach Hristov M, et al. 2003).

tionsloser Schwangerschaft eine signifikante Zunahme der endothelialen Vorläuferzellen im mütterlichen Blut. Sie ermittelten zudem eine positive Korrelation zwischen dem Serum-Estradiolspiegel und der Anzahl koloniebildender Einheiten. Hieraus wird auf eine Mobilisierung von endothelialen Vorläuferzellen aus dem Knochenmark durch Estradiol geschlossen. Das Sexualhormon ist für seine gefäßprotektiven Eigenschaften bekannt. Es inhibiert ferner die Seneszenz der endothelialen Vorläuferzellen und stimuliert die Bildung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF).

Im Gegensatz zu den vorgenannten Untersuchern maßen Matsubara et al. [8] direkt oberflächenmarkierte endotheliale Vorläuferzellen mittels Durchflusszytometrie. Hierbei fanden sie, dass deren Anzahl mit fortschreitender Schwangerschaft abnimmt. Im ersten Trimenon blieb die Anzahl der endothelialen Vorläuferzellen in etwa auf dem Niveau der Lutealphase des Zyklus.

Zirkulierende endotheliale Vorläuferzellpopulation bei Schwangerschaftsdiabetes und Schwangerschaftshochdruck verändert

In einer aktuellen prospektiven Studie fanden Buemi et al. [9] mittels Durchflusszytometrie eine Zunahme der endothelialen Vorläuferzellen im

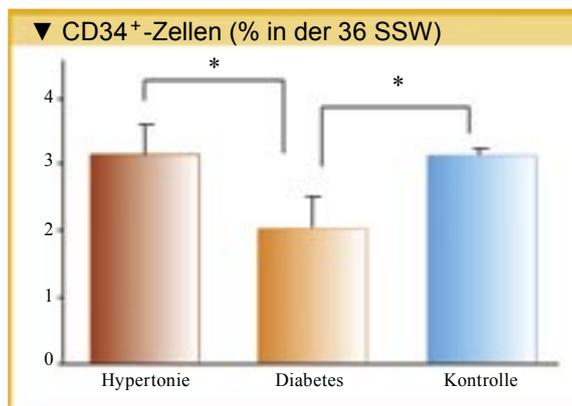


Abb. 3: Prozentualer Anteil von KDR⁺/CD133⁺-Zellen bei Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes, Schwangerschaftshochdruck und normal verlaufender Schwangerschaft am Ende des dritten Trimenons (nach Buemi M, et al. 2007).

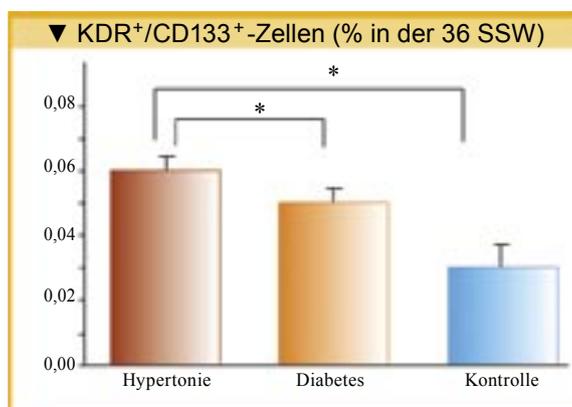


Abb. 4: Anzahl KDR⁺/CD133⁺-Zellen bei Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes, Schwangerschaftshochdruck und normal verlaufender Schwangerschaft am Ende des dritten Trimenons (nach Buemi M, et al. 2007).

Verlauf der Schwangerschaft. Sie untersuchten zwei unterschiedlich markierte Zellpopulationen: Zum einen wurden zirkulierende mononukleäre Zellen gemessen, die das Oberflächen-Antigen CD34 exprimieren. Diese CD34⁺-Zellpopulation umfasst Reifestadien vom Hämangioblasten bis zur reifen Endothelzelle. Zum anderen wurden zirkulierende mononukleäre Zellen quantifiziert, die sowohl KDR als auch CD133 exprimieren. Beim KDR (kinase insert domain receptor) handelt es sich um die extrazelluläre Domäne des vasculären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGFR). Dessen Ligand, VEGF, ist ein wirkungsvoller angiogenetischer Faktor mit zunehmender Aktivität im Verlauf der

Schwangerschaft. CD133 wird in der endothelialen Reihe von reifen Endothelzellen nicht mehr exprimiert. Von KDR⁺/CD133⁺-Zellen wird eher als von CD34⁺-Zellen erwartet, dass sie eine „homogene“ Population unreifer Vorläuferzellen darstellen, die darauf abzielt, Endothelien zu bilden.

Buemi et al. [10] ermittelten sowohl für CD34⁺-Zellen als auch für KDR⁺/CD133⁺-Zellen eine Zunahme während der normalen Schwangerschaft gesunder Frauen. Sie schließen daraus, dass die Anzahl der zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen im mütterlichen Blut mit dem Gestationsalter korreliert.

Bei Frauen mit einem Gestationsdiabetes war die Anzahl der CD34⁺-Zellen im dritten Trimenon signifikant erniedrigt (Abb. 3). Im Gegensatz dazu war die Population der KDR⁺/CD133⁺-Population im dritten Trimenon sowohl bei Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes als auch bei Frauen mit einem Schwangerschaftshochdruck signifikant erhöht (Abb. 4).

Die bei Schwangerschaftsdiabetes ermittelte verkleinerte Population der CD34⁺-Zellen bei zugleich vergrößerter KDR⁺/CD133⁺-Zellpopulation könnte bedeuten, dass zwar die Mobilisation von endothelialen Vorläuferzellen aus dem Knochenmark beeinträchtigt ist, die Proliferation und Differenzierung dieser Zellen im Blut – möglicherweise stimuliert durch diabetogene Schäden – sogar gesteigert ist. Als endotheliale Vorläuferzellen sind CD34⁺-Zellen und KDR⁺/CD133⁺-Zellen nicht identisch und weisen offensichtlich funktionelle Unterschiede auf. Matsubara et al. [8] fanden in Kultur eine erhöhte Proliferationsrate der von ihnen identifizierten endothelialen Vorläuferzellen bei Präeklampsie.

Hypothese zur Rolle von endothelialen Vorläuferzellen bei Präeklampsie

Eines der zentralen Merkmale bei Frauen mit Präeklampsie ist die endotheliale Dysfunktion. Vorgeschädigte Gefäße wie bei Diabetes mellitus,

Hypertonie und Nierenkrankheiten erhöhen das Risiko für Präeklampsie. Zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen könnten das Glied sein, das Präeklampsie mit endothelialer Dysfunktion und kardiovaskulären Risikofaktoren verbindet.

Trotz teilweise widersprüchlicher Ergebnisse wird vielfach davon ausgegangen, dass die Population der zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen bei Frauen mit Präeklampsie verringert ist. Wenn diese Zellen ihre prognostizierte Rolle im Rahmen der Homöostase des uterinen und systemischen Blutgefäßsystems nicht mehr ausfüllen können – so ein hypothetisches Modell –, besteht offenbar eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber dem inflammatorischen und metabolischen „Insult der Schwangerschaft“ [10].

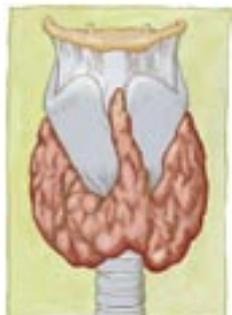
Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler ◀

Literatur:

- [1] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. 1997. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275:964-967.
- [2] Shi Q, Raffi S, Wu MH, et al. 1998. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 92:362-367.
- [3] Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. 2005. Mobilizing endothelial progenitor cells. *Hypertension* 45:321-325.
- [4] Urbich C, Dimmeler S. 2004. Endothelial progenitor cells. Characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 95:343-353.
- [5] Hristov M, Erl P, Weber PC. 2003. Endothelial progenitor cells. mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1185-1189.
- [6] Gussin HA, Bischoff FZ, Hoffmann R, Elias S. 2002. Endothelial precursor cells in the peripheral blood of pregnant women. *J Soc Gynecol Investig* 9:357-361.
- [7] Sugawara J, Mitsui-Saito M, Hoshiai T. 2005. Circulating endothelial progenitor cells during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 90:1845-1848.
- [8] Matsubara K, Abe E, Matsubara Y, et al. 2006. Circulating endothelial progenitor cells during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol (Denmark)* 56:79-85.
- [9] Buemi M, Allegra A, D'Anna R, et al. 2007. Concentration of circulating endothelial progenitor cells (EPC) in normal pregnancy and in pregnant women with diabetes and hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 196:68.e1-68.e6.
- [10] Robb AO, Mills NL, Newby DE, Denison FC. 2007. Endothelial progenitor cells in pregnancy. *Reproduction* 133:1-9.

Anzeige

Einfluss von Schilddrüsenerkrankungen auf Fertilität und Schwangerschaft



Unter den Schilddrüsenerkrankungen stehen in Deutschland die Folgeerkrankungen des Jodmangels im Vordergrund, denn noch immer ist hierzulande keine ausgeglichene Jodversorgung sichergestellt. Eine andere, wichtige Gruppe von Schilddrüsenerkrankungen sind die Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Sie führen wie bei der Basedow-Krankheit zu einer Überfunktion der Schilddrüse oder durch Destruktion des Schilddrüsengewebes wie bei der Hashimoto-Thyreoiditis zu einer Unterfunktion. In der Schwangerschaft und der Stillperiode sollte besonders auf die Schilddrüse geachtet werden, weil in dieser Zeit selbst milde Funktionsstörungen der Schilddrüse – insbesondere aber die milde Hypothyreose – bereits erhebliche Risiken für das ungeborene Kind bergen können.

Die Aussagekraft des freien Thyroxins allein reicht nicht aus, Funktionsstörungen der Schilddrüse zu erkennen

Zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion ist das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) maßgebend. Anhand dieses Laborparameters kann zuverlässig zwischen einer normalen Schilddrüsenfunktion und einer Hyper- sowie einer Hypothyreose unterschieden werden.

Der Referenzbereich für das TSH liegt zwischen 0,4 und 4 mIU/l. Bei einem Wert innerhalb dieser Grenzen, kann von einer euthyreoten Schilddrüsenfunktion ausgegangen werden. Bei Werten unter 0,4 mIU/l lässt sich aber selbst bei normalwertigem freien Thyroxin (Tetraiodthyronin; fT₄) bzw. freien Trijodthyronin (fT₃) eine zumindest milde bzw. subklinische Hyperthyreose nicht ausschließen. Ebenso kann bei einem TSH-Wert über 4 mIU/l auch bei normalwertigem fT₄ durchaus eine milde bzw. subklinische Hypothyreose vorliegen (Abb. 1). Damit wird deutlich, dass für die Basisdiagnostik nicht die Schilddrüsenhormone selbst, sondern TSH der entscheidende Laborparameter ist.

Gegenwärtig wird unter Experten intensiv diskutiert, ob die obere Grenze des TSH-Referenzbereichs von jetzt 4 mIU/l auf 2,5 bis 3 mIU/l gesenkt werden sollte. Die Ergebnisse einiger großer Studien – insbesondere aus den USA – haben erkennen

lassen, dass es auch schon bei Werten unterhalb 4 mIU/l der kritischen Beurteilung bedarf, inwieweit bereits eine leichte Schilddrüsenunterfunktion vorliegt.

Sind zugleich die Werte des TSH erhöht und die des freien Thyroxins oder des freien Trijodthyronins erniedrigt, liegt eine manifeste Unterfunktion vor. Umgekehrt besteht bei erniedrigtem Serum-TSH-Wert und erhöhtem fT₄ eine manifeste Schilddrüsenüberfunktion.

Mit der Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse werden Volumen- und Strukturveränderungen erfasst.

Die Struma ist ein sehr unspezifisches Merkmal, hinter dem sich unterschiedliche Schilddrüsenerkrankungen verbergen können

Die Struma ist ein wichtiges Leitsymptom für Schilddrüsenerkrankungen. In Deutschland liegt die Obergrenze des Schilddrüsenvolumens für Frauen bei 18 ml und für Männer bei 25 ml. Alles, was größer ist, gilt als Kropf und ist behandlungsbedürftig. Aus dem Vorliegen einer Struma lässt sich allerdings nicht auf die zugrunde liegende Schilddrüsenkrankung schließen.

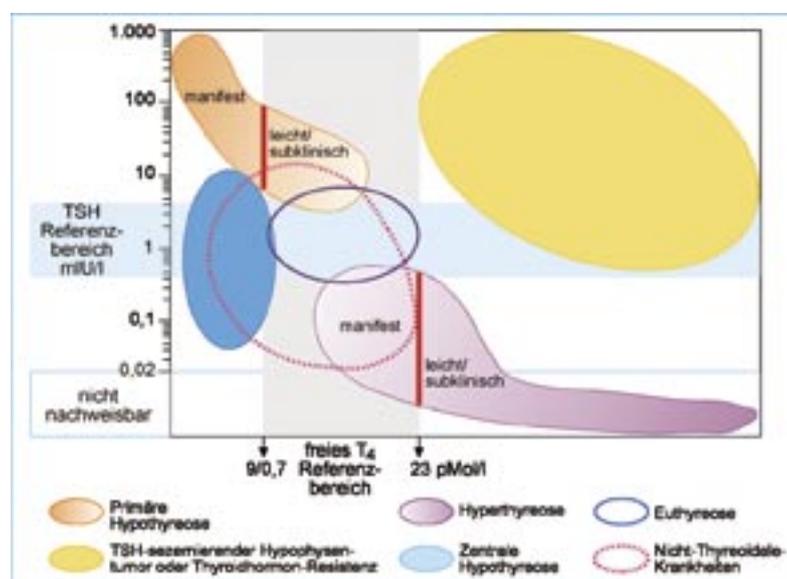


Abb. 1: TSH- und freies Thyroxin (fT₄)-Referenzbereiche mit klinischer Bedeutung (nach Demers LM, Spencer CA [eds]. 2003. NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease.).

Ein Großteil der Menschen in Deutschland hat Schilddrüsenknoten, die entweder viel Hormon produzieren können oder als kalte Knoten nicht am Schilddrüsenstoffwechsel teilnehmen. Bei der Knotenstruma ist eine Szintigraphie erforderlich und gegebenenfalls auch eine Feinnadelpunktion sowie die zytologische Abklärung.

In der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Neigung zur Strumabildung und vielfach ist der Bedarf an Schilddrüsenhormonen erhöht

In der Schwangerschaft kommt es physiologischerweise zu Veränderungen an der Schilddrüse. Hierbei steigt der Bedarf an Schilddrüsenhormonen um bis zu 50 % an. Dies ist insbesondere auf eine durch Estrogene stimulierte, vermehrte Produktion von Bindungsproteinen zurückzuführen.

In Deutschland ist die Jodversorgung Schwangerer und stillender Mütter trotz einer in den letzten Jahren verbesserten Versorgungslage insgesamt noch unzureichend. Bei Schwangeren sollte grundsätzlich eine Supplementierung mit Jodid in Tablettenform erfolgen. In der Regel sind 100 bis 150 mg/die ausreichend. Bestand bereits vor Eintritt der Schwangerschaft eine jodmangelbedingte Struma, ist eine Therapie mit L-Thyroxin plus Jod angezeigt, auch wenn zuvor nur mit L-Thyroxin behandelt wurde. Hierbei wird zugleich der Embryo/Fet ausreichend mit Jod versorgt.

Besondere Gesichtspunkte gelten, wenn Frauen bereits vor der Schwangerschaft eine Schilddrüsenerkrankung haben. Unbehandelt besteht sowohl bei einer Unterfunktion als auch bei einer Überfunktion der Schilddrüse ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten.

Stellenwert der Schilddrüsenfunktion für Fertilität und Abortrate

Es gibt Hinweise darauf, dass die Konzeptionsrate bei Frauen mit dem Nachweis von Schilddrüsenperoxi-

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Zu den typischen Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse gehören die immunogene Hyperthyreose (Morbus Basedow) und die Autoimmunthyreoiditis (z.B. vom Hashimoto-Typ).

Der Morbus Basedow ist in Gebieten mit Jodunterversorgung nach den Schilddrüsenautonomen die häufigste Ursache einer Hyperthyreose.

Charakteristisch für den Autoimmunprozess sind die diffuse Echoarmut im Ultraschall und eine deutlich gesteigerte Technetium-Aufnahme im Szintigramm mit vermehrter diffuser Speicherung. Anhand der Laborwerte lässt sich eine manifeste Überfunktion der Schilddrüse feststellen. Pathognomonisch für die Basedow-Erkrankung ist das Vorliegen von Antikörpern gegen den TSH-Rezeptor.

Grundsätzlich gibt es drei Behandlungsmöglichkeiten der Schilddrüsenüberfunktion. Das sind die medikamentöse Behandlung mit Thyreostatika, die Radiojod-Therapie und die Chirurgie. Beim Morbus Basedow bietet sich bei der Erstmanifestation eine thyreostatische Langzeittherapie über ein Jahr an.

Bei der Autoimmunthyreoiditis liegt eine Unterfunktion der Schilddrüse vor. Es handelt sich um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung. Bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr entwickelt sich in den Folgejahren häufig eine Autoimmunthyreoiditis. Ihre unspezifische Symptomatik wird vielfach fälschlicherweise als postmenopausale Umstellung interpretiert. Die Patientinnen neigen zur Gewichtszunahme, sind weniger antriebsstark, müde und haben vielfach depressive Verstimmungen. Erst wenn einmal das TSH gemessen wird, kommt man un-

ter Umständen darauf, dass eine Hypothyreose vorliegt, d.h. die Patienten sind dann bereits über einen längeren Zeitraum schwerstkrank.

Im Ultraschall findet sich eine sehr hypotrophe Schilddrüse und als Ausdruck des Autoimmungeschehens eine typische lymphozytäre Infiltration. In dieser Situation ist keine ausreichende Versorgung mit Schilddrüsenhormon mehr gesichert. Das Heimtückische daran ist, dass sich die Hypothyreose ganz schleichend entwickelt. Von einem normal entwickelten Organ mit noch völlig funktionstüchtigem Drüsengewebe kommt es über Jahre hinweg zur Entwicklung einer Hypothyreose mit langsamen Ansteigen des Serum-TSH-Spiegels. Unter Experten wird sehr kontrovers diskutiert, ab welchem TSH-Wert eine sofortige Behandlung angezeigt ist. Eine Mehrheit neigt heute dazu, bereits relativ frühzeitig zu therapieren.

In der Diagnose der Autoimmunthyreoiditis stehen klassischerweise wieder die Serum-TSH-Bestimmung und nachfolgend die des fT₄ zur Verfügung, um die subklinische respektive manifeste Unterfunktion festzustellen. Zur Diagnosesicherung einer Autoimmunthyreoiditis werden TPO-Antikörper nachgewiesen. Bei deren Vorhandensein und einem typischen Ultraschall-Befund ist die Diagnose sicher. In der Behandlung der Autoimmunthyreoiditis sind Schilddrüsenhormone das Mittel der Wahl. Die zwingende Indikation zur Therapie liegt immer dann vor, wenn sich eine manifeste Hypothyreose entwickelt hat. Zunehmend mehren sich Daten, aufgrund derer auch bei der subklinischen Hypothyreose eine Therapie erfolgen sollte.

dase-Antikörpern (TPO-AK) herabgesetzt ist. Als sicher kann indes gelten, dass bei TPO-AK-positiven Frauen die Frühabortrate deutlich erhöht ist. Die Inzidenz TPO-AK-positiver Schwangerer ist mit 6 bis 10 % nicht höher als die nicht schwangerer Frauen.

Sowohl bei Frauen mit subklinischer als auch bei Frauen mit manifester Hypothyreose ist die Konzeptionsrate reduziert. Bei der Abklärung von Infertilität bei Frauen sollten TSH und TPO-AK bestimmt werden. Liegt eine latente Hypothyreose vor, kann die Konzepti-

onsrate durch eine Substitutionstherapie erhöht werden. Fertilitätsstörungen beim Mann stehen weder mit einer latenten noch mit einer manifesten Hypothyreose im Zusammenhang.

Bei autoimmun-bedingter Hyperthyreose (Morbus Basedow) kann es zu anovulatorischen Zyklen und Menstruationsstörungen kommen, so dass negative Auswirkungen auf die Konzeptionsrate nicht auszuschließen sind.

Einfluss von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse auf Schwangerschaft und Post-partum-Periode

Häufigste Ursache einer Schilddrüsenüberfunktion schwangerer Frauen ist der Morbus Basedow. Ohne eine adäquate Therapie dieser Krankheit besteht für den Feten ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Da Antikörper gegen den TSH-Rezeptor plazentagängig sind, können sie unter Umständen eine Hyperthyreose des un-/neugeborenen Kindes induzieren. Bei Patientinnen mit Morbus Base-

dow ist daher eine enge Kontrolle dieser Antikörper während der Schwangerschaft möglichst in Kooperation mit einem internistischen Endokrinologen erforderlich. Zu beachten ist ferner, dass das Risiko einer fetalen Hypothyreose auch bei einer zu hoch dosierten Thyreostatika-Therapie der werdenden Mutter nicht auszuschließen ist. Denn Thyreostatika gelangen ebenfalls via Plazenta in den fetalen Kreislauf, weshalb bei einer Thyreostatika-Therapie die niedrigst vertretbare Dosis gewählt werden sollte. Bei einer Behandlung mit adäquat dosierten Thyreostatika verläuft die Schwangerschaft in der Regel komplikationslos. **Inbesondere ist zu beachten, dass Schwangere mit einer Hyperthyreose nicht zugleich Thyreostatika und Schilddrüsenhormone erhalten dürfen.**

Bei Patientinnen mit einer Hypothyreose wird unabhängig von deren Ursache in der Schwangerschaft weiter mit Schilddrüsenhormon behandelt. Dabei ist zu beachten, dass der Bedarf an exogenem Schilddrüsenhormon in der Schwanger-

schaft um durchschnittlich 50 % ansteigt. Eine Überversorgung des Feten ist nicht zu befürchten, da Schilddrüsenhormone die Plazentarschranke kaum passieren.

Auch in der Post-partum-Periode ist von einem erhöhten Bedarf an Schilddrüsenhormonen auszugehen. Bei einer Therapie mit Schilddrüsenhormonen ist daher die Dosis post partum nur allmählich wieder zu reduzieren.

Bei Frauen mit einer Schilddrüsenunterfunktion, die mit Thyreostatika behandelt werden, kann die Therapie während der Stillzeit fortgeführt werden und sollte es auch. Aber in der Laktationsperiode ist auf eine möglichst niedrige Dosierung zu achten, da geringe Mengen der Thyreostatika in die Milch übertreten. Die Schilddrüsenhormone von Mutter und Säugling sind kontinuierlich zu kontrollieren.

Auf Frauen mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse sollte in der Post-partum-Periode auch insofern geachtet werden, als es häufig zu Exazerbationen sowohl bei hypothyreoten als auch bei hyperthyreoten Phasen kommt. *jfs* ◀

Hypothyreose in der Frühschwangerschaft: Allgemeines oder gezieltes Testen?

Bei einer subklinischen Hypothyreose in der Frühschwangerschaft sind unter Umständen eine Reihe schwerwiegender Komplikationen bzw. auch ein fataler Ausgang zu gewärtigen. Eine Schilddrüsendiagnostik erfolgt aber überwiegend nur bei Patientinnen, die als hoch risikobehaftet eingestuft werden. Inwieweit diese Praxis in der Lage ist, Frauen mit einer Schilddrüsenstörung in der Frühschwangerschaft zu erfassen, wurde aktuell in Großbritannien untersucht (Vaidya B, et al. 2007):

In dieser prospektiven Studie wurden bei 1 560 aufeinanderfolgenden ersten Schwangerschafts-Vorsorgeuntersuchungen (median: 9. Schwangerschaftswoche) das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH), das freie Tetrajodthyronin (fT4) und das fT3 bestimmt. Auf Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPO-AK) wurden 1 327 Frauen getestet. Von den Teilnehmerinnen wurden 413 Frauen (26,5 %) aufgrund vorangegangener Schilddrüsenfunktionsstörungen, deren Vorkommen in der Familie oder anderer Autoimmunerkrankungen in einer Hochrisiko-Gruppe zugeordnet.

Jeder vierte Fall von Hypothyreose nicht in der Hochrisiko-Gruppe

Bei 40 Frauen (2,6 %) wurde ein erhöhter TSH-Wert (> 4,2 mIU/l) gemessen. Zwölf dieser Fälle betrafen nicht die Hochrisiko-Gruppe. In 16 Fällen war zugleich fT4 erniedrigt (< 12 pMol/l). Bei acht der betreffenden Frauen wurden TPO-AK nachgewiesen. Vier der 16 Frauen mit Hypothyreose waren nicht der Hochrisiko-Gruppe zugeordnet worden.

Ferner war bei 7,8 % der Frauen mit vermeintlich niedrigem Hypothyreose-Risiko bei normalem TSH das fT4 un-

terhalb der Norm. In der Hochrisiko-Gruppe waren das 8,0 %.

FAZIT: Bei einer gezielten Testung der Schilddrüsenfunktion nur in Hochrisikogruppen wurde nahezu ein Drittel der schwangeren Frauen mit einer manifesten/subklinischen Hypothyreose nicht erkannt.

→ Beachtenswert in dieser Studie ist auch der hohe Anteil von Schwangeren mit normalem TSH aber dennoch unter der Norm liegendem fT4. Die Definition der Hypothyreose sieht zwar niedrige fT4- bzw. fT3-Werte bei zugleich niedrigem TSH-Wert vor, doch die eigentliche systemische Wirkung geht von den Schilddrüsenhormonen aus. Ein normaler TSH- bei niedrigem fT4-Wert wurde denn auch mit neurophysiologischen Defiziten des Kindes in Zusammenhang gebracht. *jfs* ◀

Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. 2007. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 92:203-207.

Hilfe zur Selbsthilfe

Sinnvolle „Eigenleistungen“ bei Kinderwunsch

Die „einfachste Sache der Welt“, das Kinderkriegen, klappt immer häufiger erst mit ärztlicher Hilfe. Welche gesicherten Ratschläge der Arzt einem ungewollt kinderlosen Paar geben kann, hat Dr. Georg Wilke (Hildesheim) zusammengefasst.

Das Problem der ungewollten Kinderlosigkeit nimmt zu – nicht zuletzt bedingt durch den gesellschaftlichen Trend zur Familienplanung im dritten Dezennium. Der Frau verbleibt damit nur ein Viertel ihrer reproduktiven Phase – und das nicht selten nach 20 Jahren Pilleneinnahme.

Guter Rat für sinnvolle „Eigenleistungen“ auf dem Weg zur Schwangerschaft ist gefragt – und gar nicht teuer. Dass regelmäßiger Geschlechtsverkehr unumgänglich ist, dürfte allgemein klar sein, jedoch nicht unbedingt der optimale Zeitpunkt. Gesichert ist für Wilke der günstige Einfluss einer gesunden Lebensweise mit weitgehendem Verzicht auf Genussgifte.

Vitaminreiche Kost sollte durch eine Folsäure-Substitution ergänzt werden (400–800 µg/die), bei Vorliegen einer MTHFR-Mutation sind höhere Mengen notwendig (4–5 g/die).

Fast jeder vierte der konzeptionswillige Frau raucht. Bei den Männern ist es gut jeder dritte. Die Frauen reduzieren dadurch die Chancen auf eine Schwangerschaft um den Faktor 2 – und selbst bei ovarieller Stimulation ist das Ergebnis hinsichtlich der Ausbeute an Eizellen vermindert. Verglichen mit Nichtraucherinnen liegt die Anzahl nur bei 45 %. Für rauchende Männer ist nachgewiesen, dass die Chancen auf eine Schwangerschaft der Frau sowohl im natürlichen Zyklus als auch bei assistierter Reproduktion signifikant erniedrigt sind. Wenn der gute Wille auf den Nikotinverzicht zwar vorhanden ist, aber der Vorsatz nicht umzusetzen ist, kann eine Unterstützung mit Medikamenten erwogen werden.

Einfacher zu empfehlen als zu erreichen ist auch die Reduktion des

Körpergewichts bei übergewichtigen adipösen Frauen. Heute ist mehr als die Hälfte der Frauen im gebärfähigen Alter nicht mehr normalgewichtig, und die Zahl der adipösen Kinder hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten verdoppelt. Mit Blick auf die Familienplanung ist das für Wilke ein gefährlicher Trend, begünstigt eine Adipositas doch die Ausbildung einer Hyperandrogenämie. Diese wiederum geht mit einer verdoppelten Abortrate einher. „Wenn eine Frau nur 5 % an Gewicht abnimmt, steigert sie ihre Schwangerschaftschancen ganz erheblich“, so der Referent. Beim Vorliegen eines PCO-Syndroms mit Hyperinsulinämie könne dabei der Einsatz von Metformin erwogen werden. Als Nebeneffekt werde dabei auch das Gewicht reduziert.

Bei der Basisdiagnostik ärztlicherseits ist es nach der Aufnahme der Windpocken-Impfempfehlung für seronegative Frauen mit Kinderwunsch durch die STIKO (Ständige Impfkommission der Deutschen Ärzteschaft) notwendig, neben dem Rötelnimpfschutz auch den Varizellenschutz zu überprüfen und gegebenenfalls vor der geplanten Schwangerschaft eine Impfung vorzunehmen.

Zu Unrecht in Vergessenheit geraten scheint für Wilke der Postkoitaltest – eine sehr einfache und aussagekräftige Untersuchung. In der Zyklusmitte gibt das mikroskopische Bild des Zervikalschleims am Morgen klare Hinweise auf die individuelle „Verträglichkeit“ von Sperma und Zervikalschleim. Finden sich nur wenige und unbewegliche Spermatozoen, sind Spermatozoen-Antikörper oder Auto-Antikörper im Sperma abzuklären. Als Prognosefaktor für eine spätere Schwangerschaft ist der Postkoitaltest allerdings umstritten, sagte der Reproduktionsmediziner. *Le ◀*

FBA-Fortbildungskongress 2007 in Düsseldorf, Symposium „Kinderwunschbehandlung in einem kinderlosen Land“, Vortrag Dr. G. Wilke (Hildesheim) „Was kann die niedergelassene Praxis leisten?“

Progesteron gegen Frühgeburt bei Mehrlingen

Erste Ergebnisse bei Zwillingen positiv

Das erste Zwischenergebnis stimmt hoffnungsvoll: Auch bei Zwillingsschwangerschaften scheint sich die Gabe von Progesteron positiv auf die Frühgeburtlichkeit auszuwirken. Die Rate der frühen Entbindungen sinkt.

Wie Universitätsdozentin Elisabeth Krampfl (Wien) darlegte, wird ein Viertel der Zwillingsschwangerschaften vor der 34. Woche entbunden. Diese Gemini-Graviditäten gehen in erster Linie auf Sterilitätsbehandlungen im Rahmen der assistierten Reproduktion zurück und stellen rund ein Viertel der Frühgeburten dar.

Nachdem bei Risiko-Schwangerschaften mit Einlingen durch die Gabe von Progesteron eine signifikante Senkung der Frühgeburtlichkeit erreicht werden kann, wird dies gegenwärtig in einem dänisch-österreichischen Projekt auch für Zwillingsschwangerschaften überprüft. In die PREDICT-Studie (prevention of preterm delivery in twins) wird ab der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) täglich entweder 200 mg Progesteron (Utrogestan®) oder Placebo verabreicht. Insgesamt sollen 1 500 Schwangere eingeschlossen werden, seit Juni 2006 sind bereits 750 Frauen randomisiert worden. Die Zwischenauswertung umfasst 650 Fälle, die vor der 34. SSW entbunden wurden. Der Prozentsatz in der Placebogruppe liegt bei 13 %, und der in der Verumgruppe mit 6,5 % dagegen deutlich niedriger, berichtete Frau Krampfl, die für ihre aussichtsreichen Forschungen mit dem Reisepreis der Frauenärztlichen Bundesakademie ausgezeichnet wurde. Der Preis ist mit 7 500 Euro dotiert. *Le ◀*

FBA-Fortbildungskongress 2007 in Düsseldorf, Symposium „Kinderwunschbehandlung in einem kinderlosen Land“, Vortrag anlässlich der Preisverleihung an Universitätsdozentin Elisabeth Krampfl (Wien)





Gedächtnis-Störungen bei Brustkrebs-Patientinnen Estrogen-Blockade schlägt auf's Gehirn

Estrogene wirken euphorisierend – und beeinflussen Gehirnfunktion. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass die langfristige Gabe von Aromatasehemmern sich auch negativ auf die Leistung des weiblichen Gehirns auswirken kann.

Wie Professor Joseph Neulen (Aachen) in Düsseldorf berichtete, klagen manche Brustkrebs-Patientinnen in der Nachsorge über Gedächtnisprobleme. Die Frauen bringen dies normalerweise nicht mit der Einnahme der Aromatasehemmer in Zusammenhang, sondern vermuten eher eine Verbindung mit der Grunderkrankung – und von den Onkologen werde das Problem leider wenig kommuniziert. Als wirksame Hilfe stufte der gynäkologische Endokrinologe in diesen Fällen ein Gedächtnistraining ein. Bei ausgeprägten Störungen ist im Einzelfall aber auch zu entscheiden, ob die effektivere Rezidivprophylaxe mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Tamoxifen – gemessen an der gewonnenen Lebenszeit – es wert sei, die dabei zu gewärtigenden intellektuellen Einschränkungen „hinzunehmen“.

Die Grundlagen für die zentralen Störungen durch Aromatasehemmer hat Professor Gabriele Rune in Hamburg untersucht: Estrogene werden in nicht unwesentlichen Mengen auch im Gehirn gebildet und fördern im Hippokampus, einen Hirnbereich, der für Lernen und Gedächtnis verantwortlich gemacht wird, die Synapsenbildung. Wird die Aromatisierung gehemmt, sind in vitro und in vivo eine deutlich verminderte Synaptogenese und ein reduziertes Axonwachstum nachzuweisen. Weiterhin konnte sie zeigen, dass in hippocampalen Kulturen nach Stimulation der Nervenzellen die sogenannte Langzeitpotenzierung (LTP), die als zellulärer Ausdruck für Gedächtnis gewertet werden kann, elektrophysiologisch nach Aromatasehemmung nicht mehr induzierbar ist.

In Zusammenarbeit mit den Onkologen der Frauenklinik hat die Wissenschaftlerin jetzt ein Projekt geplant, in dem ehemalige Brustkrebs-Patientinnen vor und während der Therapie mit Aromatasehemmern und Tamoxifen über drei bis vier Jahre verfolgt werden. Vorgesehen sind magnetresonanztomographische Untersuchungen und spezifische Gedächtnistests, um die Häufigkeit und das Ausmaß der vermuteten Störungen wissenschaftlich zu evaluieren. *Le* ◀

Ovarielle Stimulation Aromatasehemmer „Konkurrenz“ für Clomifen?

Bei der ovariellen Stimulation wird weltweit am häufigsten Clomifen verordnet. Langfristig ist ein zumindest teilweiser Ersatz durch Aromatasehemmer denkbar.

Von diesen Substanzen erwarten sich die Experten aufgrund der weitaus kürzeren Halbwertszeit bei vergleichbarer zentraler Wirkung (Stimulation der endogenen FSH-Produktion) und Sensibilisierung der FSH-Rezeptoren im Ovar einen deutlich verminderten bis fehlenden negativen Einfluss auf Endometrium und Zervix.

Wie Dr. Sören von Otte (Lübeck) darlegte, werden Aromatasehemmer relativ schnell eliminiert (HWZ 40 Stunden), die Präparate sind relativ kostengünstig und entfalten peripher keine anti-östrogenen Wirkungen. Denkbar ist für den Gynäkologen neben dem Einsatz der Produkte bei klassischer Oligo-Anovulation, bei Endometriose und bei Kinderwunsch-Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren, die eine Fertilitätsreserve anlegen möchten. Darüber hinaus ist auch die Kombination mit Gonadotropinen denkbar

– immer vorausgesetzt, die Sicherheit der Aromatasehemmer kann zweifelsfrei belegt werden.

In Zukunft dürfte auch die klassische Gonadotropin-Stimulation einfacher werden: In Entwicklung ist ein langwirkendes FSH, die Phase-III-Studien sollen 2009 abgeschlossen sein. Das Produkt wirkt über sieben Tage, erst danach muss individuell kurzwirksames FSH täglich bis zur Follikelreifung täglich appliziert werden.

FBA-Fortbildungskongress 2007 Düsseldorf, Symposium „Kinderwunschbehandlung in einem kinderlosen Land“, Vortrag Dr. S. v. Otte (Lübeck) „Neue Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin“ *Le* ◀

Progesteron – das „Valium“ des Körpers

Estrogene stimulieren, Progesteron als „Gegenspieler“ wirkt eher sedierend. Ob dieser Eigenschaft wird das Gelbkörperhormon auch gerne als „Valium des Körpers“ apostrophiert. Wie Dr. Gerda Enderer-Steinfurt (Köln) vor der Presse ausführte, lässt sich diese Wirkung auch therapeutisch nutzen: Viele Frauen in der Peri- und Postmenopause klagen über Schlafstörungen, vorwiegend Einschlafprobleme. In den meisten dieser Fälle können mit 200 mg natürlichem Progesteron – kurz vor der Nachtruhe eingenommen – gute Erfolge erzielt werden. Einen Versuch wert sei dies allemal, so die Gynäkologin.

Das bestätigte auch der Hamburger Endokrinologe Prof. Hein-Günter Bohnet. Er wies jedoch dezidiert darauf hin, dass sich hinter perimenopausalen Schlafstörungen auch eine larvierte Depression verbergen kann. Zur Klärung verabreicht er abends Estradiol und misst nach einem Intervall von drei bis vier Wochen morgens die Estradiolspiegel. Liegen sie im Normbereich, handelt es sich nicht um einen Hormonmangel, sondern um eine Depression, die entsprechend behandelt werden sollte.

Le ◀

HPV-Test ist keine Richtschnur für oder gegen Impfung

Die Hälfte der niedergelassenen Frauenärzte hat erfolgreich Impfkurse absolviert und kann jetzt als Katalysator helfen, Lücken im Impfschutz zu schließen. Fragen gab es beim Kongress in Düsseldorf naturgemäß zur neuen HPV-Impfung auch in Relation zum HPV-Test. „Der HPV-Test ist keine Richtschnur für oder gegen die Vakzinierung“, betonte Dr. Michael Wojcinski (Bielefeld) auf einer Pressekonferenz. Von einer Impfung profitieren Frauen bis ins hohe Alter. Persistierende Infektionen mit den Hochrisiko-Subtypen der Papilloma-Viren, die ein Zervixkarzinom auslösen, können vermieden werden.

Dr. Marlene Heinz (Berlin) warnte jedoch davor, die Vakzinierung be-

reits bei Mädchen im Alter von neun Jahren vorzunehmen. Die europäische Zulassungsbehörde hat dieses untere Limit zwar gesetzt. Allzu fürsorgliche Mütter könnten deshalb auf den Gedanken kommen, die Mädchen in diesem Alter bereits zum Frauenarzt zu bringen und eine Impfung zu verlangen. Frau Heinz erachtet dies aus psychologischen und medizinischen Gründen für nicht opportun: Einerseits besteht noch keine Infektionsgefahr – in den meisten Fällen haben die Mädchen heute frühestens mit 12–14 Jahren den ersten Geschlechtsverkehr. Andererseits ist noch nicht klar, wie lange die Vakzinierung tatsächlich wirkt und in welchen Abständen eine Boosterung erfolgen muss.

Le ◀

Pharmainformationen

Kinderwunschpaare profitieren: Kooperation zwischen Frauenarztpraxen und IVF-Zentren wird immer enger

Knapp 30 Jahre nach der ersten erfolgreichen In-vitro-Fertilisation nehmen Beratung, Diagnostik und Therapie infertiler Paare einen immer breiteren Raum in der frauenärztlichen Sprechstunde ein. Obwohl Politik und Gesetzgebung die Rahmenbedingungen der Sterilitätstherapie für Patientenpaare und Behandler nachhaltig verschlechtert haben, hat sich die Qualität der deutschen Kinderwunsch-Medizin – ablesbar an der Zahl der erzielten Schwangerschaften – weiter verbessert. Eine Frau mit Kinderwunsch, die jünger ist als 36 Jahre, hat in Deutschland heute eine Chance von über 34 %, Mutter zu werden. Bei gut verlaufener Stimulation liegt die Erfolgsquote sogar bei über 40 %. Die Erhaltung dieses – auch im internationalen Vergleich – hervorragenden Standards war einer der Schwerpunkte der diesjährigen Mainzer Endokrinologie Tage.

„Durch den wissenschaftlichen Austausch und die vertiefte kollegiale Kommunikation möchten wir eine realistische Einschätzung der heutigen Möglichkeiten bekommen und damit langfristig unseren Patientinnen und deren Familien nutzen“, erklärte der Initiator und Leiter der Tagung, Prof. Dr. Franz Fischl (Mainz). Als größten Fortschritt in der assistierten Reproduktion sieht er zweifellos die Einführung der Intrazytoplasmatischen Spermiuminjektion (ICSI), verbunden mit der Gewinnung des Samens aus den Hoden und Nebenhoden (TESE bzw. MESA). Ferner ist für Fischl beim Embryonentransfer von großer Bedeutung, vom Transfer mehrerer Embryonen zunehmend zum so genannten Singletransfer zu kommen, um den hohen Anteil an Mehrlingsschwangerschaften zu reduzieren. „Auch die Stimulationstechniken wurden ständig verbessert. Es werden

heute hauptsächlich biotechnologisch erzeugte, rekombinante Hormone verwendet, die sich durch einen extrem hohen Reinheitsgrad auszeichnen“, so Fischl. Das Hauptproblem der ungewollten Kinderlosigkeit sieht Fischl darin, dass die Paare immer älter werden und die Frauen die Zeit der besten reproduktiven Phase vielfach überschritten haben.

Für Dr. Robert Emig vom Kinderwunsch-Zentrum Mainz ist es wichtig, der Patientin zu vermitteln, dass die persönliche Lebensführung einen wesentlichen Einfluss auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit hat: „Wir wissen heute, dass sowohl Untergewicht, Übergewicht und Rauchen beeinflussbare Lifestylefaktoren sind, die immense Auswirkungen auf den Erfolg einer Fertilitätstherapie haben“. Auch Emig betrachtet das steigende Alter der Patientinnen als größtes Problem: „Es herrscht leider vielfach der Glaube, dass die Reproduktionsmedizin alles richten kann. Wir können aber das Alter der Patientin nicht zurück drehen“.

Für Emig ist der Dialog zwischen Zentrum und den niedergelassenen Frauenärzten eine wichtige Grundvoraussetzung der gemeinsamen Arbeit. „Uns liegt besonders viel daran, den zuweisenden Gynäkologen über die aktuell laufende Therapie zu informieren. Und ebenso, dass die Patientin bei Feststellung einer Schwangerschaft sofort wieder zu ihrem/ihrer Gynäkologen/-in zurück kommt und im weiteren Verlauf von ihm/ihr betreut wird“, erklärt Emig.

Einen großen Anteil am Erfolg der heutigen Kinderwunschbehandlung haben auch moderne Medikamente. „Der Puregon Pen ermöglicht sehr individuelle Dosierungen“, so Emig, „es kommt zu weniger Fehlanwendungen. Durch die fertige Injektionsmischung und genaue Einstellung ist besser nachvollziehbar, welche Menge genau appliziert wurde“.

Red. ◀

Bericht von den Mainzer Endokrinologie Tagen 2007, 22. bis 24. März 2007, Frauenklinik der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Veranstalter: Organon GmbH, Oberschleißheim



Orale Kontrazeption per Mikropille Gute Zykluskontrolle auch bei sehr niedriger Dosierung

Niedrig dosierte orale Kontrazeptiva mit nur noch 20 µg Ethinylestradiol führen laut einer Cochrane-Analyse zu mehr Therapieabbrüchen wegen irregulärer Blutungen. Dennoch kann auch bei sehr niedrig dosierten Mikropillen durch die Kombination mit einem geeigneten Gestagen eine vergleichbar gute Zyklusstabilität erreicht werden wie bei Präparaten mit 30 µg Ethinylestradiol (EE2).

Wie Dr. Katrin Schaudig (Hamburg) bei einem Symposium des Unternehmens Jenapharm darlegte, sind die Zyklen junger Mädchen insgesamt noch nicht so stabil: Auch sechs Jahre nach der Menarche sind die Zyklen nur bei drei Viertel der Adolescentinnen regelmäßig. Durch Anwendung einer geeigneten Mikropille kann neben der sicheren Verhütung auch eine Zyklusregulation erreicht werden.

Eine sichere Ovulationshemmung ist auch bei niedrig dosierten Präparaten gewährleistet. Dabei muss die niedrige Estrogendosis (20 µg EE2) nicht zwingend zu einer verminderten Zyklusstabilität führen: Für die Kombination mit 3 mg Drospirenon (aida®) sind im Vergleich mit einer Levonorgestrel- und einer Norethisteron-haltigen

Kombination nach drei und sechs Zyklen weniger Durchbruchblutungen und Spottings dokumentiert.

Im Vergleich mit einer höherdosierten Pille (30 µg EE2 und 2 mg Dienogest) erwies sich die Zykluskontrolle beim niedrig dosierten Drospirenon-Präparat als vergleichbar gut (Abb. 1).

Erste Daten zu Kinderwunsch nach Langzyklus Spätere Fertilität nicht beeinträchtigt

Der Langzyklus erfreut sich zunehmender Beliebtheit. Dieser Einnahmemodus der Pille, bei dem nicht mehr monatlich eine Einnahmepause eingelegt und eine Blutung herbeigeführt wird, wirkt sich nicht negativ auf die spätere Fertilität aus.

Die erste Untersuchung dazu hat Prof. Herbert Kuhl (Frankfurt a.M.) vorgestellt. Auf der Basis von 25 Frauen, die die dienogesthaltige Mikropille Valette® nach dem Langzyklus-Schema einnahmen, wurde eine mittlere Zeit von 102 Tagen bis zum Eintritt einer Schwangerschaft ermittelt. Bei konventioneller Anwendung des Präparates betrug dieses Intervall 86,5 Tage. In beiden Gruppen lag die Koitusfrequenz bei zwei- bis dreimal wöchentlich.

Bereits drei Zyklen nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums hatte rund die Hälfte der Langzyklus-Anwenderinnen konzipiert, nach fünf Monaten waren es zirka 70 % (Abb. 2).

Als Vorteile des Langzyklus wertete Kuhl die erhöhte Sicherheit. Zusätzlich kommt es zu weniger

Da dieses Gestagen eine antiandrogene Partialwirkung aufweist, sieht Frau Schaudig diese niedrig dosierte Pille auch als eine gute Alternative bei vorhandenen Haut- und Haarproblemen an. Aus der zusätzlichen antimineralokortikoiden Wirkung resultiert ein entwässernder Effekt, der unerwünschte Gewichtszunahmen verhindern hilft. Die Frauenärztin verschreibt die niedrig dosierte Pille auch Patientinnen mit Gewichtsproblemen und Frauen, die über Nebenwirkungen höher dosierter Präparate klagen.

funktionellen Ovarialzysten und zyklusabhängigen Beschwerden. Mögliche Nebenwirkungen wie verstärktes Brustspannen und anfänglich mehr Zwischenblutungen sind nach Angaben des Referenten als Adaptations-

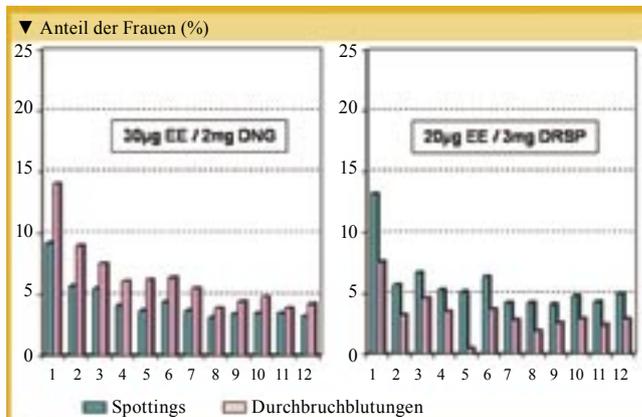


Abb. 1: Zyklusstabilität 20 vs. 30 µg EE (nach Moore C. et al. 1999; Cibula D. et al. 2006).

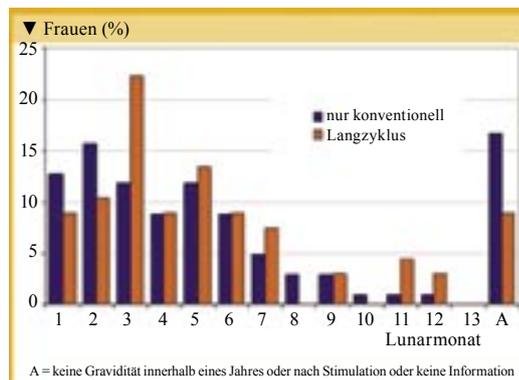


Abb. 2: Eintritt der Schwangerschaft innerhalb eines Jahres-Konzeptionszyklus.

prozess einzustufen und durch eine dreimonatige Vorbehandlung durch konventionelle Einnahme der gleichen Pille zu minimieren.

Speziell Frauenärztinnen unter 45 Jahren haben nach einer Befragung des Unternehmens Jenapharm eigene Erfahrungen mit dem Langzyklus. Etwa die Hälfte von ihnen hat dieses Schema bereits erprobt und zwei Drittel davon zeigten sich damit sehr zufrieden.

Berichterstattung: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Neue Studie mit Drospirenon: Blutdrucksenkung bei hypertonen postmenopausalen Frauen

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören bei Frauen mit jährlich rund 32 % zu den häufigsten Todesursachen. Im Vergleich dazu liegt die Todesrate durch Brustkrebs bei 4 % [1]. Die Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall. Das Risiko für die Entstehung einer Hypertonie steigt bei Frauen nach der Menopause deutlich an.

Die Überwachung des Blutdrucks in dieser Altersgruppe ist deshalb von besonderer Bedeutung.

Die Frage, ob eine Hormonersatztherapie (HRT) den Blutdruck positiv oder negativ beeinflusst, ist in zahlreichen klinischen Studien untersucht worden. Eine negative Beeinflussung des Blutdrucks ist nur in Ausnahmefällen zu erwarten, regelmäßige Blutdruckmessungen unter HRT werden jedoch empfohlen [2].

Estrogene haben eine vasodilatative Wirkung, woraus blutdrucksenkende Effekte resultieren können [3]. Eine bedeutendere Rolle für die Blutdruckkontrolle unter HRT kommt den verwendeten Gestagenen zu, die wegen des erforderlichen

Endometriumschutzes zusätzlich zum Estrogen eingesetzt werden müssen. Gestagene können dosisabhängig vasokonstriktorisch und somit potenziell blutdrucksteigernd wirken [4]. Eine HRT sollte möglichst so durchgeführt werden, dass das Risiko für Blutdruckerhöhungen minimiert werden kann. Deshalb wird bei bestehender Hypertonie bevorzugt eine transdermale HRT eingesetzt. Durch den Wegfall des First-Pass-Mechanismus bei dieser Applikationsform wird eine Stimulation der Angiotensinogenbildung in der Leber vermieden.

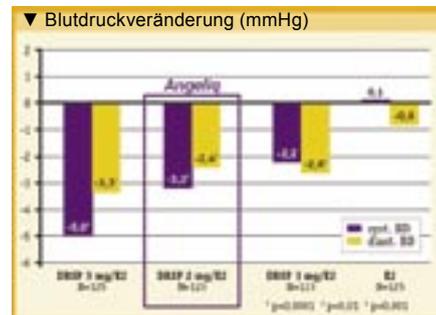
Die Verwendung des Gestagens Drospirenon in Kombination mit Estradiol bietet nun auch in Form eines oral einsetzbaren HRT-Präparates

die Möglichkeit, regulierend in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) einzugreifen, eines der wichtigsten Blutdruckregulationssysteme [5]. Diese Wirkungen kommen zustande, weil Drospirenon als 17α -Spirolacton-Derivat die Aldosteronrezeptoren blockieren kann.

Neue Studie mit Drospirenon

In einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie wurde die Wirkung verschiedener Drospirenon-Dosierungen (1, 2, 3 mg) in Kombination mit 1 mg Estradiol auf den Blutdruck hypertoner postmenopausaler Frauen im Vergleich zu Placebo und alleiniger Estradiol-Gabe untersucht [6]. An der Studie nahmen 750 postmenopausale Frauen im Alter von 45 bis 75 Jahren teil, die eine Hypertonie Stadium I (Blutdruck syst. 140-149 mmHg, Blutdruck diast. 90-99 mmHg) oder Stadium II (Blutdruck syst. 160-179 mmHg, Blutdruck diast. 100-109 mmHg) hatten. Primäre Zielparameter waren der systolische und diastolische Blutdruck (Messung im Sitzen in der gynäkologischen Praxis, ambulante 24-h-Blutdruckmessung) und die Messung der Herzfrequenz. Die Behandlungsdauer der Patientinnen betrug acht Wochen. Zur Blutdruckmessung in der Praxis wurden die Patientinnen in Intervallen von zwei Wochen einbestellt. Die ambulante 24-h-Blutdruckmessung erfolgte vor und nach acht Wochen Behandlung.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass mit der Kombination DRSP/Estradiol der Blutdruck bei hypertonen postmenopausalen Frauen gesenkt werden kann. Die Blutdrucksenkung war für die Kombination mit 2 mg bzw. 3 mg DRSP/Estradiol statistisch signifikant, während die Effekte der Kombination mit 1 mg DRSP/Estradiol und Estradiol bei alleiniger Gabe denen in der Placebo-Gruppe



Die alleinige Gabe von Estradiol verändert den Blutdruck (24-h-Blutdruckmessung) nicht signifikant. Die Kombinationen DRSP/Estradiol führen zu einer dosisabhängigen Blutdrucksenkung.

vergleichbar waren. Die Reduktion des Blutdrucks war bereits nach zwei Wochen nachweisbar und hatte sich nach sechs Wochen stabilisiert. Am Studienende nach acht Wochen betrug die durchschnittliche systolische/diastolische Blutdrucksenkung in der 2 mg-DRSP/Estradiol-Gruppe -8,5 mmHG/-9,2 mmHg. Veränderungen der Herzfrequenz zu den Baselinewerten waren in allen Behandlungsgruppen und unter Placebo vergleichbar. Diese Befunde werden durch die ambulanten 24-h-Blutdruckmessungen bestätigt. Ab der Dosierung 2 mg DRSP/1 mg Estradiol (Angeliq®) werden die blutdrucksenkenden Effekte (systolisch und diastolisch) statistisch signifikant (Abb.).

Das Ausmaß der Blutdrucksenkung unter DRSP/Estradiol ist vergleichbar mit dem unter Antihypertensiva [7], einschließlich des selektiven Aldosteronblockers Eplerenon [8].

Dr. Silvia Gerbsch, BayerSchering ◀

Literatur:

- [1] Statistisches Bundesamt Deutschland 2006
- [2] Mueck AO et al., *Maturitas* 2004;49 (3): 189-203
- [3] Mueck AO, *Frauenarzt* 2003; 44:1080-1086
- [4] Mueck AO, *Gynäkologe* 2002; 35: 965-974
- [5] Mueck AO, *Supplement Frauenarzt*, Nov 2004
- [6] White WB, *Hypertension* 2006; 48: 246-253
- [7] Preston RA, *Am J Hypertens* 2002; 15: 816-822
- [8] White WB, *Am J Cardiol* 2003; 92: 38-42

Hormonersatztherapie:

Mehr Sicherheit mit natürlichen Hormonen

Die Kombination von transdermalestem Estradiol mit Progesteron erhöht die Sicherheit der Hormontherapie wahrscheinlich nicht nur in Bezug auf das Brustkrebsrisiko, sondern nach einer aktuellen Fallkontrollstudie auch hinsichtlich des Thromboserisikos.

Dieses jüngste Ergebnis der ESTHROG and THromboEmbolic Risk (ESTHER)-Studie hat für Professor Alfred Mueck (Tübingen) hohe praktische Relevanz: Bei postmenopausalen Frauen sind venöse Thromboembolien (VTE) so häufig wie koronare Herzkrankheiten und Schlaganfälle zusammen. Zusätzliche Risiken sollten daher vermieden werden. Das ist durch die Wahl der Applikationsform für das Estradiol und die Wahl des Gestagens möglich.

Bei Übergewicht ist die Applikationsform entscheidend

Die ESTHER-Studie hat als erste Untersuchung gezeigt, dass unter oralen, nicht aber transdermalen Estrogenen das VTE-Risiko klinisch relevant ansteigt. Bei Risikopatientinnen wird dies bei einer oralen Estrogengabe noch akzentuiert: Bei Übergewicht steigt das Risiko auf das Dreifache, bei Adipositas auf das Vierfache an. Die transdermale Gabe dagegen erhöht das Grundrisiko nicht klinisch relevant. Dieser Unterschied ist angesichts der hohen Prävalenz übergewichtiger Frauen in der Praxis von großer Bedeutung – auch bei eventueller prothrombotischer Disposition.

Erhöhtes Risiko durch Gestagene vom Norpregnantyp

Auch beim Thromboserisiko spielt die Gestagenkomponente eine Rolle: Bereits in der WHI-Studie wurde im Kombi-Arm ein um 60 % höheres Risiko als bei der Monotherapie berechnet. Nach den ESTHER-Daten dürften – wie beim Brustkrebs – nicht alle Gestagene das Risiko verstärken:

Die Kombination mit oralen Norpregnanen scheint besonders ungünstig zu sein (Anstieg auf das 3,2-Fache), auch bei transdermalen Estrogenen. Die Kombination mit mikronisiertem Progesteron dagegen wirkte sich nicht negativ aus.

Hohe Sicherheit bei natürlichem Progesteron

In der E3N-Studie mit knapp 70 000 Frauen und rund 5,5-jähriger Hormontherapie stieg unter der Kombination von transdermalestem Estradiol mit natürlichem Progesteron das Brustkrebsrisiko nicht an, während bei der kombinierten Therapie mit synthetischen Gestagenen eine deutliche Zunahme (OR: 1,8) dokumentiert ist. „Transdermales Estradiol und mikronisiertes Progesteron erscheinen damit sicherer als Estrogene und synthetische Gestagene“, fasste Professor Heinz-Günther Bohnet (Hamburg) zusammen. Die endometriale Sicherheit von 100–200 mg mikronisiertem Progesteron (wie in Utrogest®) ist laut Bohnet gut belegt. Die Forderung, Estradiol möglichst niedrig zu dosieren, ist mit einem Gel (wie Gynokadin® Dosiergel) optimal zu erfüllen, da dies eine individuelle Titration erlaubt. *Red.* ◀

Quelle: Symposium „HRT: Die Studien nach den Studien“ im Rahmen des Fortbildungskongresses 2007 der FBA, 2. März 2007, Düsseldorf. Veranstalter: Dr. Kade/Besins Pharma GmbH, Berlin.

HPV-Impfung wird nach STIKO-Empfehlungen künftig erstattet

Gebärmutterhalskrebs ist nach Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache junger Frauen im Alter von 15 bis 44 Jahren in Deutschland und Europa. Jährlich wird in Europa bei 33 500 Frauen Gebärmutterhalskrebs diag-

nostiziert und rund 15 000 von ihnen sterben daran. In Deutschland erkranken jährlich über 6 000 Frauen und ca. 2 000 sterben an Gebärmutterhalskrebs, konstatierte PD Dr. med. Monika Hagen vom Universitätsklinikum Düsseldorf auf einer Presseveranstaltung in Hamburg. Auslöser von Gebärmutterhalskrebs sind humane Papillomviren (HPV).

Zur Verhinderung der Entstehung HPV induzierter Karzinome gibt es seit kurzem eine neue Option: Die prophylaktische Impfung gegen HPV, gegen Infektionen, Krebsvorstufen und Karzinome. Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut empfiehlt in ihrem März 2007-Bulletin, dass Mädchen im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren gegen HPV geimpft werden sollten. Mädchen vor dem ersten sexuellen Kontakt können von der Impfung profitieren wie auch alle bereits sexuell aktiven Frauen. Das Impfprogramm umfasst drei Injektionen mit dem Impfstoff Gardasil und kann zu 70 % vor den gefährlichen Zellveränderungen am Muttermund und vor Gebärmutterhalskrebs schützen. Das ca. 500 Euro teure Impfprogramm wird künftig von den Krankenkassen erstattet.

Gynäkologische Voruntersuchungen, die einen jährlichen Pap-Abstrich – bei Auffälligkeit oder in Risikopopulation häufiger – beinhalten, werden von Teilnahmeberechtigten Frauen ab dem 18. Lebensjahr nur zu etwa 51 % genutzt, sagte Hampel. Vom Papillomvirus, dem Hauptverursacher des Gebärmutterhalskrebses, hat nur ein Bruchteil der Patientinnen gehört. Es ist also noch viel Aufklärungsarbeit zu leisten.

Gynäkologen, Kinder- und Jugendärzte sowie Hausärzte weisen auf die Aktionswochen hin, führen Vorträge und Informationsveranstaltungen durch und bieten individuelle Beratungen an. Weitere Informationen unter www.tellsomeone.de *CS* ◀

Quelle: Aufklärungskampagne zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs „Tell someone: Ich sag's weiter - Du auch?“ Auftaktveranstaltung am 28. März 2007 in Hamburg. Veranstalter: Sanofi Pasteur MSD GmbH, Leimen

Qualitätsmanagement steigert Zuverlässigkeit in der Kinderwunschbehandlung

Im Rahmen von Kinderwunschbehandlungen werden zur Stimulation der Entwicklung mehrerer Follikel heute routinemäßig Gonadotropine eingesetzt. Die stetige Weiterentwicklung von rekombinantem humanem follikelstimulierendem Hormon (FSH), z.B. Follitropin alfa (Gonal-f), erhöht die Verlässlichkeit der Therapie und minimiert Schwankungen der ovariellen Reaktion. Eine Meta-Analyse von Wikland et al. bestätigt die gesteigerte Zuverlässigkeit von Follitropin alfa abgefüllt nach Mikrogramm bei der ovariellen Stimulation im Vergleich mit Präparaten, die nach dem Ratten-In-Vivo-Bioassay (Filled-by-Bioassay [FbB]) abgefüllt sind.

Um konstante Rahmenbedingungen zu schaffen, setzt die moderne Reproduktionsmedizin verstärkt auf Qualitätsmanagement. Im Rahmen der hormonellen Stimulation spielt daher die Auswahl des Präparates eine wesentliche Rolle. Denn obwohl die Behandlungsmethoden der assistierten Befruchtung in den letzten Jahren si-

cherer und effizienter geworden sind, kann eine Kinderwunschbehandlung Paare in emotionalen Stress versetzen, wenn das erhoffte Ergebnis ausbleibt. Umso wichtiger ist es, durch den Einsatz möglichst effizienter Präparate den mit der Behandlung verbundenen Stress zu reduzieren.

Abfüllung nach Mikrogramm verbessert Rahmenbedingungen

Die Bioaktivität und die Dosis von FSH wurden bisher mittels Bioassay bestimmt. Bei Filled-by-Bioassay-Präparaten kann die tatsächliche Aktivität von -20 bis +25 % schwanken. Das bedeutet, dass eine offiziell ausgewiesene Bioaktivität von 75 I.E. (internationalen Einheiten) FSH in der Praxis zwischen 60 und 94 I.E. liegen kann. Dagegen ermöglicht es das spezifische Herstellungsverfahren von Follitropin alfa, den Wirkstoff nach Mikrogramm (mcg) abzufüllen. Ein Vergleich verschiedener Chargen ergab für Follitropin alfa (mcg) Schwankungen des Proteingehalts

von nur 1,6 % – für Follitropin beta FcB dagegen liegt die Schwankungsrate bei etwa 12 %. Durch die bessere Kontrolle der verabreichten Dosis von Follitropin alfa ist eine gezieltere Vorgehensweise mit individueller Dosisanpassung bei jeder Patientin möglich. Dies führt zu besseren Voraussetzungen für eine Schwangerschaft und damit zu einer größeren Anzahl zufriedener Paare.

Klinischer Nutzen von Follitropin alfa (mcg)

Für Follitropin alfa (mcg) wurde eine gleichmäßigere ovarielle Reaktion nachgewiesen. Aufgrund einer signifikant kürzeren Behandlungsdauer, weniger Substanzverbrauch, weniger Zyklen mit Dosisanpassung und einer tendenziell höheren Implantations- und Schwangerschaftsrate wird Follitropin alfa als effizienter bewertet, fassen Wikland et al. In ihrer Analyse zusammen.

Wikland M et al. 2006. Improving the consistency of ovarian stimulation: follitropin alfa filled-by-mass. Reproductive BioMedicine Online 12:663-668.

Quelle MerckSero

IMPRESSUM

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

Redaktion:

M. Klafke (mk), S. Brandis (sb),
I. Maison (mai), H. Schorn (her)

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Kociszewski
Prof. Dr. med. Heinz Kölbl
Prof. Dr. med. A.O. Mueck
Prof. Dr. med. A. Heufelder
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le)
Dr. R. Manz (rm)

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166,
Fax: (0208) 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Anzeigen:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Karin Burghardt
Tel.: (02054) 15529,
Fax: (02054) 15528
E-Mail: anzeigen@pro-anima.de

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom
01. Januar 2007

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Auflage: 14 000

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- inkl. Porto und Versand,
Einzelheft: Euro 12,-

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen. Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren. Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1863-7019

Anzeige