

In dieser Ausgabe:

Fachliteratur

SHBG – Prädiktor für Insulinresistenz bei Frauen mit Androgenüberschuss?

PCOS hauptsächlich über Hirsutismus und/oder Hyperandrogenämie definiert?

Einfluss der Laktation auf metabolische Risikofaktoren

Verändert sich das Brustkrebsrisiko bei ab- oder zunehmender mammographischer Brustdichte?

Führt die Freisetzung von Zelladhäsionsmolekülen zur Entwicklung eines OHSS?

Fortbildung

Klinischer und biochemischer Androgenüberschuss bei Frauen

Warum hat Dihydrotestosteron stärkere androgene Potenz als Testosteron?

Mangel der körpereigenen Gerinnungshemmstoffe Antithrombin, Protein C oder Protein S



Fachliteratur

- 104_ Ovarielle Androgenproduktion nach der Menopause
- 105_ SHBG – Prädiktor für Insulinresistenz bei Frauen mit Androgenüberschuss?
- 106_ PCOS hauptsächlich über Hirsutismus und/oder Hyperandrogenämie definiert?
- 107_ Veränderung der Leptinsekretion als Reaktion auf Hyper- und Hypoglykämie bei PCOS-Patientinnen
- 108_ Androgenspiegel und kardiovaskuläres Risikoprofil
- 108_ Ist der Plasma-Prolaktinspiegel ein Risikofaktor für Brustkrebs?
- 109_ Renale Orosomukoid-Ausscheidung bei sich entwickelnder Präeklampsie
- 115_ Einfluss der Laktation auf metabolische Risikofaktoren
- 116_ Verändert sich das Brustkrebsrisiko bei ab- oder zunehmender mammographischer Brustdichte?
- 116_ Mammographie-Verfahren zur Messung der Gewebedichte
- 117_ Venöser Thromboembolismus bei Ovarialkrebs-Patientinnen

Reproduktionsmedizin

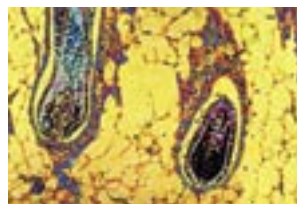
- 121_ Zukunft der ovariellen Stimulation: Aromatasehemmer als Alternative zu Clomifen
- 122_ Führt die Freisetzung von Zelladhäsionsmolekülen zur Entwicklung eines OHSS?

topgyn.extra

- 111_ Partnerbeziehung und Sexualität in der Postmenopause
- 113_ wellnara®
Kontinuierlich kombiniertes Estrogen-Gestagen-Präparat

Fortbildung

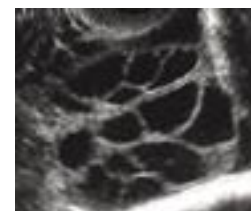
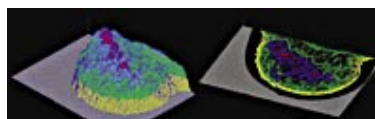
- Hyperandrogenämie/Hyperandrogenismus**
- 100_ Klinischer und biochemischer Androgenüberschuss bei Frauen
- 102_ Warum hat Dihydrotestosteron stärkere androgene Potenz als Testosteron?
- Gerinnungsstörungen (II)**
- 118_ Mangel der körpereigenen Gerinnungshemstoffe Antithrombin, Protein C oder Protein S



105_ SHBG – Prädiktor für Insulinresistenz bei Frauen mit Androgenüberschuss?

Kongresse/Berichte

- 110_ Internationale Menopause Gesellschaft Hormontherapie – Neuinterpretation der Studiendaten
- 120_ Patientinnen mit Migrationshintergrund in der Kinderwunsch-Sprechstunde
- 120_ IQ von Zwillingen bleibt leicht vermindert



122_ OHSS

Pharmaforum

- 123_ Aromatasehemmer: Ausgewogenes Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit entscheidend für die Therapie
- 124_ Erstes Epoetin alfa-Biosimilar in Deutschland
- 125_ Zweiter Impfstoff gegen HPV bietet anhaltenden Schutz gegen das Zervixkarzinom
- 126_ Neue Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion



Titelbild

Impressum

Hyperandrogenämie/Hyperandrogenismus

Klinischer und biochemischer Androgenüberschuss bei Frauen



Frida Kahlo, mexikanische Malerin (1907–1954), stellte sich auf Selbstportraits bevorzugt mit ihren facialen Attributen eines Androgenüberschusses dar.

Androgenüberschuss ist die bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter am häufigsten auftretende endokrine Störung. Diese Störung kann im Bereich der Androgen-produzierenden Organe (Ovarien, Nebennierenrinden) oder im Bereich der Erfolgsorgane (insbesondere Haut und Anhangsgebilde, Reproduktionsorgane) liegen. Eine vermehrte Androgenproduktion ist als Hyperandrogenämie nachweisbar und macht sich zumeist in Form von Androgenisierungserscheinungen (Hyperandrogenismus) bemerkbar. Peripher bedingte Ursachen eines Androgenüberschusses führen zu Hyperandrogenismus, ohne dass sich ein Androgenüberschuss labordiagnostisch nachweisen lassen muss. Schließlich spielt Androgenüberschuss beim Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) eine wichtige, bzw. – je nach Definition des PCOS – eine essenzielle Rolle.

Hyperandrogenämie

Die in der Zirkulation befindlichen Androgene entstammen im Wesentlichen der De-novo-Synthese in den Ovarien und den Nebennierenrinden. Hingegen gelangen Androgene, die aus Vorläufermolekülen in peripheren Geweben/Organen wie dem Fettgewebe und der Haut gebildet werden, zumeist nur in untergeordnetem Maße ins Blut.

Zur labordiagnostischen Abklärung einer Hyperandrogenämie dienen die Bestimmung des

- Gesamttestosterons (Normbereich < 1,0 ng/ml), des
- Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) (> 19 nmol/l), des
- freien Androgenindex = Gesamttestosteron x 100 / SHBG (< 6), des
- freien Testosterons (< 12,5 pmol/l) und des
- Dehydroepiandrosteron-Sulfats (DHEA-S) (0,3–4,3 µg/ml).

Hinsichtlich der differentialdiagnostischen Abklärung spielen das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH), sowie Prolaktin, LH/FSH, Estradiol, Progesteron und 17-OH-Progesteron eine Rolle.

Einzelne Messungen des Gesamttestosterons sind häufig wenig aussagekräftig. Im Serum ist Testosteron

bis auf einen Rest von ca. 1 %, das freie Testosteron, an SHBG und Albumin gebunden. Allgemein wird davon ausgegangen, dass nur die Fraktionen des freien und des an Albumin gebundenen Testosterons biologisch wirksam sind. Zur Abklärung einer Hyperandrogenämie hat sich das freie Testosteron in der Praxis bewährt. Um aufwendige Methoden seiner direkten Bestimmung zu umgehen, wurden Formeln entwickelt, mit denen aus den Werten für Gesamttestosteron, SHBG und Albumin das freie Testosteron zu berechnen ist. Häufig wird die Formel angewandt, die auf der Website der International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) zu finden ist (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Hat DHEA in vivo androgene Wirkungen?

Die mit weitem Abstand höchsten Spiegel aller Steroidverbindungen im Serum haben DHEA und DHEA-S. Sie fungieren unter anderem als Prohormone, die in verschiedenen Geweben/Organen in geringem Umfang in Estrogene oder Androgene umgewandelt werden. Letzterer Syntheseweg scheint bei Frauen bevorzugt zu sein.

Vielfach wird DHEA selbst als schwaches Androgen eingestuft. Die androgene Aktivität von DHEA lässt sich experimentell in vitro tatsächlich nachweisen. Es darf aber bezweifelt werden, dass diese Eigenschaft von DHEA in vivo ebenfalls zum Tragen kommt. Denn am Androgenrezeptor konkurrieren DHEA und Testosteron bzw. Dihydrotestosteron um den Bindungsplatz. Durch ihre große zahlenmäßige Überlegenheit blockieren DHEA-Moleküle vielfach die Ligandenbindungstasche ohne den Rezeptor aber ausreichend transkriptorisch zu aktivieren. Zudem wird der Androgenrezeptor hierdurch destabilisiert und unterliegt leichter der enzymatischen Degradierung. Insgesamt könnte sogar eine Abschwächung androgener Wirkungen resultieren.

Dihydrotestosteron

5 α -Dihydrotestosteron (DHT) ist bei Männern und Frauen das in den meisten Erfolgswellen wirksame Androgen. Es ist ein intrakrines Hormon, d.h. es kann direkt in der Erfolgswelle aus Testosteron unter dem katalytischen Einfluss von 5 α -Reduktase gebildet werden und unmittelbar über den Androgenrezeptor transkriptionelle Effekte hervorrufen.

Die androgene Potenz von DHT übertrifft die des Testosterons deutlich (siehe S. 102). Vermehrte Aktivität der 5 α -Reduktase ist denn auch eine mögliche Ursache für idiopathischen Hirsutismus und androgenetische Alopezie.

Nach verschiedenen älteren Angaben in der Literatur finden sich bei bis über 90 % hirsuter Frauen erhöhte DHT-Spiegel. Andererseits ist aber nicht klar, ob zirkulierendes DHT überhaupt einen wesentlichen Einfluss auf die Ausbildung von Androgenisierungserscheinungen hat. Bei deren Abklärung spielt DHT jedenfalls keine Rolle. Labor-diagnostische Bedeutung hat aber gegebenenfalls die Bestimmung von 3 α -Androstendiol-Glukuronid, einem Abbauprodukt des DHT, im Blut oder Urin, um daraus eine erhöhte Aktivität der 5 α -Reduktase erkennen zu können.

Hirsutismus

Hirsute Frauen weisen eine übermäßige Gesichts- und/oder Körperbehaarung auf. Zur quantitativen Bestimmung von Hirsutismus wurden mehrere Bewertungssysteme ent-

wickelt. Am häufigsten findet der Hirsutismus-Score nach Ferriman-Gallwey Verwendung. Bei dieser Einteilung wird die Behaarung an neun Prädispositionsstellen (Oberlippe, Kinn, Brust, Oberarme, Bauch, suprapubische Region, Oberschenkel, Rücken, supragluteale Region) jeweils mit 0 bis 4 Punkten bewertet. Hierbei gilt ein Gesamtscore von unter 8 als normal.

Die endokrinologische Untersuchung hirsuter Frauen liefert überwiegend das Ergebnis einer Hyperandrogenämie. Bei einem Teil betroffener Frauen ist der biochemische Hormonstatus aber normal. In solchen Fällen von idiopathischem Hirsutismus werden entweder innerhalb der Haarfollikel Androgene im Überschuss gebildet oder es liegt eine erhöhte Sensitivität gegenüber Androgenen vor.

Akne, androgenetische Alopezie

Für die Entstehung der Akne sind drei Faktoren maßgeblich: Talg, bakterielle Einflüsse, Follikelkeratose. Keiner dieser Faktoren für sich allein reicht aus, um Akne hervorzurufen. Andererseits kann Akne durch das Ausschal-

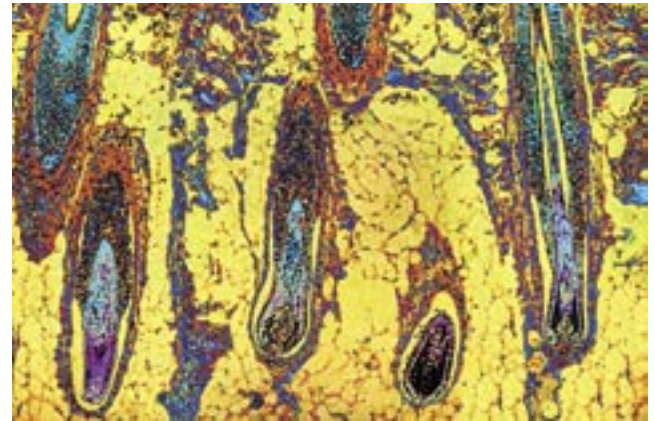


Abb. 2: Haarwurzeln in der Subcutis (computerisierte histologische Aufnahme): In der menschlichen Kopfhaut wachsen normalerweise 80 000 bis 150 000 Haare. Fallen täglich mehr als ca. 100 Haare aus, kann das auf eine androgenetische Alopezie hindeuten.

ten nur eines der Faktoren gestoppt und unter Umständen zum Abklingen gebracht werden. Zielfaktor hierbei ist in der Regel die Talgproduktion. Diese ist Androgen-abhängig (Abb. 1) und kann im Rahmen einer antiandrogenen Therapie gehemmt werden. Ein Androgenüberschuss lässt sich bei Patientinnen mit Akne dennoch nur in Ausnahmefällen nachweisen.

Aufgrund genetischer Disposition können bestimmte Haarfollikel am Capillitium eine erhöhte Sensitivität gegenüber DHT aufweisen. Diese Form des Androgenüberschusses tritt bei Männern und Frauen gleichermaßen auf. In den meisten Fällen lässt sich bei den betroffenen Frauen keine Hyperandrogenämie nachweisen.

Polyzystische Ovarien

Polyzystische Ovarien werden mit transvaginalen Ultraschall nur bei etwa zwei Drittel der Patientinnen mit PCOS-Diagnose entdeckt. Die Angaben in der Fachliteratur hierzu reichen von 33 % bis 99 %. In diesen Fällen kann von einem Zusammenhang zwischen einem Androgenüberschuss und der reproduktiven Funktion ausgegangen werden. Andererseits ist die Prävalenz polyzystischer Ovarien in der weiblichen Gesamtbevölkerung relativ hoch, so dass hyperandrogene Effekte für die Ausbildung polyzystischer Ovarien nicht obligatorisch sind.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler

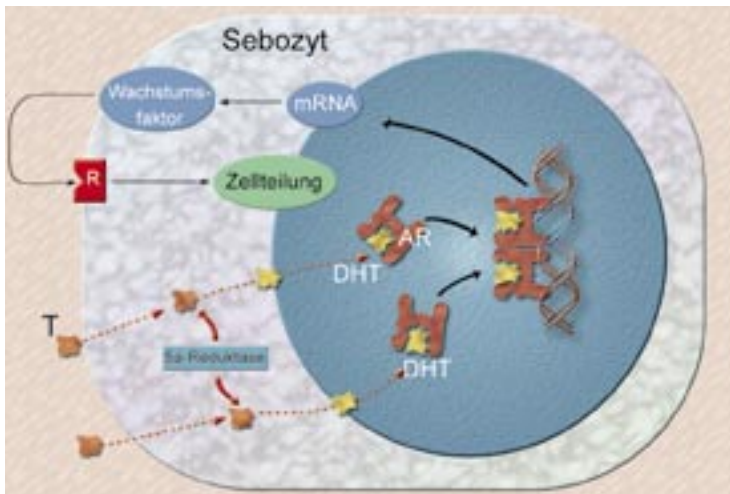


Abb. 1: Die Talgproduktion erfolgt holokrin, d.h. die Talgzelle wird fast vollständig von Sebaceum ausgefüllt und stirbt ab. Voraussetzung für eine vermehrte Talgproduktion ist somit eine erhöhte Teilungsrate der Sebozyten. Die vermehrte Teilung von Sebozyten in den mit Haaren assoziierten Talgdrüsen erfolgt durch autokrine bzw. parakrine Stimulation von Wachstumsfaktoren. Deren Bildung wird über genomische Androgenwirkungen stimuliert. Das wirksame Androgen in Sebozyten ist das Dihydrotestosteron (DHT), das im Zytoplasma mit Hilfe der 5 α -Reduktase aus Testosteron (T) gebildet wird. AR = Androgenrezeptor; R = Wachstumsfaktorrezeptor.

Warum hat Dihydrotestosteron stärkere androgene Potenz als Testosteron?

Die gegenüber dem Testosteron stärkere androgene Potenz des Dihydrotestosterons (DHT) wird vielfach mit einer höheren Affinität als der des Testosterons zum Androgenrezeptor (AR) zu erklären versucht. Doch Assoziations- und Dissoziationskonstanten beider Hormon-Rezeptor-Komplexe sind unter Berücksichtigung der Stabilität des AR mit und ohne gebundenem Liganden etwa gleich hoch. Andererseits ist die ca. zehnfache Konzentration an Testosteron erforderlich, um die gleichen transkriptionseffekte wie mit DHT zu erzielen. Neueste Untersuchungen lassen darauf schließen, dass durch die Bindung von Testosteron an der AF2 weniger günstige Bedingungen für Interaktionen innerhalb des AR und mit Koaktivatoren geschaffen werden als bei Bindung von DHT [1].

Genomische Wirkungen des Hormon-aktivierten Androgenrezeptors

Der Androgenrezeptor ist ein Liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor und gehört zur großen Familie der Kernrezeptoren. Solche Rezeptoren vermitteln so genannte genomische

Wirkungen der Steroidhormone, d.h. sie regulieren die Expression entsprechender Gene. Hierzu wird im regulatorischen Abschnitt des entsprechenden Gens ein Transkriptionsapparat ausgebildet (Abb. 1).

Der Androgenrezeptor unterscheidet sich von den anderen Steroidhor-

monrezeptoren, indem er durch zwei hochaffine Hormone aktiviert werden kann: Testosteron und Dihydrotestosteron. Das in seiner physiologischen Potenz stärkere DHT ist für die männliche sexuelle Entwicklung essenziell, während Testosteron das wirksame Androgen in der Muskulatur ist und anabole Effekte in der Pubertät hat.

Die molekulare Struktur des AR ähnelt der des Glukokortikoidrezeptors, des Progesteronrezeptors und des Mineralokortikoidrezeptors. Funktionell lässt sich der AR in Module gliedern: Das N-terminale Ende ist die Transaktivierungsdomäne. Es schließen sich die DNA-Bindungsdomäne und die Gelenk(hinge)domäne an. Am C-terminalen Ende befindet sich die Ligandenbindungsdomäne (Abb. 2).

Genomische Wirkungen des Hormon-aktiviertem Androgenrezeptors

Der Androgenrezeptor ist ein Liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor und gehört zur großen Familie der Kernrezeptoren. Diese Art von Rezeptoren vermittelt so genannte genomische Wirkungen der Steroidhormone und Schilddrüsenhormone, d.h. sie regulieren die Expression entsprechender Gene.

Der Androgenrezeptor unterscheidet sich von den anderen Steroidhormonrezeptoren, indem er durch zwei hochaffine Hormone aktiviert werden kann: Testosteron und Dihydrotestosteron. Das in seiner physiologischen Potenz stärkere DHT ist für die männliche sexuelle Entwicklung essenziell, während Testosteron das wirksame Androgen in der Muskulatur ist und anabole Effekte in der Pubertät hat.

Die molekulare Struktur des AR ähnelt der des Glukokortikoidrezeptors, des Progesteronrezeptors und des Mineralokortikoidrezeptors. Funktionell lässt sich der AR in Module gliedern: Das N-terminale Ende ist die Transaktivierungsdomäne. Es schließen sich die DNA-Bindungsdomäne und die Gelenk(hinge)domäne an. Am C-terminalen Ende befin-

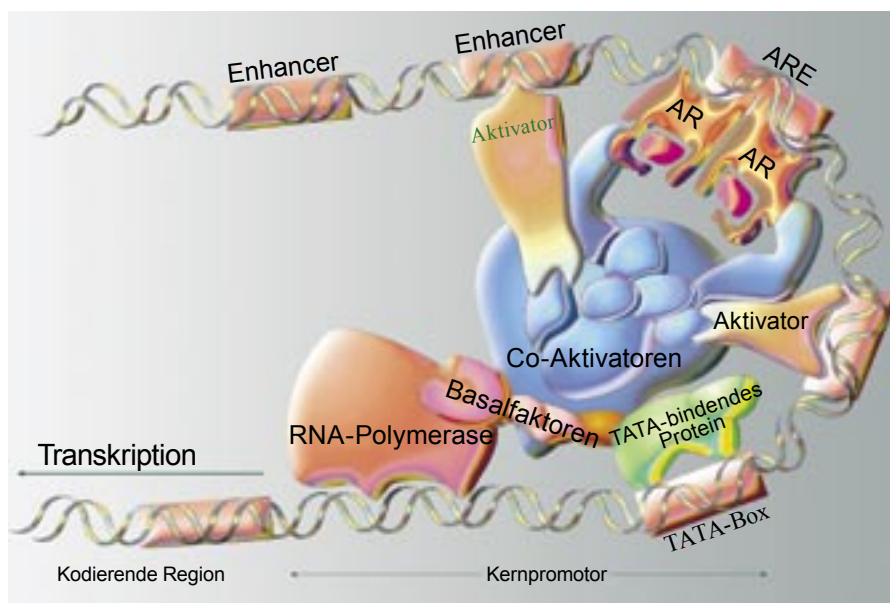


Abb. 1: Androgenrezeptoren (AR) als Bestandteil des Transkriptionsapparats: Unmittelbar vor der kodierenden Sequenz von Genen befindet sich der Kernpromotor. Von da aus beginnt die RNA-Polymerase mit der Transkription der DNA in Boten-RNA. Unentbehrlich für die Transkription sind ferner eine Reihe von Proteinen, die als sog. Basalfaktoren einen Komplex mit dem TATA-bindenden Protein bilden. Diese Basalfaktoren induzieren allerdings nur eine basale Aktivität der RNA-Polymerase. Zur Beschleunigung der Transkription sind Aktivatoren notwendig. Diese Transkriptionsfaktoren binden an spezifische Verstärker(Enhancer)-Sequenzen, die sich in relativ weiter Entfernung vom kodierenden Genabschnitt befinden können. Co-Aktivatoren stellen eine Verbindung zwischen den Enhancer-Proteinen und den Basalfaktoren her. Der Androgenrezeptor fungiert ebenfalls als Transkriptionsfaktor. Als Aktivator bindet er in dimerer Form an ein Androgen-Response-Element der DNA.

det sich die Ligandenbindungsdomäne (Abb. 2).

Stabilität der Hormon-AR-Komplexe

Um seine Funktion als Hormon-aktivierter Transkriptionsfaktor erfüllen zu können, muss der Hormon-AR-Komplex über einen längeren Zeitraum stabil sein. Neben einer hohen Ligand-Rezeptor-Affinität setzt dies eine möglichst lange Verweildauer des Hormons in der Ligandenbindungstasche des Rezeptors voraus. Testosteron dissoziiert dreimal schneller vom AR als DHT [2].

Auch die Stabilität des Androgenrezeptors selbst spielt eine erhebliche Rolle für die androgene Aktivität. Freie Rezeptoren unterliegen einem beschleunigten enzymatischen Abbau. Erst wenn die Rezeptoren durch Binden in einer optimalen Konformation fixiert werden, sind sie metabolisch stabil. Demzufolge schützt DHT den Androgenrezeptor effektiver vor enzymatischer Degradierung als Testosteron (Abb. 3).

Im Hoden, wo die Testosteronkonzentration extrem hoch ist, kann Testosteron eine ausreichend starke androgene Wirkung erzielen. Das ist in anderen Geweben wie der Prostata,

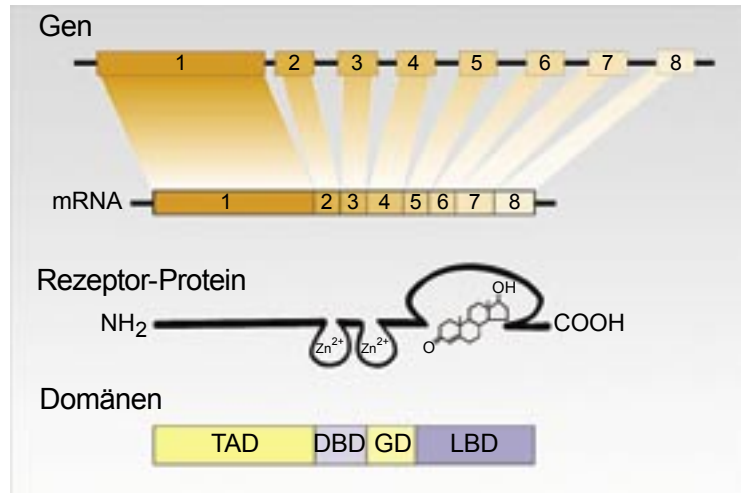


Abb. 1: Schematische Strukturen des Androgenrezeptor (AR)-Gens, der mRNA, des Rezeptorproteins und der funktionellen Domänen: das AR-Gen enthält acht Exons. Das große Exon 1 umfasst die Transaktivierungsdomäne (TAD). Exons 2-8 kodieren für die DNA-Bindungsdomäne (DBD), die Gelenkdomäne (GD) und die Ligandenbindungsdomäne (LBD).

und den Talgdrüsen, denen Testosteron systemisch über die Zirkulation zugeführt wird, nicht gewährleistet. Solche Zielgewebe für Androgene wandeln daher Testosteron mit Hilfe der 5α-Reduktase zum Großteil in DHT um.

Modulierung der Aktivierungsfunktion 2 des AR durch Testosteron und DHT

Röntgenstrukturanalysen haben ergeben, dass die Konformationsänderungen im Bereich der Ligandenbindungstasche, die durch Binden von

Testosteron oder DHT hervorgerufen werden, sehr ähnlich sind und keine Erklärung für unterschiedliche Aktivitäten des AR liefern. Die höhere Polarität von Testosteron führt dazu, dass die hydrophobe Aktivierungsfunktion 2 durch Testosteron weniger stabilisiert wird als mit DHT.

Bei der Induktion mit dem Androgen wird im Bereich der Ligandenbindungsdomäne des AR eine hydrophobe Spalte an der Oberfläche für Interaktionen mit hydrophoben Bindungspartnern zugänglich. Als solche kommen Sequenzen in der N-terminalen Transaktivierungsdomäne

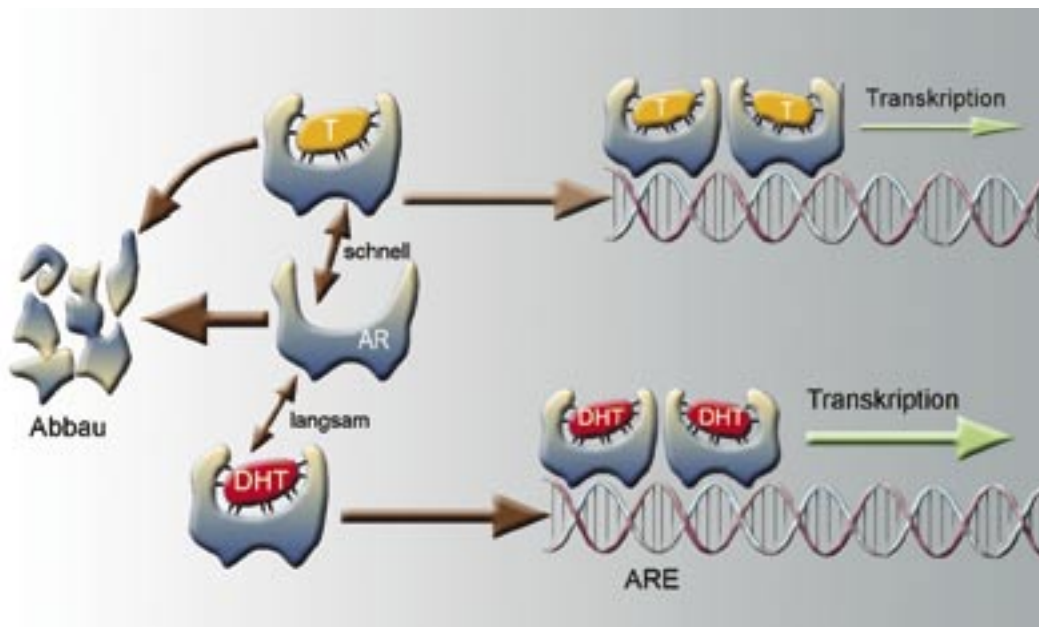


Abb. 2: Der Androgenrezeptor (AR) wird durch verschiedene Liganden in unterschiedlichem Umfang stabilisiert. Testosteron (T) und Dihydrotestosteron (DHT) haben etwa gleich große Affinitäten zum AR. Doch die Geschwindigkeit der Dissoziation ist beim T ca. dreimal höher als beim DHT. Durch die größere Wechselrate kann T den AR nicht optimal stabilisieren. Hierdurch ist der AR zudem anfälliger gegenüber Proteasen und wird rascher abgebaut. ARE = Androgen-Responseelement (nach Zhou Z-x, et al. 1995).

des AR und andere Proteine (Koaktivatoren, Korepressoren) in Frage. Erste Sequenzen haben das FxxLF-Motiv (F = Phenylalanin, L = Leucin, x = beliebige Aminosäure). Hierbei spielt insbesondere FQNLF (Phe-Gln-Asp-Leu-Phe) eine wichtige Rolle.

Die Interaktion der N- mit der C-terminalen Region des AR (N/C-Interaktion) ist für die Transaktivierungsfunktion unentbehrlich. Verschiedene natürlich vorkommende Mutanten des AR, bei denen keine N/C-Interaktion

zustande kommt, verursachen Androgenresistenz, auch wenn die hochaffine Bindung von Testosteron oder DHT nicht beeinträchtigt ist.

Die Aktivierungsfunktion 2 dient auch als Bindungsstelle für Koaktivatoren, die ein LxxLL-Motiv besitzen. Mit DHT als Ligand sind hydrophobe Interaktionen mit FxxLF- und LxxLL-Motiven durch die Ausbildung von Wasser-vermittelten Wasserstoffbrückenbindungen energetisch begünstigt. Diese Stabilisierung trägt wesentlich dazu bei, dass

der DHT-AR-Komplex dreimal langsamer dissoziiert als der Testosteron-AR-Komplex.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler ◀

[1] Askew EB, Gampe Jr RT, Stanley TB, et al. 2007. Modulation of androgen receptor activation function 2 by testosterone and dihydrotestosterone. J Biol Chem 282:25801-25816.

[2] Zhou Z-x, Lane MV, Kempainen JA, et al. 1995. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. Mol Endocrinol 9:208-218. J Biol Chem 282: 25801-25816.

Ovarielle Androgenproduktion nach der Menopause

Seit dem Jahr 1974 wurde eine Reihe von Studien zur endokrinen Aktivität der Ovarien unternommen. Übereinstimmend wurde eine Hormonproduktion in den involuierten Ovarien nachgewiesen. In einer jüngeren Untersuchung wurden diese Ergebnisse jedoch in Frage gestellt. Mit Hilfe verbesserter Techniken zur Gewinnung venösen Blutes aus den Ovarien und höchst sensitiver und spezifischer Nachweismethoden für Hormone sollte der Widerspruch geklärt werden (Fogle RH, et al., 2007):

Die 13 teilnehmenden Patientinnen (45 bis 72 Jahre) unterzogen sich einer abdominalen Hysterektomie und bilateraler Salpingo-oophorektomie. Der postmenopausale Status wurde durch den erhöhten FSH-Spiegel (> 40 U/l) und/oder Amenorrhoe seit mehr als zwölf Monaten sichergestellt. Periphere Blutproben wurden prä-, intra- und postoperativ gesammelt. Zum Zeitpunkt der Oophorektomie wurde Blut sowohl aus der linken als auch aus der rechten ovariellen Vene (5-10 ml/Seite) in einem Probenröhrchen aufgefangen. Testosteron, Androstendion, Dehydroepi-

androsteron (DHEA), Estron und Estradiol wurden nach Extraktion und Säulenchromatographie mittels RIA bestimmt.

Vielfach höherer Testosteronspiegel im venösen ovariellen als im peripheren Blut

In jeweils beiden Proben mit venösem ovariellen Blut wurden signifikant höhere Konzentrationen an Testosteron, Androstendion, DHEA, Estron und Estradiol gemessen als in denen mit peripherem Blut. Der weitaus höchste Unterschied wurde beim Testosteron registriert. Dessen Konzentration war im ovariellen Blut um das 24-fache erhöht. Beim Estradiol war es das Siebenfache (Tabelle).

Postoperativ sanken der periphere Testosteron- und Estronspiegel signifikant – nicht aber die Spiegel an Androstendion, DHEA und Estradiol.

Bei vier von fünf Patientinnen, deren Menopause bereits mehr als zehn Jahre zurücklag, war der Testosterongradient zwischen venösem ovariellen und peripherem Blut immer noch vorhanden.

Fazit: Das Ovar ist auch in der Postmenopause eine endokrin aktive Drüse, die einen signifikanten Anteil des zirkulierenden Testosterons produziert.

→ Die Ovarien sind nach der Menopause noch mindestens ein Jahrzehnt lang Hauptquelle des peripheren Testosterons und damit auch Lieferant des Substrats für die periphere Estrogenproduktion. Hieraus sowie aus Befunden, wonach der Erhalt der Ovarien zur allgemeinen Gesundheit wesentlich beiträgt (Parker et al. 2005), schließen die Autoren, dass eine bestimmte Klientel von Hysterektomie-Patientinnen bei Bewahrung der Ovarien von einer endogenen Hormonproduktion profitieren kann.

In vorausgegangenen Studien zur endokrinen Aktivität des postmenopausalen Ovars war die Gewinnung der Blutproben zum Teil nicht ideal und es fehlte an hochsensitiven Methoden zur Hormonbestimmung. Dennoch lieferten diese Methoden überzeugende Beweise für eine postmenopausale Testosteronproduktion in den Ovarien. Zum gegenteiligen Ergebnis gelangten Couzinnet et al. (2001) bei Untersuchungen mit einer Gruppe postmenopausaler Frauen mit Addison-Krankheit. *rm* ◀

Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ, et al. 2007. Ovarian androgen production in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 92:3040-3043.

Couzinnet B, Meduri G, Lecce MG, et al. 2001. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. J Clin Endocrinol Metab 86:5060-5066.

Parker WH, Broder MS, Liu Z, et al. 2005. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. Obstet Gynecol 106:219-226.

Tabelle: Mittlere Konzentrationen von Testosteron, Androstendion, DHEA, Estron und Estradiol in ovariellen und intraoperativem peripherem Serum

	Ovariell	Peripher
Testosteron (ng/ml)	7,2	0,3
Androstendion (ng/ml)	4,3	1,1
DHEA (ng/ml)	8,8	5,2
E1 (pg/ml)	150	50
E2 (pg/ml)	99	15

SHBG – Prädiktor für Insulinresistenz bei Frauen mit Androgenüberschuss?

Wenn sich bei Frauen zum ersten Mal mit einem Androgenüberschuss im Zusammenhang stehende Symptome bemerkbar machen, ist möglicherweise auch der Zeitpunkt, an dem frühestens eine Insulinresistenz diagnostizierbar ist. Mit dieser Intention wurde bei Frauen mit 'hyperandrogenem Syndrom' nach verschiedenen Methoden Insulinresistenz-Indizes berechnet und untersucht, inwieweit das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) als prädiktiver Marker für Insulinresistenz genutzt werden kann (Kajaia N, et al., 2007):

In die Auswertung der Studie gingen die Daten von 185 Patientinnen ein, die zur Abklärung eines Androgenüberschusses an die Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsfrauenklinik Erlangen überwiesen worden sind. Die Frauen hatten eine Hyperandrogenämie (definiert als Gesamttestosteronspiegel > 2,08 nmol/l bzw. als Serum-Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S)-Spiegel > 6,6 µmol/l) und/oder Merkmale eines Hyperandrogenismus wie Hirsutismus, Akne, Seborrhoe. Bei den meisten Frauen wurde auch Oligo/Anovulation diagnostiziert, so dass diese Patientinnen in Verbindung mit Androgenüberschuss (Hyperandrogenämie und/oder Hyperandrogenismus) ein polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) aufwiesen. Auf polyzystische Ovarien wurde nicht untersucht.

Ausschlusskriterien waren die 21-Hydroxylase-defiziente nicht klassische adrenale Hyperplasie, HAIRAN-Syndrom (gekennzeichnet durch Hirsutismus, Adipositas, schwere Insulinresistenz, Acan-

thosis nigricans) und Androgen-sezernierende Tumoren.

Die Berechnung des HOMA-IR (homeostatic model assessment of IR), des QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) und des Insulinsensitivitätsindex (ISI) erfolgte nach den Formeln in der Tabelle. Insulinresistenz bestand bei einem HOMA-IR $\geq 2,5$, bei einem QUICKI $\leq 0,33$ und einem ISI ≤ 5 .

Ferner wurden Gesamttestosteron, DHEA-S, Estradiol, SHBG, LH, FSH, Prolaktin, Plasmainsulin, LDL und HDL biochemisch bestimmt.

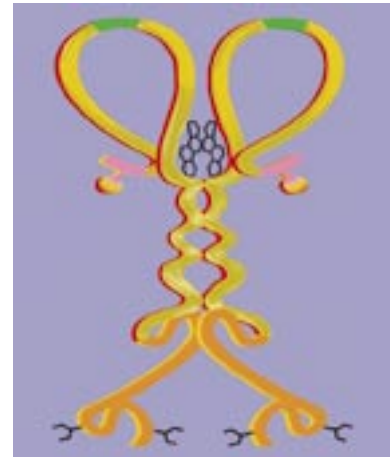
Erniedrigter Serum-SHBG-Spiegel bei Insulinresistenz

Bei 71 Frauen wurde mit HOMA-IR, bei 74 Frauen mit QUICKI und bei 91 Frauen mit ISI eine Insulinresistenz festgestellt. In den Gruppen der jeweiligen Patientinnen mit Insulinresistenz wurden – unabhängig vom Index – signifikant höhere mittlere Werte für den BMI, den Nüchternblutzucker und beim Glukosetoleranztest sowie signifikant niedrigere mittlere Werte für SHBG und HDL registriert als in den jeweiligen Gruppen mit Teilnehmerinnen ohne Insulinresistenz.

In der Gruppe mit Insulinresistenz nach ISI waren signifikant mehr Patientinnen hirsut als bei den restlichen Teilnehmerinnen. Zugleich wurden höhere Spiegel an Gesamttestosteron gemessen und ein höherer freier Testosteronindex bestimmt.

FAZIT: SHBG eignet sich möglicherweise als prädiktiver Marker für Insulinresistenz bei hyperandrogenämischen, insbesondere adipösen Frauen.

→ Es besteht erhebliches medizinisches Interesse an einer einfachen Methode zur



SHBG ist das hauptsächliche Serum-Transportprotein für Testosteron. Seine Produktionsrate in der Leber wird insbesondere durch Insulin beeinflusst. Bei erhöhten Testosteron- und Insulinspiegeln wird die Bildung von SHBG insbesondere bei adipösen Patienten supprimiert. Daher könnte ein niedriger SHBG-Spiegel unter Umständen als prädiktiver Marker für Insulinresistenz genutzt werden.

Diagnose von Insulinresistenz. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Insulinresistenz-Indizes entwickelt, die erheblich weniger aufwendig sind als die Referenzmethode, der hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp.

In der Frauenarztpraxis gibt es eine erhebliche Klientel an Patientinnen, die dazu neigt eine Insulinresistenz und folgend unter Umständen einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. Hierzu zählen im besondern Maße Frauen mit klinischem und/oder biochemischen Androgenüberschuss, bei denen in Verbindung mit Oligo/Anovulation und/oder polyzystischen Ovarien nach Definition der Androgen Excess Society ein 'hyperandrogenes Syndrom' – besser bekannt unter polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) – vorliegt. Bei diesen Patientinnen besteht nach den Ergebnissen der besprochenen Studie insbesondere dann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Insulinresistenz, wenn der Serum-SHBG-Spiegel niedrig ist. jfs ◀

Kajaia N, Binder H, Dittrich R, et al. 2007. Low sex hormone-binding globulin as a predictive marker for insulin resistance in women with hyperandrogenic syndrome. Eur J Endocrinol 157:499-507.

Tabelle: Formeln zu Berechnung von HOMA-IR, QUICKI und ISI

HOMA-IR:

$$\frac{\text{NG (mmol/l)} \times \text{NI } (\mu\text{U/ml)}}{22,5}$$

QUICKI:

$$\frac{1}{[\log \text{NG (mg/dl)} + \log \text{NI } (\mu\text{U/ml})]}$$

ISI:

$$\frac{10\,000}{\sqrt{\text{NG (mg/dl)} \times \text{NI } (\mu\text{U/ml)} \times \text{G (mg/dl)} \times \text{I } (\mu\text{U/ml)}}$$

NG = Nüchternblutzucker; NI = Nüchterninsulin; G = mittlere Plasma-Glukosekonzentration und I = mittlere Insulinkonzentration während eines oralen Glukosetoleranztestes

PCOS hauptsächlich über Hirsutismus und/oder Hyperandrogenämie definiert?

Ob eine Patientin mit Oligo/Anovulation, bei der sonographisch polyzystische Ovarien nachgewiesen wurden, aber weder klinisch noch biochemisch einen Hyperandrogenismus aufweist, per Definition ein polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) hat oder nicht, mag oberflächlich betrachtet eher akademisch erscheinen. Doch ohne akzeptierte Definition von Phänotypen ist exaktes wissenschaftliches Arbeiten nicht möglich, und noch ist nicht abschließend geklärt, inwieweit die Diagnose PCOS nach unterschiedlichen Kriterien mit mehr oder weniger erhöhten Risiken für Infertilität, dysfunktionelle Blutungen, Endometriosekarzinom, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämien und Hypertonie behaftet ist.

PCOS nach 1990 NIH-Kriterien

Die Definition des PCOS war im Laufe der Jahre häufiger Gegenstand konverser Diskussionen. Erst in der PCOS-Konsensuskonferenz des National Institutes of Health (NIH) im Jahr 1990 einigte man sich auf eine einheitliche Definition. Danach ist das Vorliegen einer chronischen Oligo/Amenorrhoe in Verbindung mit einem klinisch und/oder labordiagnostisch nachzuweisenden Hyperandrogenismus für die Diagnose PCOS bei differentialdiagnostischem Ausschluss anderweitiger Ursachen ausschlaggebend.

Die Definition des PCOS nach den NIH-Kriterien von 1990 ist sehr eng gefasst. Sie schließt auf der Basis der Merkmale Hyperandrogenämie, Hirsutismus, Oligo/Anovulation und polyzystische Ovarien lediglich drei Phänotypen ein (Tabelle).

Nur bei etwa drei von vier PCOS-Patientinnen finden sich nach dieser Definition polyzystische Ovarien.

PCOS nach 2003 Rotterdam-Kriterien

Bei einer weiteren Konferenz der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) im Jahr 2003 in Rotterdam verständigte man sich darauf, der ovariellen Dysfunktion stärkeres Gewicht beizumessen. Demnach liegt ein PCOS vor, wenn zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Polyzystische Ovarien,
- Oligo/Anovulation,
- klinisch oder labordiagnostisch manifester Hyperandrogenismus nach Ausschluss anderer endokriner Ursachen. Zur

Ausschlussdiagnose gehören Adrenogenitales Syndrom, Morbus Cushing sowie ovarielle und adrenale Androgene produzierende Tumoren.

Die Definition des PCOS erfuhr damit eine Erweiterung. Insbesondere wurde ein Phänotyp integriert, bei dem zwar Zyklusstörungen und polyzystische Ovarien vorliegen, aber weder klinische noch labordiagnostische Anzeichen eines Hyperandrogenismus nachweisbar sind. Ferner kamen Phänotypen ohne das Auftreten von Zyklusstörungen hinzu.

PCOS vs. 'hyperandrogenes Syndrom' 2006 AES-Kriterien

Die Androgen Excess Society (AES) beschäftigt sich als internationale Organisation mit sämtlichen Aspekten von Funktionsstörungen, die durch einen Androgenüberschuss bei Frauen hervorgerufen werden können. Neben idiopathischem Hirsutismus, vorzeitiger Adrenarche und nichtklassischer Nebennierenhyperplasie steht insbesondere das PCOS im Zentrum der klinischen und Grundlagenforschung.

Ein von der AES eingesetzter Arbeitsausschuss wurde damit beauftragt, die medizinische Literatur nach allen Peer-reviewed publizierten Studien zu durchforsten, in denen eine Bewertung der epidemiologischen und phänotypischen Aspekte des PCOS vorgenommen worden sind. Basierend auf der dabei ermittelten Evidenz empfahl die 'Task Force' der AES eine Definition des PCOS, bei der hyperandrogene Merkmale essenziell sind. Ohne den Nachweis eines klinischen und/oder biochemischen Hyperandrogenismus könne die Diagnose PCOS nicht eindeutig gestellt werden. Des weiteren fordert die AES-Definition den Ausschluss anderer möglicher Ursachen einer Hyperandrogenämie sowie das Vorliegen von Oligo/Anovulation und/oder polyzystische Ovarien.

Von den klinischen Merkmalen des Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Akne, androgenetische Alopezie) tritt Hirsutismus bei ca. 60 % der PCOS-Patientinnen nach NIH-Kriterien in Erscheinung. Bei Akne ist es nicht sicher, ob PCOS-Patientinnen überhaupt häufiger betroffen sind als die weibliche Bevölkerung insgesamt.

Tabelle: Phänotypen bei unterschiedlich definiertem PCOS basierend auf dem Vorhandensein oder Fehlen von Hyperandrogenämie, Hirsutismus, Oligo/Anovulation und polyzystischen Ovarien

Merkmale	Phänotypen*											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Hyperandrogenämie	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-		
Hirsutismus	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-		
Oligo/Anovulation	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+		
Polyzystische Ovarien	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+		
NIH-Kriterien (1990)	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
Rotterdam-Kriterien (2003)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AES Kriterien (2006)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

+ vorhanden, - nicht vorhanden; * Kombinationen, die keiner Definition eines PCOS-Phänotyps entsprechen, sind nicht aufgeführt (nach Azziz R, et al. 2006).

Nach Auffassung des Arbeitsausschusses liefern Hirsutismus und freies Testosteron die sichersten Indizien für das Vorliegen eines klinischen bzw. biochemischen Hyperandrogenismus.

Polyzystische Ovarien sollen bei der Diagnosestellung in Betracht gezogen werden, da sie bei den meisten – wenn auch nicht allen – Patientinnen mit PCOS vorzufinden sind. Trotzdem ist die AES davon überzeugt, dass bei Frauen mit polyzystischen Ovarien ohne hyperandro-

gene Merkmale die Diagnose PCOS nicht sichergestellt werden kann.

Patientinnen mit ovulatorischem PCOS stellen eine kleine Minderheit mit meist weniger schweren androgenen und metabolischen Merkmalen dar. Dennoch wurde dieser Phänotyp von der AES in die Definition des PCOS aufgenommen. Hierin liegt der formelle Unterschied zur NIH-Definition.

Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus in Verbindung

mit Oligo/Anovulation und/oder polyzystischen Ovarien sind zwar häufig mit Adipositas, Insulinresistenz und einem erhöhten LH/FSH assoziiert, dennoch sollten letztere Merkmale nicht zur Definition des PCOS herangezogen werden. *jfs* ◀

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. 2006. POSITION STATEMENT: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4237-4245.

Veränderung der Leptinsekretion als Reaktion auf Hyper- und Hypoglykämie bei PCOS-Patientinnen

Leptin gilt als wichtiger Regulator der Nahrungsaufnahme, der metabolischen Umsatzrate und der reproduktiven Funktion. Bislang ist nicht bekannt, ob die langfristig bestehende Insulinresistenz bei Patientinnen mit polyzystischem ovariellen Syndrom (PCOS) zu einer veränderten Leptinsekretion als Reaktion auf Hyper- und Hypoglykämie führt – einem möglichen Faktor in der Pathogenese der Adipositas. Dies zu klären wurden Glukose-Clamp-Tests bei PCOS-Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen vorgenommen (Ludwig AK, et al., 2007):

Das Studienkollektiv bestand aus 20 gesunden Frauen und sieben PCOS-Patientinnen. Bei ihnen wurden mittels der Glukose-Clamp-Technik Hyper- und Hypoglykämie induziert. Nachdem eine Blutglukose-Konzentration von 8,8 mmol/l erreicht war, wurde der Plasma-Glukosespiegel schrittweise auf 6,8, 4,8 und 2,8 mmol/l gesenkt. Bei jedem Glukose-Zielwert und vor dem Test wurden Insulin, C-reaktives Protein (CRP) und Leptin bestimmt.

Erhöhung des Leptinspiegels bei PCOS nur unter hypoglykämischen Bedingungen

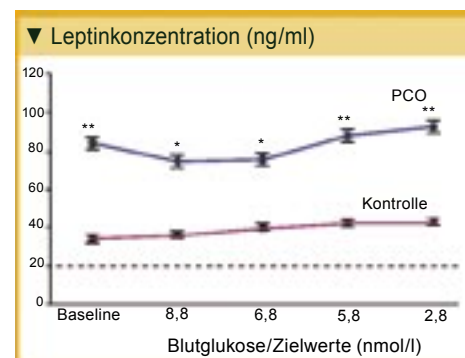
Zum Erreichen der Blutglukose-Zielwerte wurden bei den PCOS-Patientinnen geringere Glukosemengen pro Kilogramm Körpergewicht benötigt als bei den Kontrollprobandinnen. Die Erhöhung der Konzentrationen an Insulin und CRP im Serum während des Clamp war bei PCOS-Patientinnen deutlich stärker ausgeprägt. Der basale Serum-Leptinspiegel war bei den PCOS-Patientinnen signifikant hö-

her als bei den Kontrollprobandinnen (83,9 ± 68,9 ng/ml versus 33,7 ± 15,3 ng/ml; $p = 0,005$).

Während des Clamp-Tests stieg die Plasma-Leptinkonzentration im Kontrollkollektiv für jeden glykämischen Zielwert kontinuierlich an. Bei den PCOS-Patientinnen kam es unter hyperglykämischen Bedingungen zu einem Abfall der Leptinsekretion. Zudem fiel der Anstieg der Leptinsekretion gegenüber dem Ausgangswert nach Erreichen hypoglykämischer Zielwerte geringer aus als bei den Kontrollen (Abb.).

FAZIT: Bei PCOS-Patientinnen wurde ein gegenüber gesunden Kontrollen vermindertes Ansprechen der Leptinsekretion als Reaktion auf Hyper- und Hypoglykämie registriert.

→ Die Erhöhung der Leptinsekretion während des Clamp-Tests scheint nicht durch die Hyper- und Hypoglykämie selbst, als vielmehr durch die Hyperinsulinämie hervorgerufen zu werden. Das verminderte Ansprechen der PCOS-Patientinnen könnte auf die langfristig bestehende Insulinresistenz



Mittlere Plasma-Leptinkonzentration bei PCOS-Patientinnen und Kontrollen. * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$ (nach Ludwig AK, et al. 2007).

zurückzuführen sein, und könnte mit eine Ursache für die bei PCOS-Patientinnen häufig anzutreffende Adipositas sein.

Die erhöhte CRP-Konzentration während des Clamp-Tests spiegelt die trotz des beim Clamp exogen zugeführten Insulins stattfindende endogene Insulin-Produktion wider. Sowohl Insulin als auch CRP stiegen bei den PCOS-Patientinnen signifikant stärker an. Diese Befunde und die zum Erreichen der Glukose-Zielwerte benötigte geringere Menge an Glukose sind eine Bestätigung dafür, dass bei PCOS-Patientinnen eine verminderte Insulinsensitivität vorliegt. Hierzu trägt wahrscheinlich aber auch der zumeist höhere Body Mass Index bei.

Bei schlanken PCOS-Patientinnen wurden signifikant höhere Leptinspiegel gemessen als bei schlanken Kontrollprobandinnen. *jfs* ◀

Ludwig AK, Weiss JM, Tauchert S, et al. 2007. Influence of hypo- and hyperglycaemia on plasma leptin concentration in healthy women and in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 22:1555-1561.

Androgenspiegel und kardiovaskuläres Risikoprofil

Endogenen Androgenen wird verschiedentlich eine Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten beigegeben. Unter Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren wurden Zusammenhänge der Serum-Androgenspiegel sowie der Konzentration von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) im Serum und dem biochemischen Risikoprofil untersucht (Bell RJ, et al., 2007):

Die Studie wurde mit 587 Frauen (18 bis 75 Jahre) aus der Bevölkerung des Staates Victoria (Australien) durchgeführt. Ausschlusskriterien waren die Anwendung exogener Steroide, gynäkologische Operationen in der Anamnese, Hyperprolaktinämie und polyzystisches Ovarsyndrom, um Einflüsse auf die endogenen Androgene zu vermeiden. Gemessen wurden Gesamttestosteron, Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) und SHBG. Das freie Testosteron wurde berechnet. Als biochemische Marker des kardiovaskulären Risikos wurden hochsensitives C-reaktives Peptid (CRP), Triglyzeride und Lipoproteine bestimmt. Prämenopausale Frauen wurden am 8. Zyklustag einbestellt, um nicht am Tiefstpunkt der Testosteronproduktion in der frühen Follikelphase zu messen.

SHBG und nicht Testosteron trägt entscheidend zum kardiovaskulären Risikoprofil bei

Der BMI machte in Übereinstimmung mit bisherigen Erkenntnissen den größten Beitrag zur 'Aufgeklärten Varianz' in univariaten Modellen der untersuchten Marker des kardiovaskulären Risikoprofils – mit Ausnahme des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride bei postmenopausalen Frauen. Den zweitgrößten Beitrag lieferte – und das ist das wesentliche, neue Ergebnis der Studie – das SHBG. Ausnahme: LDL bei postmenopausalen Frauen.

Weder Gesamttestosteron, freies Testosteron noch DHEA-S erwiesen sich als signifikante, bestimmende Faktoren des hochsensitiven CRP oder der Lipoproteine.

Fazit: Ein niedriger SHBG- und nicht ein hoher Testosteronspiegel ist unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Risikofaktoren.

→ Der geringe Einfluss endogener Androgene auf Marker des kardiovaskulären Risikos steht nicht im Einklang mit der Annahme, dass der Zusammenhang zwischen SHBG und erhöhtem kardiovaskulären Risiko über eine Steigerung der Testosteronproduktion zustande kommt. Die Daten sind eher mit SHBG als einem Surrogatmarker für Insulinresistenz vereinbar. In vorangegangenen Studien wurde verschiedentlich ein positiver Zusammenhang zwischen dem freien Androgen-Index und dem kardiovaskulären Risiko als Androgen-Effekt interpretiert. Der freie Androgen-Index errechnet sich aber aus dem Gesamttestosteron und dem SHBG, so dass in der Beziehung zum kardiovaskulären Risiko eben auch das SHBG als ausschlaggebender Faktor in Frage kommt. *jfs* ◀

Bell RJ, Davison SL, Papalia M-A, et al. 2007. Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span. *Menopause* 14:630-638.

Ist der Plasma-Prolaktinspiegel ein Risikofaktor für Brustkrebs?

Epidemiologische Befunde weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem Serum-Prolaktinspiegel und dem Brustkrebsrisiko bei älteren Frauen hin. Da es diesbezüglich bislang nur in begrenztem Umfang prospektive Daten für jüngere Frauen gibt, wurden das Brustkrebsrisiko 42- bis 55-jähriger Teilnehmerinnen der Nurses Health Study in Verbindung mit dem Serum-Prolaktinspiegel untersucht, und zugleich eine Analyse gepoolter Daten aus drei Studien durchgeführt (Two Roger SS, et al., 2007):

Die aktuelle Analyse von NHS-Daten berücksichtigt nur Teilnehmerinnen (n = 377) in der Prämenopause bzw. mit unbekanntem Menopausenstatus im Alter von 42 bis 55 Jahren, bei denen nach Aufnahme in die NHS im Beobachtungszeitraum Brustkrebs diagnostiziert wurde. Jedem Fall wurden zwei, in den wesentlichen Parametern übereinstimmende Kontrollen zugeordnet.

Um detaillierte Aussagen über ein möglichst großes Altersspektrum machen zu können, wurden die neu gewonnenen Daten anschließend noch einmal mit denen der postmenopausalen NHS-Teilnehmerinnen sowie der Teilnehmerinnen der NHS II-Studie zusammen ausgewertet. Bei Aufnahme in die NHS bzw. NHS II hatte keine der Frauen eine Brustkrebsdiagnose.

Hoher Prolaktinspiegel → deutlich erhöhtes Risiko für ER⁺/PR⁺-Mammakarzinome

Höherer Plasmaprolaktin Gehalt war in der Gruppe der 42- bis 55-jährigen Krankenschwestern mit einem mäßig erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden. Es wurde bei Frauen ab 45 Jahren deutlicher. Es gab keine Abhängigkeiten vom Menopausenstatus, der Tumorinvasivität oder dem Estrogenrezeptorstatus.

Die gepoolten Daten aus den NHS-Studien und aus NHS II umfassten 1 539 Brustkrebspatientinnen und 2 681 Kontrollpersonen.

In der Gesamtanalyse, die etwa 80 % aller in prospektiven Studien veröffentlichten Fälle umfasste, zeigte sich ein höheres Risiko für Estrogen-Rezeptor-positive Frauen. Es war am stärksten ausgeprägt, wenn der Tumor dann innerhalb der ersten vier Jahre des Be-

obachtungszeitraums diagnostiziert wurde. Das könnte bedeuten, dass ein subklinischer Brustkrebs Prolaktin sezerniert und den Plasmaspiegel erhöht. Damit könnte das Hormon als Risikomarker und Tumormarker fungieren. Es könnte aber auch bedeuten, dass Prolaktin in der Endphase der Tumorentwicklung besonders gefährlich ist.

FAZIT: Prolaktin spielt eine nicht unerhebliche Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs – insbesondere von Estrogenrezeptor-positiven Formen.

→ Hohe Prolaktinplasmaspiegel scheinen ein mäßiger bis starker und möglicherweise unabhängiger Risikofaktor für die Tumorentwicklung zu sein. Aus experimentellen Untersuchungen

ist bekannt, dass Prolaktin die Zellproliferation hemmt und die Apoptose fördert. In Mäusen führt es wahrscheinlich zu einer vermehrten Tumorbildung. Es steigert die Zellmotilität, die Metastasierung und die Tumolvaskularisation. Möglicherweise bewirkt Prolaktin auch eine verstärkte zelluläre Reaktion auf Estrogen-Stimuli.

Bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen der Nurses' Health Study (NHS) und einer schwedischen Kohorte wurde gefunden, dass hohe Plasmaprolaktinspiegel das Brustkrebsrisiko steigern und insbesondere zu einer vermehrten Bildung von Estrogen-/Progesteronrezeptor-positiven Tumoren führen (Tworoger SS, et al. 2004; Manjer J, et al. 2003). Eine größere Studie mit jüngeren Frauen (NHS II)

kam zu ähnlichen Ergebnissen (Tworoger SS, et al. 2006). *jfs* ◀

Tworoger SS, Eliassen A, Sluss P, Hankinson SE. 2007. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 1482-1488.

Tworoger SS, Eliassen A, Rosner B, et al. 2004. Plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal breast cancer. *Cancer Res* 64: 6814-6819.

Manjer J, Johansson R, Berglund G, et al. 2003. Postmenopausal breast cancer risk in relation to sex steroid hormones, prolactin and SHBG (Sweden). *Cancer Causes Control* 14: 599-607.

Tworoger SS, Sluss P, Hankinson SE. 2006. Association between plasma prolactin concentrations and risk of breast cancer among predominantly premenopausal women. *Cancer Res* 66:2476-2482.

Renale Orosomukoid-Ausscheidung bei sich entwickelnder Präeklampsie

Nach wie vor wird nach geeigneten Methoden gefahndet, Frauen mit einer sich entwickelnden Präeklampsie frühzeitig erkennen zu können. In einer aktuellen Studie wurden bei Schwangeren Orosomukoid – ein Akute-Phase-Protein – und Albumin jeweils im Urin und im Plasma zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft bestimmt (Kronborg CS, et al., 2007):

In die Analysen der prospektiven, longitudinalen Kohortenstudie mit 1.631 beobachteten Schwangerschaften gingen die Daten von 32 Frauen, die eine Präeklampsie entwickelten, und die von jeweils fünf passenden Kontrollen für jeden der Fälle ein. Zu vier Zeitpunkten der Schwangerschaft wurden Blutproben und zu sechs Zeitpunkten Urinproben zur jeweiligen Bestimmung von Albumin und Orosomukoid gesammelt.

Bei sich entwickelnder Präeklampsie steigt Orosomukoid im Urin früher an als Albumin

Bei Schwangeren mit einer sich entwickelnden Präeklampsie war das Orosomukoid-Kreatinin-Verhältnis im Urin bereits ab der 20. SSW deutlich höher als bei Frauen mit normal verlaufender Schwangerschaft. Die Schere öffnete sich im weiteren Verlauf der Schwangerschaft immer mehr (Abb.). Mit einiger Verzö-

gerung stieg auch das Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin bei Präeklampsie stärker an als bei normal verlaufender Schwangerschaft.

Im Plasma war Orosomukoid erst in der späten Schwangerschaft (≥ 36 . SSW) bei Präeklampsie signifikant erhöht.

FAZIT: Bevor bei Präeklampsie Symptome auftreten, wird in zunehmendem Maße vermehrt Orosomukoid über die Nieren ausgeschieden.

→ Sowohl Orosomukoid als auch Albumin spiegeln im Urin die glomeruläre Funktion wider. Die unterschiedliche Größe und Ladung beider Proteine (pI 2,7 bzw. 4,7) kann zu unterschiedlichen Filtrationsraten führen. Dem kleineren molekularen Radius von Orosomukoid steht allerdings dessen stärkerer anionischer Charakter als Hindernis beim Passieren der anionischen glomerulären Poren gegenüber. Insgesamt sprechen die Befunde dieser und anderer Untersuchungen dafür, dass Orosomukoid sensitiver ge-

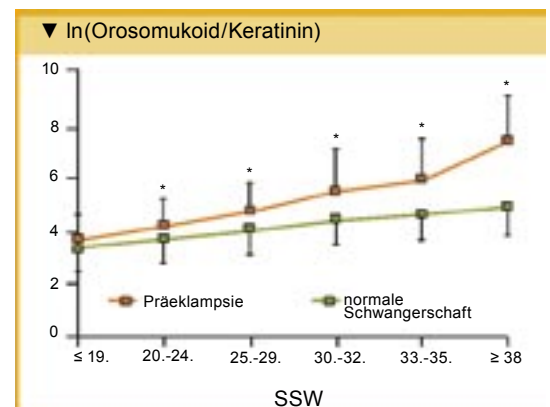


Abb.: Orosomukoid/Kreatinin im Urin bei normaler Schwangerschaft und bei Präeklampsie.

* $p < 0,01$ (nach Kronborg CS, et al. 2007).

genüber einer eingeschränkten Nierenfunktion ist als Albumin. Daher scheint Orosomukoid im Urin besser als Albumin im Urin geeignet zu sein, auf eine sich entwickelnde Präeklampsie hinzuweisen. Um als einzelner, einfacher Test für ein Präeklampsie-Screening geeignet zu sein, sind Sensitivität und Spezifität dieser Methode dennoch zu gering. Sie könnte sich aber in Verbindung mit anderen Screening-Methoden als nützlich erweisen. *rm* ◀

Kronborg CS, Allen J, Vittinghus E, Knudsen UB. 2007. Pre-symptomatic increase in urino-osomucoid excretion in pre-eclamptic women. *Acta Obstet Gynecol* 86:930-937.



Internationale Menopause Gesellschaft

Hormontherapie – Neuinterpretation der Studiendaten

Die Internationale Menopause Gesellschaft (IMS) hat zum Weltmenopausetag 2007 ihre Empfehlungen zur Hormontherapie in den Wechseljahren von 2004 aktualisiert und die Gesundheitsorganisationen aller Länder aufgefordert, die offiziellen Leitlinien und Empfehlungen, denen die Studiendaten von 2002 und 2003 zugrunde liegen, ebenfalls zu überdenken und neu zu bewerten. Die Ergebnisse der großen Frauenstudien (Women's Health Initiative WHI und Million Women Study), die für so viel Verunsicherung gesorgt haben, sind aus heutiger Sicht in der damals präsentierten Art nicht aufrecht zu erhalten, weil sie maßgebliche Faktoren wie das individuelle Alter der Frauen und die persönlichen Risiken zu wenig berücksichtigt haben.

„Nach dem heutigen Stand des Wissens ist eine frühzeitige, um die Menopause herum beginnende Hormontherapie (HT) bei sonst gesunden Frauen im Klimakterium ungefährlich und bringt mehr Vorteile als Nachteile“ – so das Statement des Präsidenten der Internationalen Menopause Gesellschaft, Professor Amos Pines, Tel Aviv, Israel. Sexualhormone sind die effektivste Therapieoption für die typischen vasomotorischen Beschwerden und die auf Östrogenmangel beruhenden urogenitalen Symptome. Schlafstörungen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Stimmungsschwankungen und sexuelle Dysfunktion bessern sich ebenfalls. Die IMS empfiehlt sie als First-Line-Therapie zur Osteoporoseprophylaxe für Frauen unter 60 mit erhöhtem Frakturrisiko und bei vorzeitiger Menopause. Bei älteren Frauen über 60 wird sie in der Standarddosierung zur Osteoporoseprophylaxe nicht generell empfohlen, weil der Nutzen für den Knochen gegen die möglichen Risiken einer Langzeitbehandlung abgewogen werden muss.

Eine um die Menopause begonnene HT wirkt kardioprotektiv, beeinflusst das Lipidprofil sowie das metabolische Syndrom günstig und reduziert das Dia-

betesrisiko. Bei vorgeschädigten Gefäßen besteht kein Schutz mehr, weil Östrogene bereits vorhandene Plaques destabilisieren.

Der Herz- und Gefäßschutz ist jedoch keine Hauptindikation sondern nur ein günstiger Zusatzeffekt einer Hormonbehandlung. Er kommt auch bei iatrogener oder spontaner vorzeitiger Menopause zum Tragen, bei der das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist. Bei vorzeitiger Menopause ist eine HT obligatorisch.

HT muss individuell angepasst werden

Die HT ist als Teil einer Gesamtstrategie zu sehen, die Empfehlungen zum gesunden Lebensstil – Ernährung, körperliche Bewegung, Rauchen, Alkohol – einbindet. Sie muss individuell angepasst werden und die Symptome, die Notwendigkeit präventiver Maßnahmen sowie persönliche oder familiäre Risikofaktoren und natürlich auch die Erwartungen der betroffenen Frau mitberücksichtigen. Risiken und Nutzen der Behandlung sind unterschiedlich, je nachdem, ob die Frau sich im Menopausenalter befindet oder schon älter ist. Auch die Arzneimittel müssen differenziert betrachtet werden. Es gibt keinen „Klasseneffekt“, da die zur Hormonbehandlung verwendeten Substanzen und Darreichungsformen unterschiedliche Nachteile und Vorteile besitzen. So ließ sich zeigen, dass sich mit modernen, sehr niedrigen Östrogendosierungen (ultra low dose) und transdermalen Darreichungsformen, die den First-pass-Effekt in der Leber umgehen, im Gegensatz zur herkömmlichen Tablettentherapie das Thromboserisiko nicht erhöht. Die Dosierung muss immer individuell angepasst werden und soll so niedrig wie möglich sein. Maßgeblich ist eine ausreichende Linderung der Beschwerden. Oft genügen geringere als die bisher üblichen Standarddosierungen.

Frauen mit Uterus brauchen zum Östrogen unbedingt einen Gestagenzusatz zum Schutz gegen ein Endometriumkarzinom. Bestimmte Gestagene können we-

gen ihrer speziellen Eigenschaften aber auch unabhängig davon eingesetzt werden. Bei vaginaler Verabreichung niedrig dosierter Östrogene ist kein Gestagen erforderlich. Ein Androgensatz ist nur bei Androgenmangelerscheinungen angebracht.

Bei einer Hormonbehandlung soll wenigstens einmal jährlich eine ärztliche Untersuchung stattfinden, bei der auch die allgemeine Lebensweise angesprochen werden muss. Die Behandlung kann fortgesetzt werden, solange es das Befinden der Frau erfordert. Es gibt keinen Grund für eine zeitliche Beschränkung.

Zum Brustkrebsrisiko einer HT erlauben die derzeitigen Untersuchungen noch keine klare Aussage. Da die Inzidenz von Land zu Land unterschiedlich ist, können die vorhandenen Daten nicht verallgemeinert werden. Auch wurden Mammogramme falsch interpretiert, weil die mammographische Dichte des Brustgewebes mit einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie ansteigt. Wenn es überhaupt eine Risikoerhöhung durch Hormone gibt, so ist sie sehr gering (weniger als 0,1 % pro Jahr). Wesentlich stärkere Risikofaktoren sind Alter, Übergewicht, Rauchen und Alkohol.

Ärzte haben das Vertrauen in die Hormonbehandlung nicht verloren

Ärzte haben das Vertrauen in die Hormonbehandlung trotz jahrelanger schlechter Medienberichte nicht verloren. In einer weltweiten Umfrage hielten 78 % die negative Presse für ungerechtfertigt. 90 % waren der Ansicht, dass bei dieser Therapie die Vorteile größer sind als die Risiken. 97 % sind überzeugt, dass ihre Patienten mehrheitlich davon profitieren. Fast ausnahmslos würden sie eine HT auch bei sich selbst anwenden.

Dr. Luise Mansel, Haimhausen

Quelle: International Menopause Society „HRT and the Menopause: Time for Re-Evaluation“, World Menopause Day Media Briefing, Zürich, 9. Oktober 2007

Partnerbeziehung und Sexualität in der Postmenopause

Welche Bedeutung hat die Sexualität für Frauen nach der Menopause und welche Rolle spielt dabei die Hormonsubstitutionstherapie (HRT)? Antworten hierzu gaben 1 040 Frauen im Alter von 50 bis 60 Jahren im Rahmen einer repräsentativen Befragung zu Partnerbeziehung, Sexualität sowie Befindlichkeiten und Beschwerden der Wechseljahre unter besonderer Berücksichtigung der HRT*. Die Ergebnisse der Studie zeichnen ein Bild der Frau in den Wechseljahren, das so gar nicht alt hergebrachten Klischees entspricht: Nichts Männerfeindliches, nichts Beziehungsfeindliches, nichts Sexualfeindliches. Vielmehr besteht die ausgeprägte Sehnsucht nach einer festen, sicheren, liebevollen, erfüllten, glücklichen Partnerschaft, in der Sexualität einen festen Platz einnimmt.

„Klima“ in der Partnerschaft auch nach 35 Jahren nicht „abgekühlt“

Die befragten Frauen leben weit überwiegend in einer festen Partnerschaft – mehrheitlich in Form einer Ehe. Sie fühlen sich in ihrer jeweiligen Beziehung zu 90 % wohl oder sehr wohl. Dabei sind sich sehr wohlfühlende Frauen in Langzeitbeziehungen von mehr als 35 Jahren sogar ebenso häufig vertreten (51 %) wie in den ersten zehn Jahren einer Ehe (50 %) – auch wenn nach 20 Beziehungsjahren eine leichte Delle zu verzeichnen ist. Insbesondere Frauen, die ein reges Sexualleben haben, gaben an, sich in ihrer Beziehung wohl zu fühlen.

Denken und Fühlen von Frauen ist in der Regel davon bestimmt, dass Beziehung und Liebe zusammengehören.

Mit wenigen Ausnahmen lieben die Frauen jenseits der 50 ihren Partner nach zumeist langjähriger Beziehung innig. Diese Liebe ist für Frauen ein unveränderliches Merkmal der Beziehung. Sie ist in ihrer Stärke vom Selbstwertgefühl bestimmt. Die Frau empfindet lebhaften Sex als Ausdruck gelebter Liebe. Andererseits ist das Sexuelle nicht allein das, was die Liebe aufrechterhält.

Frauen in den Wechseljahren, die Sexualität für ihre Paarbeziehung als wichtig erachten, entscheiden sich eher für eine HRT

Dass Sexualität sehr wichtig für ihre Beziehung sei, meinten auffallend mehr Frauen, die in den Wechseljahren Hormone nehmen, als Frauen, die sich da-

gegen entschieden oder eine Therapie abgebrochen haben. Insgesamt erachteten auch nur sehr wenige Frauen Sexualität für eine Liebesbeziehung als total unwichtig (Abb. 1).

Die Beziehung ist der geschützte Raum, in dem – eingebettet in die Gesamtheit der Lebensaktivitäten des Paares – auch die Sexualität ihren festen Platz hat.

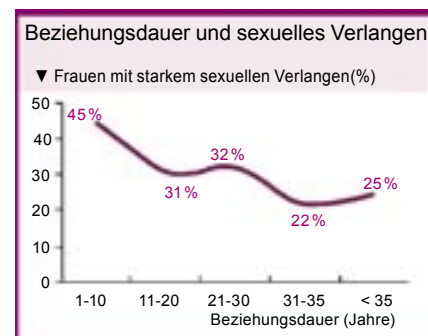


Abb. 2: Mehr noch als das Lebensalter hat die Dauer einer Beziehung Auswirkungen auf das sexuelle Verlangen. Unter den Frauen mit starkem sexuellen Verlangen waren HRT-Anwenderinnen deutlich überrepräsentiert.



Abb. 1: Insgesamt hält eine knappe Mehrheit der Frauen von 50 bis 60 Jahren die Sexualität für ihre Beziehung als wichtig oder sehr wichtig. Der Stellenwert des Sexuellen ist offenbar auch ein wesentlicher Punkt bei der Entscheidung für eine HRT. Denn auffallend häufiger als Frauen, die nie Hormone genommen, oder solche, die eine Therapie abgebrochen haben, bezeichneten Hormon-Anwenderinnen Sexualität als sehr wichtig für ihre Beziehung.

Je größer die Liebe, desto stärker das sexuelle Verlangen

Frauen, die sich mit ihrem äußeren Erscheinungsbild identifizieren, sich schön und begehrenswert finden, registrieren relativ häufig starkes sexuelles Verlangen. Insgesamt bestand im befragten Kollektiv ein deutlicher Bezug zur HRT. Hormon-Anwenderinnen äußerten zu 35 % starkes sexuelles Verlangen, Aussteigerinnen zu 30 % und Frauen ohne HRT zu 25 %.

* Bei der Studie „Postmenopause und Sexualität“ handelt es sich um eine anonyme schriftliche Befragung per standardisiertem Fragebogen, durchgeführt vom TestPanel-Institut Wetzlar / TNS Healthcare GmbH München, 2007. Fragebogen und Forschungsbericht: Prof. Kurt Starke.

Zwar wirkt sich die Dauer einer Beziehung auch auf das sexuelle Verlangen aus, doch besteht diesbezüglich nach den ersten zehn Jahren eine gewisse Kontinuität, in der das sexuelle Verlangen nicht weiter zurückgeht (Abb. 2). Andererseits besteht ein Zusammenhang zwischen der Stärke der Liebe und der Stärke des sexuellen Verlangens.

Fast ein Viertel der Frauen hätte gern mehr Sex

Wie häufig sie Geschlechtsverkehr hatten, stuften die Frauen zu einem hohen Prozentsatz als gerade richtig ein. Äußerst bemerkenswert ist indes, dass es praktisch für jede vierte Frau hätte öfter sein können (Abb. 3).

Genau drei Viertel der befragten Frauen gaben an, beim letzten Geschlechtsverkehr einen Orgasmus gehabt zu haben. Ferner zeigen die Ergebnisse, dass die Orgasmusfähig-



Abb. 3: Bei den meisten Paaren hat sich die Koitusfrequenz auf ein beide zufriedenstellendes Maß eingependelt. Doch fast jede vierte Frau wünschte sich häufiger Sex.



Abb. 4: Sexualprobleme und Befindlichkeitsstörungen hindern Frauen, ihre Sexualität zu leben und können zu einem erheblichen Leidensdruck führen.

Gründe für Hormoneinnahme

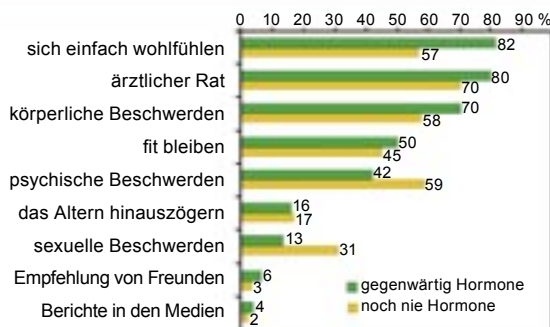


Abb. 5: Sexuelle Beschwerden treten für Frauen als starkes Motiv hervor, mit einer HRT zu beginnen.

keit – auch gemessen an Mehrfachorgasmen – mit der Dauer der Beziehung nicht abnimmt, sondern eher stabiler wird.

Frauen, die Hormone nehmen, wollen tendenziell mehr Sex

Nur ganz wenige postmenopausale Frauen sehen in der Sexualität etwas Belastendes, das sie mit der reproduktiven Lebensphase lieber hinter sich lassen würden. Im Gegenteil sind 43 % sogar der Ansicht, dass Sex auf sie belebend wirkt – bemerkenswerterweise bei HRT-Anwenderinnen sogar 55 %. Für diese Frauen bedeutet Sexualität in besonderem Maße Lebensfreude, Lust und Bestätigung der Weiblichkeit. Sie wollen tendenziell mehr Sex.

Sexualprobleme stehen in der Rangfolge klimakterischer Beschwerden an fünfter Stelle

Nach Ergebnissen der standardisierten Menopause-Rating-Scale leidet ein erheblicher Teil der postmenopausalen Frauen mittel, stark oder sehr stark an „Wechseljahresbeschwerden“ (Tabelle 1). Die Rangfolge der Symptome wird durch Gelenk- und Muskelbeschwerden angeführt.

An fünfter Stelle rangieren Sexualprobleme: Das sexuelle Verlangen lässt nach, die sexuellen Aktivitäten sind eingeschränkt, die sexuelle Befriedigung wird vermisst. Hinzu kommt,

dass sich der Mangel an Sexualhormon im Genitalbereich empfindlich bemerkbar machen kann. Zahlreiche Frauen leiden unter dem Symptom der trockenen Scheide und/oder Dyspareunie. Sexualprobleme und Befindlichkeitsstörungen (Abb. 4) hindern Frauen, ihre Sexualität zu leben und verursachen mitunter einen erheblichen Leidensdruck.

Tabelle 1: Klimakterische Beschwerden

Rang	sehr stark + stark + mittel Frauen (%) ▼
1. Gelenk- und Muskelbeschwerden	52
2. Schlafstörungen	46
3. Hitzewallungen/Schwitzen	42
4. Reizbarkeit	30
5. Sexualprobleme	29
6. Körperliche und geistige Erschöpfung	29
7. Depressive Verstimmung	28
8. Herzbeschwerden	23
9. Angstzustände	21
10. Trockenheit der Scheide	20
11. Harnwegsbeschwerden	17

Für sexuell engagierte Frauen sind Sexualprobleme ein starkes Motiv, mit einer HRT zu beginnen

Mit der Menopause stellt sich heutzutage für jede Frau die Frage nach dem Für und Wider einer HRT. Entscheidungshelfer hierbei ist in erster Linie der ärztliche Rat, während den Empfehlungen von Freunden und Bekannten wenig und Medienberichten noch weniger Einfluss zukommt.

Frauen, die sich für eine HRT entschieden haben, verbanden damit zu einem hohen Prozentsatz den Wunsch, sich im Klimakterium einfach wohl zu fühlen (Abb. 5).

Danach befragt, was denn Gründe seien, mit einer HRT zu beginnen, ergaben sich bei den Frauen, die bislang noch nie Hormone erhalten hatten, etwas verschobene Gewichtungen, wobei sexuelle Beschwerden mit 31 % als starkes Motiv hervortraten. Interessant ist hierbei, dass sexuell engagierte Frauen am ehesten geneigt sind,

bei Sexualproblemen mit einer HRT zu beginnen (Abb. 5).

Fast alle Frauen bezeichnen sich als mehr oder weniger sinnlich

Was für ein Bild haben Frauen von sich selbst? Nach ihrer Selbsteinschätzung befragt, betonten Frauen jenseits der 50 ihr Selbstbewusstsein. Für den partnerschaftlichen Aspekt interessierten aber mehr Attribute wie zärtlich, sinnlich und begehrenswert. Im Zeitalter beschworener Entsinnlichung

wundert es schon, dass sich fast alle Frauen als mehr oder weniger sinnlich einschätzten.

Frauen von 50 bis 60 Jahren genießen ihr Leben. Insgesamt 85 % der Befragten stuften sich als mit ihrem Leben sehr zufrieden oder wenigstens zufrieden ein. Sexuell aktive Frauen sind dabei in weit höherem Maße unter den sehr Zufriedenen als sexuell eher inaktive (41 % versus 13 %). Frauen mit sehr starken klimakterischen Beschwerden sind mit ihrem Leben allerdings selten sehr zufrieden.

wellnara®

Kontinuierlich kombiniertes Estrogen-Gestagen-Präparat

Seit dem 15. September 2007 ist das kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Präparat wellnara® mit der Zusammensetzung von 1 mg Estradiol plus 0,04 mg Levonorgestrel auf dem Markt. Indikation ist die Hormonsubstitutionstherapie zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt. Die kontinuierlich kombinierte HRT mit wellnara® führt rasch zur gewünschten Blutungsfreiheit, kommt mit wenig Hormon aus, ist hochwirksam in der Beseitigung sowohl somatischer als auch psychischer klimakterischer Beschwerden und kann auch einen günstigen Einfluss auf die Sexualität haben.

Niedrig dosierte Hormonkombination

Die Konzipierung des neuen Präparates folgte dem Motto „so wenig wie möglich, so viel wie nötig“. Mit 1 mg Estradiol entspricht wellnara® heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen, wonach diese Menge Estradiol ausreicht, um effektiv klimakterische Beschwerden zu beseitigen. Auch präventive Effekte wie die Vermeidung von Knochenmineralverlusten sind bestätigt. Die äußerst niedrige Dosierung von wellnara® kommt aber hauptsächlich bei der Gestagenkomponente zum Ausdruck. Lediglich 0,04 mg Levonorgestrel werden benötigt, um dem

Wirkprinzip der kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitution gerecht zu werden. Zudem verleiht 0,04 mg Levonorgestrel dem Präparat einen „Hauch“ von Androgenität.

Die Ergebnisse einer multizentrischen, klinischen Studie demonstrieren die hohe Wirksamkeit von wellnara® bei unterschiedlichen klimakterischen Beschwerden:

Deutliche Reduzierung klimakterischer Beschwerden bereits nach einem Einnahmezyklus

Die Wirksamkeit der Therapie mit wellnara® wurde anhand der Menopause-Rating-Scale unter Beweis gestellt.

Vor der Behandlung wurde hierbei ein mittlerer Score von 12,2 Punkten er-

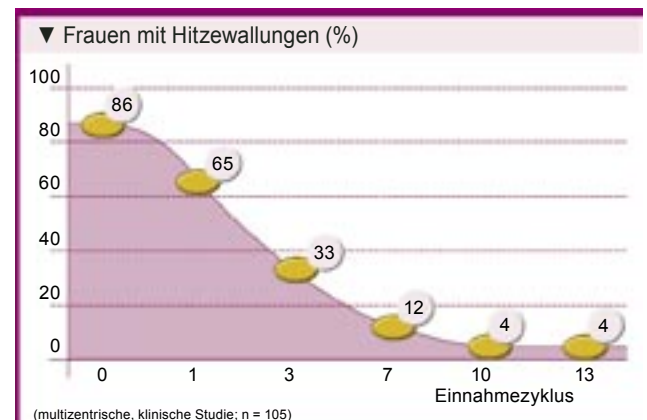


Abb. 1: Hohe Effektivität von wellnara® bei der Beseitigung von Hitzewallungen.

mittelt. Nach nur einem Einnahmezyklus konnten die klimakterischen Beschwerden um fast 40 % reduziert werden. Am Ende der Untersuchung nach 13 Zyklen wurden nur noch 1,4 Punkte registriert.

Hitzewallungen werden von Frauen zumeist am spontansten mit den Wechseljahren assoziiert. In der Studie litten zunächst 86 % der Teilnehmerinnen daran. Nach 13 Behandlungszyklen

waren 96 % der Teilnehmerinnen beschwerdefrei (Abb. 1).

Gelenk- und Muskelbeschwerden stehen an der Spitze postmenopausaler Estrogenmangelsymptome. In der vorliegenden klinischen Studie zur Wirksamkeit von wellnara® waren zu Beginn 79 % der Teilnehmerinnen davon betroffen. Unter den Behandlungen gingen die Beschwerden kontinuierlich zurück, so dass nach 13 Behandlungszyklen ca. 80 % der Frauen beschwerdefrei waren.

Zusammenfassung

Das kontinuierlich kombinierte Präparat wellnara® mit 1 mg Estradiol und lediglich 0,04 mg Levonorgestrel erwies sich in einer multizentrischen, klinischen Studie als hoch wirksam in der Beseitigung klimakterischer Beschwerden. Die von vielen Frauen gewünschte Blutungsfreiheit wurde größtenteils bereits im ersten Behandlungszyklus erreicht. Nach zehn Zyklen blieben etwa 90 % der Frauen ohne Blutung.

Durch wellnara® wird die Stimmungslage positiv beeinflusst. Selbst stark ausgeprägte depressive Verstimmungen lassen sich in fast allen Fällen binnen weniger Behandlungszyklen beseitigen.

Unter der Behandlung mit wellnara® wurden mittlere bis starke Sexualprobleme weitgehend beseitigt. Insgesamt treten Sexualprobleme bei postmenopausalen Frauen erstaunlich häufig auf. Sie stehen in der Rangfolge klimakterischer Beschwerden an fünfter Stelle. Für zahlreiche Frauen sind Sexualprobleme ein starkes Motiv, mit einer Hormonsubstitutionstherapie zu beginnen. Das sind Ergebnisse der Studie von Prof. Kurt Starke „Postmenopause und Sexualität“, bei der 1 040 Frauen befragt wurden.

Die Studie zeigte ferner, dass postmenopausale Frauen überwiegend in einer festen Beziehung leben, für die sie Sexualität mehrheitlich als wichtig oder sehr wichtig erachten. Diese Auffassung vertraten auffallend mehr Frauen, die in den Wechseljahren Hormone nehmen, als Frauen, die sich dagegen entschieden oder eine Therapie abgebrochen haben.

Überraschend ist, dass sich laut der Befragung fast jede vierte Frau mehr Sex wünschte. Hierunter sind Hormon-Anwenderinnen wiederum deutlich in der Mehrheit. Insbesondere sexuell aktive Frauen erklären, mit ihrem Leben sehr zufrieden zu sein.



Abb. 2: wellnara® führt rasch zur gewünschten Blutungsfreiheit.

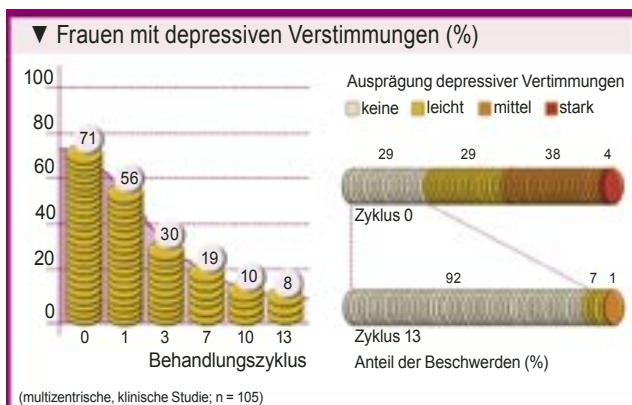


Abb. 3: wellnara® beeinflusst die Stimmung positiv und beseitigt auch ausgeprägte depressive Verstimmungen.

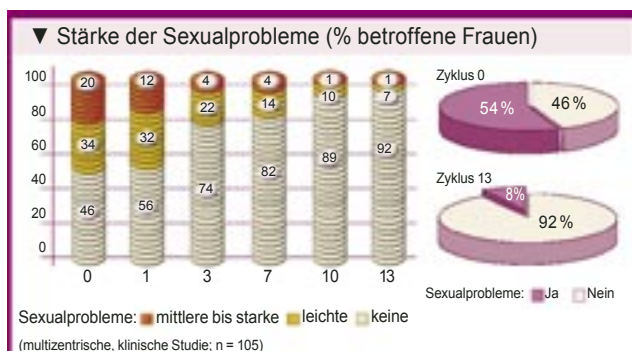


Abb. 4: wellnara® hat einen günstigen Einfluss auf die Sexualität und kann auch mittlere bis starke Sexualprobleme beseitigen.

Hohe Rate an Blutungsfreiheit bereits im ersten Einnahmezyklus

Der Wunsch vieler Frauen nach Blutungsfreiheit unter einer Hormonsubstitution erfüllt sich für einen hohen Anteil der Patientinnen bereits nach dem ersten Einnahmezyklus. Nach etwa zehn Zyklen bleiben ca. 90 % der Frauen ohne Blutung (Abb. 2).

Beseitigung depressiver Verstimmungen

Psychische Beschwerden gehören für Frauen zu den bevorzugten Gründen, mit einer HRT zu beginnen. Mit wellnara® wird nicht nur die allgemeine Stimmungslage positiv beeinflusst, sondern es lassen sich auch ausgeprägte depressive Verstimmungen beseitigen. Bereits nach dem dritten Einnahmezyklus hatten sich depressive Verstimmungen mehr als halbiert und im 13. Zyklus waren 92 % aller Frauen diesbezüglich beschwerdefrei (Abb. 3).

Positiver Einfluss auf die Sexualität

Über die Hälfte der Studienteilnehmerinnen klagte vor der Behandlung mit wellnara® über Sexualprobleme. In einem Drittel der Fälle handelte es sich um leichte, bei jeder fünften Frau jedoch um mittlere bis starke Sexualprobleme. Nach dem 13. Behandlungszyklus waren 92 % der Frauen beschwerdefrei. Zudem waren noch vorhandene Sexualprobleme meist leichter Natur (Abb. 4).

Redaktion: Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler ◀

Einfluss der Laktation auf metabolische Risikofaktoren

Verschiedentlich ist berichtet worden, dass Schwangerschaften das Risiko für chronische Krankheiten im späteren Lebensabschnitt erhöhen. Andererseits wurde Laktation mit einer Verbesserung des metabolischen Risikoprofils für kardiovaskuläre Krankheiten und auch für Diabetes mellitus in Verbindung gebracht. In einer dreijährigen prospektiven Studie sollte untersucht werden, wie sich die Dauer einer Stillperiode nach der Entwöhnung des Kindes auf die mütterlichen metabolischen Risikofaktoren auswirkt (Gunderson EP, et al., 2007):

In der dreijährigen prospektiven Studie wurden Veränderungen des Profils der metabolischen Risikofaktoren in drei Gruppen von Frauen untersucht: Es handelte sich um Teilnehmerinnen der Coronary Artery Risk in Young Adults (CARDIA) Study, die zwischen den Jahren 7 und 10 der fortlaufenden Untersuchungen:

- nicht schwanger waren (n = 942),
- ein Kind geboren und nicht gestillt hatten (n = 48)
- sowie Frauen, die ein Kind geboren, gestillt und bereits wieder abgestillt hatten (n = 61).

Der Einfluss der Stillzeit auf metabolische Risikofaktoren konnte ermittelt werden, da für Frauen, die ein Kind geboren und gestillt hatten, während des dreijährigen Untersuchungszeitraums zugleich Messungen vor der Konzeption und Messungen nach der Entwöhnung des Kindes (durchschnittlich 13 Monate [2-24 M.]) durchgeführt wurden.

Stillen wirkt sich insbesondere auf das Lipidprofil vorteilhaft aus

Nach Schwangerschaften hatten Frauen während des dreijährigen Beobachtungszeitraums gegenüber nicht schwangeren Frauen insbesondere an Gewicht zugelegt und wiesen einen signifikant niedrigeren Spiegel an HDL-Cholesterin auf (-5,4 mg/dl bei Müttern, die nicht gestillt hatten, und -4,4 mg/dl bei Müttern die gestillt hatten). Zudem waren bei Frauen, die ein Kind geboren und nicht gestillt hatten, der LDL-Cholesterinspiegel (+6,7 mg/dl; $p < 0,05$) und der Nüchtern-Insulinspiegel (+2,6 Mikroeinheiten, $p = 0,06$) erhöht, während die Spiegel bei den nicht graviden Frauen sowie

auch bei den Müttern, die gestillt und ihr Kind entwöhnt hatten, nahezu auf den Ausgangswerten geblieben waren.

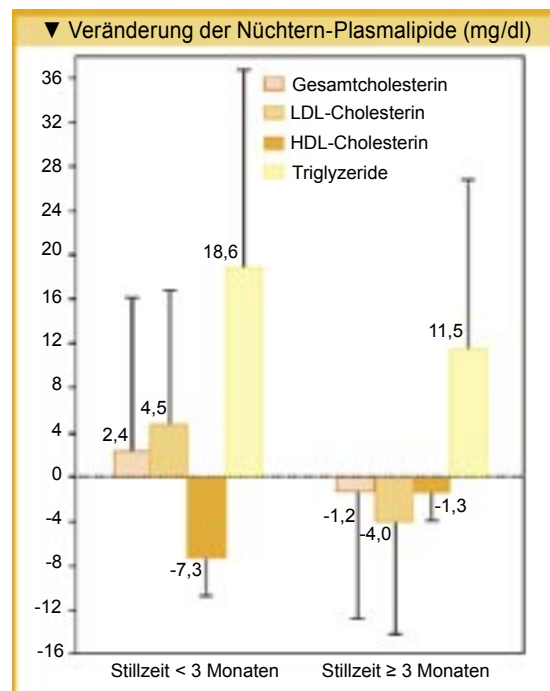
Längere Stillzeiten haben einen günstigen Einfluss auf das HDL-Cholesterin

Die Länge der Stillperiode – weniger als drei Monate bzw. drei Monate oder länger – wirkte sich auf die Höhe des HDL-Cholesterins aus: Die Abnahme des HDL-Cholesterins betrug bei einer Stillzeit von weniger als drei Monaten ca. 7 mg/dl, während sie bei längerem Stillen nur ca. 1 mg/dl betrug (Abb.).

Ferner bestand bei stillenden Müttern der Trend, mit längerer Stillzeit geringer an Hüftumfang, Körpergewicht und LDL-Cholesterin zuzulegen.

FAZIT: Durch Schwangerschaften hervorgerufene Verschlechterungen des metabolischen Risikoprofils wurden bei Müttern, die über einen längeren Zeitraum gestillt hatten, nicht registriert.

→ Vorteile für gestillte Kinder hinsichtlich der späteren Stoffwechselfgesundheit sind vielfach in der Diskussion. Weniger Beachtung fanden bisher diesbezügliche gesundheitliche Aspekte des Stillens für die Mutter. In vorausgegangenen, ähnlich konzipierten Querschnittsuntersuchungen war bereits ermittelt worden, dass sich Veränderungen des Lipidprofils in der Postpartum-Periode insbesondere in einem erniedrigten HDL-Cholesterinspiegel bemerkbar machen. Ferner war ermittelt worden, dass stillende Mütter ein vorteilhafteres Lipidprofil aufweisen als nicht stillende Mütter. Das deckt sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen der aktuellen prospek-



Veränderungen verschiedener metabolischer Risikofaktoren bei Müttern, die kürzer oder länger gestillt haben (nach Gunderson EP, et al. 2007).

tiven Studie. Neu ist aber insbesondere der Aspekt, dass längere Stillzeiten den in Verbindung mit Schwangerschaften auftretenden Abfall des HDL-Cholesterins sehr stark reduzieren. Dies scheint klinisch relevant zu sein, denn bei einer Abnahme des HDL-Cholesterins ist von einer Erhöhung des Risikos für koronare Herzkrankheiten um 2 bis 3 % pro 1 mg/dl auszugehen.

Unbeantwortet bleiben indes die Kernfragen: 1) ob Schwangerschaften zu einem erhöhten Risiko für bestimmte chronische Krankheiten im späteren Leben beitragen, und 2) ob verlängerte Stillzeiten solchen Krankheiten vorbeugen können. Die diesbezügliche Forschung zu Punkt eins hat für kardiovaskuläre Krankheiten und für Diabetes mellitus widersprüchliche Ergebnisse geliefert. Punkt zwei betreffend wurde bei den Teilnehmerinnen der Nurse's Health Study mit einer hohen Gesamtstilldauer im späteren Leben eine 25 % geringere Inzidenz von Diabetes registriert.

jfs ◀

Gunderson EP, Lewis CE, Wei GS, et al. 2007. Lactation and changes in maternal metabolic risk factors. *Obstet Gynecol* 109:729-738.

Verändert sich das Brustkrebsrisiko bei ab- oder zunehmender mammographischer Brustdichte?

Die Dichte des Brustgewebes im Röntgenbild ist einer der aussagekräftigsten Prädiktoren für das Brustkrebsrisiko. Um festzustellen, inwieweit sich dieses Risiko bei einer mit der Zeit veränderten Brustdichte ebenfalls ändert, wurden in einem großen Kollektiv von Frauen in Abstand von wenigen Jahren angefertigte Mammographien ausgewertet, und die ermittelte Entwicklung der Brustdichte mit den nach der letzten Mammographie aufgetretenen Fällen von Brustkrebs in Beziehung gesetzt (Kerlikowske K, et al., 2007):

Von 1993 bis 2003 wurden Daten zur mammographischen Brustdichte entsprechend den Kategorien 1 bis 4 der American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) von insgesamt 301 955 Frauen ab 30 Jahren registriert. Postmenopausale Teilnehmerinnen waren keine Anwenderinnen einer Hormonersatztherapie. Alle Frauen hatten sich mindestens zwei Mammographien unterzogen.

Brustkrebsrisiko passt sich veränderter mammographischer Brustdichte an

Von den 301 955 Frauen entwickelten 2 639 innerhalb eines Jahres nach der letzten Mammographie ein Mammakarzinom

– 2 089 Fälle von invasivem Brustkrebs und 550 duktales Carcinoma in situ (DCIS). Bei 61,4 % der Patientinnen mit Brustkrebs wurde eine durchschnittliche Brustdichte (gemittelt aus der ersten und letzten Untersuchung) > 2 registriert. In der Gruppe der nicht betroffenen Frauen waren es nur 55,9 %.

Wenn sich die mammographische Dichte nach BI-RADS von Kategorie 1 auf 2 oder von 1 auf 3 erhöht hatte, betrug die Brustkrebsrate – ausgedrückt in Fällen pro 1 000 Frauen – 5,6 bzw. 9,9, im Vergleich zu 3,0 bei Frauen, deren Kategorie konstant bei 1 geblieben war.

Auch bei Patientinnen mit einer mammographischen Brustdichte der BI-RADS-Kategorien 2 und 3 erhöhte sich das Brust-

krebsrisiko, wenn ihre Brust an Dichte zunahm. Andererseits sank das Risiko für Brustkrebs bei verringerter mammographischer Brustdichte.

Erwartungsgemäß hatten Frauen mit der BI-RADS-Kategorie 4 bei der ersten Mammographie ein sehr hohes Brustkrebsrisiko, das sich auch bei einer Abnahme der mammographischen Dichte – gleich auf welche BI-RADS-Kategorie – nicht verringerte.

FAZIT: Frauen, deren mammographische Brustdichte zunimmt, haben gegenüber Frauen mit konstant bleibender Brustdichte ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko. Bei einer Abnahme der Brustdichte erniedrigt sich hingegen das Brustkrebsrisiko. Bei der zweiten Mammographie wurde allerdings nur bei relativ wenigen Frauen eine veränderte Brustdichte gemessen.

→ Die Ergebnisse lassen erkennen, dass zwei Messungen der Brustdichte im Abstand von etwa drei Jahren besser geeignet sind, abzuschätzen, ob eine Frau ein Mammakarzinom entwickeln wird als eine Einzelmessung. *jfs* ◀

Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, et al. 2007. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 99:386-395.

Mammographie-Verfahren zur Messung der Gewebedichte

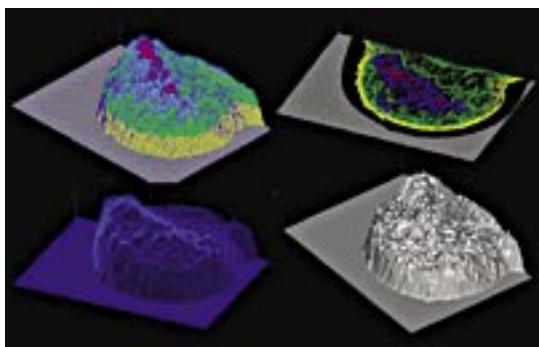
Die Dichte des weiblichen Brustgewebes hat Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken. Um

das Tumorrisiko künftig präziser prognostizieren zu können, forscht die Argentinierin Constanza Lampasona am Institut für Rechnergestützte Ingenieursysteme der Universität Stuttgart an einer Weiterentwicklung der digitalen Mammographie, die es erlaubt, die Brustdichte über ein rechnergestütztes Verfahren zu ermitteln und zu visualisieren.

Jährlich erkranken rund 55 000 Frauen an Brustkrebs. Um die Früherkennung zu verbessern, betreibt das Bundesgesundheitsministerium derzeit den Aufbau eines flächendeckenden Mammographie-Screenings. Dabei rückt ein lange Zeit vorrangig als Hindernis für die Bildqualität diskutierter Faktor zunehmend auch als Ur-

sache für die Krebsentstehung in den Blickpunkt: die so genannte Brustdichte. Diese beschreibt den Prozentsatz des Brustbereichs mit dichter Struktur und hat gegenüber anderen Risikofaktoren den Vorteil, dass man sie quantitativ bestimmen kann. Klassifiziert wird sie nach den so genannten Wolfe-Kategorien: Je höher die Dichte, so die Vermutung, desto höher ist das Erkrankungsrisiko.

Bisherige Berechnungsmethoden ermittelten den Prozentsatz des Drüsengewebes aus zweidimensionaler Sicht. Dies berücksichtigt allerdings nur einen Teil des Phänomens. Dagegen betrachtet Lampasona, die als Stipendiantin der Heinrich-Böll-Stiftung bei Prof. Dieter Roller promoviert, die Brustzusammensetzung als eine dreidimensionale mammographische Dichte. Gemeint ist damit der Anteil des Bildes, der bei einer Röntgenaufnahme



3-D-Darstellung des Drüsengewebeanteils (Foto: Universität Stuttgart).

mit strahlenundurchlässigem, also dichtem Gewebe besetzt ist. Gesucht sind letztendlich die Mengenanteile unterschiedlicher Gewebe in einem radiographischen Bild, die der tatsächlichen Zusammensetzung der Brust entsprechen.

Damit die Patientenaufnahmen über die Jahre hinweg verglichen werden können, müssen die Röntgenbilder zunächst in eine standardisierte Darstellung konvertiert werden. Hierzu entwickelte Lampasona eine Methode, die es ermöglicht, die Entstehung und Bedeutung der verschiedenen Graustufen eines Bildes zu interpretieren und Rückschlüsse auf die

Kombination der Gewebe zu ziehen. Zudem wird das Bild in seine konstituierenden Teile (Brust, Brustmuskel und Hintergrund) segmentiert und der Brustrand als Luftlinie zwischen Brust und Hintergrund markiert. Um die Diagnose zu vereinfachen, werden die Daten visualisiert. Dabei werden die Bereiche je nach ihrem Anteil an Drüsengewebe unterschiedlich eingefärbt. Bei entsprechender Farbwahl kann der Arzt auf einen Blick die dichteren Zonen identifizieren und der Vergleich von Bildern wird vereinfacht. Die neuen Methoden werden in Kooperation mit dem Institut für Mammadiagnostik in

Esslingen erprobt. Durch die Analyse und den Vergleich der Bilder und Bildreihen soll es möglich werden, charakteristische Änderungen automatisch zu detektieren. Damit könnte der Risikofaktor Brustdichte wesentlich effizienter beobachtet und die Gefahr, an Brustkrebs zu erkranken, besser abgeschätzt werden. ◀

Quelle: Universität Stuttgart, Constanza Lampasona, Institut für Rechnergestützte Ingenieursysteme, Tel.: 0711/7816-293, E-Mail: Constanza.Lampasona@informatik.uni-stuttgart.de

Venöser Thromboembolismus bei Ovarialkrebs-Patientinnen

Venöser Thromboembolismus tritt unter der ausgedehnten und langwierigen Therapie bei Ovarialkrebs relativ häufig auf. In einer aktuellen Studie wurden die Inzidenz, das zeitliche Auftreten und Risikofaktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien (tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien) in einer bevölkerungsbasierten Kohorte von Ovarialkrebs-Patientinnen analysiert (Rodriguez AO, et al., 2007):

Insgesamt 13 031 Fälle von Ovarialkrebs aus dem kalifornischen Krebsregister wurden mit den Daten des kalifornischen „Patient Discharge Data Set“ abgeglichen.

Verkürzte Überlebenszeit nach venösem thromboembolischem Ereignis

Insgesamt traten während der ersten beiden Jahre nach der Krebsdiagnose 676 (5,2 %) venöse thromboembolische Ereignisse auf (1,4 % Lungenödeme, 3,7 % tiefe Venenthrombosen) – in 1,4 % der Fälle mit lokalem, in 3,4 % der Fälle mit regionärem und in 6,7 % der Fälle mit fernmetastasiertem Ovarialkarzinom. In Fällen mit unbekanntem Stadium waren es 4,3 %. Drei Viertel aller Lungenembolien und 58 % der tiefen Beinvenenthrombosen traten während der ersten drei Monate nach Behandlungsbeginn auf.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines venösen Thromboembolismus wurden ein Alter ≥ 45 Jahre, mehrere Komorbiditäten und Fernmetastasen registriert.

Nach Auftreten eines venösen thromboembolischen Ereignisses verkürzte sich die Überlebenszeit signifikant (Abb.). Diese Verkürzung der Überlebenszeit wirkte sich besonders stark bei Patientinnen mit lokalem oder regionärem Ovarialkarzinom aus – weniger stark bei der ohnehin schlechten Prognose nach Metastasierung.

FAZIT: Venöse thromboembolische Ereignisse treten bei einem beträchtlichen Teil der Ovarialkrebs-Patientinnen auf und beeinträchtigen das Überleben insbesondere bei Tumoren im lokalen oder regionalen Stadium.

→ Verschiedene Tumoren bergen ein hohes Risiko für venösen Thromboembolismus. Das bestätigt sich auch für Ovarialkarzinome, die insbesondere bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium einer ausgedehnten komplexen Behandlung bedürfen. Den vorgestellten Daten kommt aufgrund der enorm großen Zahl ausgewerteter Fälle erhebliches Gewicht zu.

In einer vorausgegangenen Untersuchung war die Inzidenz venöser Throm-

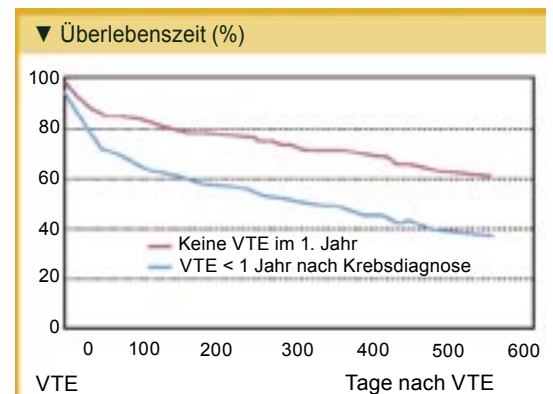


Abb.: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Ovarialkarzinom-Patientinnen ab dem Eintritt eines venösen thromboembolischen Ereignisses (VTE) im Vergleich zu gleichaltrigen Patientinnen ohne VTE nach der Zeitspanne, die bei ersteren Patientinnen bis zum Eintritt des VTE vergangen ist (nach Rodriguez AO, et al. 2007).

boembolien bei Ovarialkrebs-Patientinnen, die sich einer Operation und einer Chemotherapie unterzogen hatten, mit 16,6 % beziffert worden – 15 % tiefe Beinvenenthrombosen und 1,6 % Lungenembolien (Tateo S, et al. 2005). In einer kürzlich veröffentlichten bevölkerungsbasierten Studie wurde die Zweijahres-Inzidenz von venösen Thromboembolien bei Ovarialkrebspatientinnen mit 3,3 % angegeben (Chew HK, et al. 2006). *rm* ◀

Rodriguez AO, Wun T, Chew H, et al. 2007. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 105:784-790.

Tateo S, Mereu L, Salamano S, et al. 2005. Ovarian cancer and venous thromboembolism risk. *Gynecol Oncol* 99:119-125.

Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. 2006. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 166:458-464.

Angeborene Thromboseneigungen (II)

Mangel der körpereigenen Gerinnungshemmstoffe Antithrombin, Protein C oder Protein S



Dr. med.
Hannelore Rott
(Duisburg)

Den Gerinnungsfaktoren (Prokoagulatoren) auf der einen Seite des Blutgerinnungssystems stehen auf der anderen Seite die Hemmstoffe der Gerinnung (Antikoagulatoren) gegenüber. Sie sorgen dafür, dass die Blutgerinnung auf den Ort des Gefäßdefektes begrenzt bleibt und schalten die Blutgerinnung bei ausreichender Gerinnungsaktivität ab. Antithrombin, Protein C und Protein S sind körpereigene Hemmstoffe der Gerinnung. Liegt ein Mangel eines dieser Stoffe vor, verschiebt sich das Gleichgewicht der Gerinnung in Richtung vermehrter Thrombenbildung, da die übrigen für die Fibrinbildung verantwortlichen Gerinnungsfaktoren in normalem Umfang vorliegen. Es resultiert eine „Thrombophilie“ bzw. „Hyperkoagulabilität“. Für alle drei Gerinnungshemmstoffe sind angeborene, mit einer Aktivitätsminderung verbundene Störungen bekannt.

Besondere Risikosituationen für Patientinnen mit einem Mangel an Gerinnungshemmstoffen

Die Gerinnungshemmstoffe Antithrombin, Protein C und Protein S beeinflussen das Koagulations-Antikoagulationsgleichgewicht auf unterschiedlichen Stufen der Gerinnungskaskade (Tabelle, Abb.). Bei einem Mangel an Antikoagulatoren besteht die deutlich erhöhte Neigung zu venösen und/oder arteriellen Thrombosen. Die Höhe des diesbezüglichen Risikos ist zunächst einmal von der Art des fehlenden Hemmstoffes abhängig. Antithrombin-Mangelzustände bergen das höchste Thromboserisiko,

Protein-C-Mangel das zweithöchste und Protein-S-Mangel ist in dieser Dreiergruppe mit dem geringsten Risiko behaftet.

Besondere Risikosituationen, in denen die Thrombosewahrscheinlichkeit zusätzlich ansteigt, stellen insbesondere die Einnahme von Östrogenen („orale Kontrazeptiva“, orale Präparate zur Hormonsubstitutions-therapie) und die Schwangerschaft dar. So haben Patientinnen mit diesen Mangelzuständen bei Einnahme Estrogen-haltiger Ovulationshemmer ein erheblich erhöhtes Risiko. Weitere Risikosituationen sind Operationen, längere Immobilisation, Beinverbände, längere Flüge und Reisen ohne Bewegungsmöglichkeiten, maligne Erkrankungen, Erkrankungen, die mit Flüssigkeitsverlust einhergehen (Durchfälle etc.).

Außerdem wurde eine erhöhte Rate von Schwangerschaftskomplikationen (erhöhte Fehlgeburtstneigung) beschrieben. Jede dritte Patientin mit Antithrombinmangel erleidet ohne Thromboseschutzmaßnahmen eine Thrombose und/oder Embolie während der Schwangerschaft bzw. im Wochenbett. Eine Schwangerschaft bedarf daher immer der besonderen Überwachung und oft auch

einer Medikation mit Heparinspritzen. Dies trifft in besonderem Maße für die Patientinnen mit Antithrombinmangel zu. In diesen Fällen muss in der Schwangerschaft immer eine Heparinprophylaxe durchgeführt werden.

Bei Kinderwunsch unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wird die Patientin auf Heparin umgestellt, da Marcumar® dem ungeborenen Kind schaden kann.

Durch schwere Erkrankungen und größere Operationen kann es zu vorübergehenden Mangelsituationen bei Antithrombin, Protein C und Protein S kommen. Diese führen zwar auch zu einer vorübergehenden Thromboseneigung, dürfen aber nicht zur Fehldiagnose eines hereditär bedingten Defizits führen.

Therapeutische Maßnahmen bei angeborener Thromboseneigung

Da dem Mangel an Gerinnungshemmstoffen in der Regel ein genetischer Defekt zugrunde liegt, ist eine ursächliche Therapie nicht möglich. Symptomlose Merkmalsträger ohne Thrombosen in der Vorgeschichte brauchen keine dauerhafte Medikation, sie sollten lediglich auf die oben genannten Risikosituationen aufmerksam gemacht werden und dann ausreichend mit Heparinspritzen versorgt werden.

Nach Thrombosen ist in der Regel eine Medikation mit einem die Blutgerinnung herabsetzenden Medikament zu empfehlen, in der Regel ein Vitamin-K-Antagonist (VKA, z.B. Phenprocoumon). Da bei Antithrombinmangel eine sehr hohe Rezidivrate für Thrombosen besteht, ist oft eine dauerhafte gerinnungshemmende Therapie mit VKA notwendig.

Orale Kontrazeptiva mit Östrogen und andere Östrogenpräparate sollten abgesetzt werden. Eine Ausnahme kann gemacht werden, wenn aufgrund der Erkrankung ohnehin eine VKA-Therapie nötig ist. In diesen Fällen kann unter VKA das Hormonpräparat weiter eingenommen werden.

Tabelle: Funktion von Antithrombin, Protein C und Protein S

Antithrombin:	Hemmung der aktivierten Gerinnungsfaktoren 10 (Xa) und 2 (IIa = Thrombin).
Protein C:	Hemmung von aktiviertem Faktor 5 (Va) und aktiviertem Faktor 8 (VIIIa).
Protein S:	Vitamin K-abhängiges Protein Ko-faktor von Protein C, beschleunigt die Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa.

Wie häufig ist Thrombophilie aufgrund hereditärem Gerinnungshemmermangel?

Verglichen mit anderen Thromboseerkrankungen wie der Faktor-V-Leiden-Mutation ist die Verminderung von Protein C, Protein S oder Antithrombin eher selten. Ca. 5 bis 6 % aller Thrombosepatienten weisen einen solchen Mangel an Gerinnungshemmstoffen auf.

Welcher Erbgang liegt bei hereditärem Mangel an Gerinnungshemmern vor?

Der genetisch bedingte Mangel an körpereigenen Gerinnungshemmern ist zumeist auf Nonsense- oder Missense-Mutationen – seltener auf Deletionen – in den entsprechenden Genen zurückzuführen. Der Erbgang ist autosomal dominant. Für Verwandte 1. Grades (Kinder, Eltern, Geschwister) besteht somit eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit, ebenfalls Merkmalsträger zu sein.

Beim hereditären Mangel an Gerinnungshemmstoffen ist jeweils zwischen einem Typ-I-Mangel und einem Typ-II-Mangel zu unterscheiden. Ersterer beruht auf einer verminderten Produktion von Antithrombin, Protein C oder Protein S um ca. 50 %. Bei Patienten mit einem Typ-II-Mangel, ist die jeweilige Menge an Gerinnungshemmstoff zwar normal, aber die Aktivität ist durch Konfigurationsänderungen im Hemmstoffmolekül reduziert.

Es finden sich nur heterozygote Patienten, bei denen eine Aktivitätsminderung von ca. 50 % bei einem Antikoagulator vorliegt. Der völlige Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S ist nicht mit dem Leben vereinbar. Homozygote Individuen versterben daher in der Regel innerhalb der ersten Lebensstadien an schweren Thrombosen und Gerinnungsstörungen (so genannte Purpura fulminans).

Eine Familienuntersuchung ist vielfach sinnvoll – insbesondere eine Untersuchung der weiblichen Famili-

enmitglieder vor geplanter Hormoneinnahme bzw. Schwangerschaft bzw. von evtl. an Thrombosen erkrankter Familienmitglieder zur Einleitung einer adäquaten Therapie.

Eine Untersuchung von Kindern ist in der Regel problemlos ab dem sechsten Lebensmonat möglich.

Was ist bei der Diagnosestellung zu berücksichtigen?

Die Blutabnahme kann beim Hausarzt oder Facharzt erfolgen. Zur Bestimmung der Aktivität von Protein C, Protein S und Antithrombin wird das Blut dann in ein Speziallabor eingeschickt. Insgesamt sind bei der Diagnostik der Gerinnungshemmer allerdings einige Punkte zu beachten:

- Wegen der relativ kurzen Halbwertszeit der Antikoagulatoren sollte ein langer Probentransportweg vermieden werden. Daher kann es sinnvoll sein, die Patientin direkt in einem spezialisierten Labor oder bei einem spezialisiertem Facharzt (sog. Hämostaseologe = Gerinnungsspezialist) vorzustellen zu lassen.
- Die Untersuchung der Antikoagulatoren Protein C und Protein S ist unter Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar) nicht möglich, da die beiden Antikoagulatoren Vitamin-K-abhängig sind und unter der laufenden Therapie immer ein erniedrigter Aktivitätsspiegel nachweisbar ist. Fehldiagnosen sind leider häufig.
- Die Aktivität von Protein S wird durch die Einnahme estrogenhaltiger Präparate, in der Schwangerschaft und bis drei Monate nach der Entbindung zum Teil deutlich erniedrigt. Fehldiagnosen – z. B. bei einer Thrombose in der Schwangerschaft – kommen nicht selten vor. Daher sollte eine Kontrolle des Protein S zu einem Zeitpunkt außerhalb des jeweiligen Hormoneinflusses vorgenommen werden. Optimal wäre also eine Bestimmung in einem Abstand von etwa 2 Monaten nach VKA-Einnahme oder Östrogeneinfluss.
- Fragliche pathologische Befunde sind auf jeden Fall zu überprüfen.

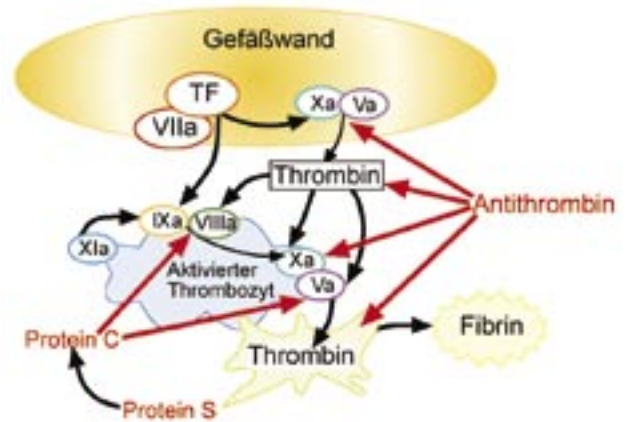


Abb.: Funktionsweise von Pro- und Antikoagulatoren: Rote Pfeile bedeuten eine Hemmung und schwarze Pfeile eine Aktivierung der Blutgerinnung.

Wie kann die Patientin selbst zur Thromboseprophylaxe beitragen?

Es gibt leider kein Ernährungsregime, mit dem sich die Gerinnung positiv beeinflussen ließe. Bei Übergewicht sollte allerdings mittels vollwertiger, vitaminreicher Ernährung eine Gewichtsreduktion angestrebt werden. Regelmäßige Bewegung und sportliche Aktivitäten sind als Thromboseschutz sehr zu empfehlen. Sind bereits Thrombosen aufgetreten, ist es zur Vermeidung einer wiederholten Thromboembolie zwingend erforderlich, sich sorgfältig an die vorgeschriebene Medikation zu halten. Das Tragen von Stützstrümpfen (Kompressionstherapie) ist unbedingt zu empfehlen, da hiermit das Risiko einer häufigen, unangenehmen Spätkomplikation, des sog. postthrombotischen Syndroms (Schwellungen, Hautveränderungen, „offene Beine“), minimiert werden kann. Auch abendliches Hochlegen der Beine ist sinnvoll. Hitze der Beine, insbesondere durch dauerhafte Sonneneinstrahlung, sollte vermieden werden. Saunabesuche werden dagegen, wegen des Wechsels Kälte/Wärme, von einigen Patienten als angenehm empfunden. ◀

Dr. med. Hannelore Rott, Fachärztin für Transfusionsmedizin, Gemeinschaftspraxis Prof. Trobisch/Dr. Rott, Königstr. 53, 47051 Duisburg, www.trobisch.de; E-Mail: rott@trobisch.de

Schamgefühl bei Patientinnen mit Migrationshintergrund beachten



Die Arzthelferin als „Eisbrecher“, ein Tuch zum Abdecken beim Ultraschall und beim Embryotransfer – diese praktischen Tipps (nicht nur) für reproduktionsmedizinisch tätige Gynäkologen hatte Dr. Aysen Bilgicyildirim vom Kinderwunschzentrum Darmstadt für den Umgang mit ausländischen – speziell muslimischen – Patientinnen parat.

„Wenn möglich, sollte man diesen Frauen eine Behandlung durch eine Frau anbieten, denn das Entblößen vor einem – christlichen – Mann ist für diese Patientinnen definitiv schwierig“, verdeutlichte die Frauenärztin die Probleme dieser Migrantinnen aus dem anderen Kulturkreis.

Die Referentin betonte beim 5. Sero September Symposium in Darmstadt in diesem Zusammenhang auch die beson-

dere Situation der ungewollt kinderlosen Frauen in ihrer eigenen Gesellschaft: „Diese Frauen sind durch ihr Problem – die ungewollte Kinderlosigkeit – absolut isoliert. Sie sind in der Familie, bei Freunden und Verwandten, im gesamten Privatbereich allein gelassen. Sie sind extrem dankbar für jemanden, dem sie ihr Herz ausschütten über ihre Situation und ihre Gefühle reden können und der zu ihnen hält.“

Die Vorstellung von Kollegen, wonach ausländische Paare „zielorientierter“ sind, nicht diskutieren, sondern nur ein Baby wollen, greife auf Dauer wohl zu kurz: In der Türkei beispielsweise bestehen derzeit 90 IVF-Zentren, jährlich kommen 30 neue dazu. Patienten, die sich hierzulande nicht gut aufgehoben fühlen, nehmen das Angebot im Heimatland nicht selten im Urlaub wahr – zumal im türkischen Fernsehen mindestens einmal die Woche eine Sendung zur Therapie der Kinderlosigkeit gesendet wird. *Le ◀*

Deutschland Keimstätte für EU-weite Koordination

Deutsche Reproduktionsmediziner haben ein EU-weites Projekt in Gang gesetzt: Eine spezielle Task Force „sichtet“ die Möglichkeiten zum Schutz der Fruchtbarkeit von Männern und Frauen mit schweren Erkrankungen, deren Behandlung die Fertilität bedroht.

Die „Spezialtruppe“ ist angesiedelt bei der European Society für Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Ihre Hauptaufgabe sieht die neue Task Force in der Evaluation und Optimierung der bereits etablierten, aber auch der experimentellen Verfahren. Um alle Aspekte berücksichtigen zu können, sind 20 Spezialisten aus unterschiedlichen Gebieten der Reproduktionsmedizin involviert – Mediziner, Biologen, Embryologen, aber auch Psychologen, Ethiker und Juristen.

Die Koordination hat Professor Michael von Wolff (Heidelberg) inne, der maßgeblich an der Gründung des Netz-

werk FertiProtekt beteiligt war. Professor Heribert Kentenich (Berlin) ist als EHRE-Repräsentant im Komitee vertreten. Weitere Mitglieder sind Professor Claus Andersen (Kopenhagen), Professor Bruno Salle (Lyon), Dr. Andrea Borini (Bologna) und Dr. Zeev Blumenfeld aus Israel. *Le ◀*

IQ von Zwillingen bleibt leicht vermindert

Ein neues Argument für die Senkung der Mehrlingsrate im Rahmen der assistierten Reproduktion hat Dr. Andreas Tandler-Schneider vom Fertility Center Berlin vorgestellt: Selbst in ein und derselben Familie erreichen Zwillinge nicht den gleichen Intelligenzquotienten (IQ) wie Einlinge.

Schottische Wissenschaftler haben Familien mit Einlingen und Zwillingen

verfolgt, die zwischen 1950 und 1956 in Aberdeen geboren wurden. Sowohl im Alter von sieben als auch noch mit neun Jahren wiesen die Zwillinge einen um rund sechs Punkte niedrigeren IQ als ihre Einlings-Geschwister auf, berichtete der Gynäkologe bei einer Veranstaltung in Darmstadt. *Le ◀*



Erstes biotechnologisches Kombinationspräparat in der Reproduktionsmedizin

Im Rahmen des 5. Sero September Symposiums wurde das Kombinationspräparat Pergoveris vorgestellt. Es handelt sich um das erste biotechnologische Medikament, das rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon (r-hFSH) und luteinisierendes Hormon (r-hLH) kombiniert. Es wird zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen mit ausgeprägtem LH- und FSH-Mangel eingesetzt und ermöglicht die Verabreichung beider Wirkstoffe mittels einer einzigen Injektion.

In der Kinderwunschbehandlung bei Frauen mit ausgeprägtem FSH- und LH-Mangel ist die exogene Gabe beider Hormone notwendig. Bislang wurden die Patientinnen mit urinärem humanem Menopausen-Gonadotropin (u-hMG) behandelt. Pergoveris vereint erstmals die beiden Substanzen in einem rekombinanten Medikament mit einem konstanten Reinheitsgrad. Darüber hinaus weist das rekombinante Präparat eine höhere Sicherheit und Konsistenz auf und ist exakter zu dosieren. Das Medikament kann subkutan selbst injiziert werden und ist somit komfortabler in der Anwendung. Es ist als Einzelpackung und im 10-er Pack erhältlich und beinhaltet je 150 I.E. r-hFSH und 75 I.E. r-hLH.

Quelle: MerckSero *◀*

Zukunft der ovariellen Stimulation Aromatasehemmer als Alternative zu Clomifen

Weltweit wird bei der ovariellen Stimulation zur Insemination oder Superovulation am häufigsten Clomifencitrat eingesetzt – in erster Linie aufgrund der geringen Kosten. Die Ovulationsraten liegen mit 60 bis 90 % akzeptabel hoch, die Schwangerschaftsraten mit 10-40% dagegen enttäuschend niedrig. Seit einiger Zeit werden Aromatasehemmer als Alternative geprüft. Kliniker in Kanada haben eine Bewertung vorgenommen (Kafy S, Tulandi T., 2007):

Die niedrigen Schwangerschaftsraten unter Clomifen werden auf die antiestrogenen Effekte der langwirkenden Substanz am Endometrium und auf den Zervixmucus zurückgeführt. Mit Gonadotropinen sind im Vergleich höhere Erfolgsraten zu erzielen – sie sind allerdings mit höheren Kosten und einem höheren Mehrlingsrisiko verknüpft.

Aromatasehemmer haben den Vorteil einer kurzen Halbwertszeit, sind relativ preisgünstig und oral applizierbar. Das Wirkprinzip: Durch die gehemmte Estradiol-Produktion resultiert eine verstärkte Ausschüttung von FSH und damit eine Stimulation der Ovarien zur verstärkten Rekrutierung von Follikeln. Im Vergleich mit Clomifen wird das Endometrium hö-

her aufgebaut und es kommt zu einer tendenziell höheren Schwangerschaftsrate, berichten die Autoren.

Die meisten Daten sind zu Letrozol publiziert: Die optimale Dosis zur Stimulation liegt bei 5 mg/die über fünf Tage. Die Substanz kann auch mit Gonadotropinen kombiniert werden, was im Vergleich mit der reinen Gonadotropintherapie Kosten einspart und vergleichbare Schwangerschaftsraten bewirkt. Nach ersten Berichten über eine deutlich erhöhte Malformationsrate wurde in einer vergleichenden Untersuchung von 911 Neugeborenen jedoch ein etwas geringeres Risiko als unter Clomifen berichtet (1,2 versus 3 % Major-Malformationen).

Beim zweiten Aromatasehemmer – Anastrozol – sind in diesem Zusammen-

vorliegen, umfassen die Untersuchungen bei Aromatasehemmern nur einige hundert geborene Kinder. Um Malformationen im Prozentbereich oder aber Fehlbildungen spezieller Organ(system)e zu erfassen, sind weitaus größere Zahlen einzufordern – mindestens 1 000 Kinder.

Ähnliches gilt auch für die Beurteilung von unerwünschten Wirkungen. Nur weil Aromatasehemmer in der Tumorthherapie eingesetzt werden, besteht natürlich keine Sicherheit, dass sie langfristig nicht doch unerwünschte Wirkungen, etwa auf das Endometrium, haben könnten. Immerhin ist ja auch Tamoxifen eine Substanz, die in der Therapie des Mammakarzinoms fest etabliert ist. Bekanntlich dauerte es geraume Zeit bis man feststellte, dass dieser selektive Estrogen-Rezeptor-Modulator keine durchgängig antiestrogene Wirkung zeigt, sondern bei kontinuierlicher Einnahme die Häufigkeit von Endometriumkarzinomen erhöht.

Auch andere Frage sind offen: So be-

hang keine erhöhten Risiken beschrieben. Allerdings scheint hier die Dosisfindung noch nicht komplettiert und die Schwangerschaftsraten lagen bei den bescheidenen Fallzahlen etwas niedriger als unter Letrozol.

Für Tamoxifen, das speziell bei Krebs-Patientinnen – auch bei der Stimulation für eine Kryokonservierung imprägnierter Eizellen – eingesetzt wird, zitieren die Autoren eine Metaanalyse. Danach scheidet der selektive Estrogen-Rezeptor-Modulator im Vergleich mit Clomifen sowohl bei der Ovulations- als auch Schwangerschaftsrate nicht signifikant besser ab.

FAZIT: Aufgrund dieser Daten kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Aromatasehemmer die bisherige Clomifen-Stimulation ersetzen können. Die Substanzen werden als vergleichbar effektiv wie Gonadotropine eingestuft und erlauben in Kombination eine Einsparung bei den teureren Gonadotropinen. Aufgrund der Datenlage wird Letrozol favorisiert.

Le ◀

Souzan Kafy, Togas Tulandi. 2007. New advances in ovulation induction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:248-252.

Kommentar

Zukunft der ovariellen Stimulation

Das Konzept, eine ovarielle Stimulation mit kurzwirksamen Aromatasehemmern anstelle des langwirkenden Clomifens durchzuführen, ist attraktiv und nachvollziehbar. Die bisherigen Erfahrungen sind durchaus ermutigend – sowohl im Hinblick auf erzielbare Schwangerschaftsraten als auch die Kosten. Dies kann jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass Studien mit ausreichend hohen Fallzahlen bislang noch fehlen. Es liegen auch keine wirklichen größeren randomisierten prospektiven und kontrollierten Doppelblindstudien vor.

Offensichtlich scheint es so zu sein, dass die Erfahrungen insbesondere mit dem Aromatasehemmer Letrozol keine erhöhte Fehlbildungsrate der geborenen Kinder aufzeigen. Doch hier ist Vorsicht geboten. Während bei Clomifen sehr exakte Daten zu über 36 000 geborenen Kindern

steht beim zweiten Aromatasehemmer – Anastrozol –, der zur ovariellen Stimulation angewandt werden soll, noch keine Klarheit über die optimale Dosierung. Dem entsprechend unterschiedlich sind auch die Erfahrungen. Hier ist also noch viel (Erfahrungs-) Arbeit zu leisten.

Dennoch: Das Konzept der ovariellen Stimulation mit Aromataseinhibitoren ist und bleibt attraktiv und sollte auf alle Fälle im wissenschaftlichen Bereich intensiv weiter verfolgt werden. Dabei ist auch darauf hinzuweisen, dass Aromataseinhibitoren vielleicht sogar noch andere interessante Indikationsbereiche haben könnten, wie etwa die Endometriose. Insgesamt handelt es sich damit auch für die Reproduktionsmedizin um eine hoch interessante Substanzgruppe.

Prof. Dr. med. Wolfgang Würfel, Kinderwunsch Centrum München-Pasing ◀



Prof. Dr. med.
Wolfgang
Würfel
(München)

Führt die Freisetzung von Zelladhäsionsmolekülen zur Entwicklung eines OHSS?

Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) ist eine iatrogene Komplikation der assistierten Befruchtung, die durch eine massive extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung gekennzeichnet ist. Obwohl es sich mit 0,1-4% eigentlich um ein seltenes Ereignis handelt, nimmt die Zahl der Fälle durch die Verbreitung der Gonadotropin-Behandlungen ständig zu. Die Pathophysiologie des OHSS ist nur teilweise verstanden. Daher gibt es bis heute keine kausale Therapie. Im In-vitro-Modell haben spanische Autoren jetzt untersucht, ob ein Zelladhäsionsmolekül, vaskuläres endotheliales (VE)-Cadherin, an der Auslösung der systemischen Akute-Phase-Reaktion des OHSS beteiligt sein könnte (Villasante A, et al., 2007):

In einem In-vitro-Modell wurden menschliche Endothelzellen aus der Nabelschnurvene (HUVEC) mit Estradiol, humanem Choriongonadotropin (hCG) und vaskulärem endotheliales Wachstumsfaktor (VEGF) sowie mit Kombinationen dieser Substanzen in verschiedenen Dosierungen kultiviert. Als Zielgröße diente die Konzentration des ins Blut freigesetzten VE-Cadherins zu verschiedenen Zeitpunkten der Kultur. Zudem wurde die Gefäßpermeabilität über einen Fluoreszenztest ermittelt und die Ausrichtung der Aktinfilamente geprüft.

Erhöhte Kapillarpermeabilität bei hCG-induzierter Erhöhung des VE-Cadherinspiegels

Die Kultur von HUVEC mit hohen, bis nahezu toxischen Dosen an Estradiol bewirkten keine signifikant veränderten VE-Cadherinspiegel. Die Kultur mit hCG und VEGF dagegen steigerte die Freisetzung dieses Adhäsionsmoleküls nach einem Zeitraum von zwölf Stunden messbar. Dieser Anstieg war durch Zusatz von VEGF-Antikörpern zu verhindern.

Sowohl bei Kultur mit hCG als auch mit VEGF wurden mittels eines Permeabilitäts-Assays Veränderungen der Aktin-Filamente festgestellt, was auf eine gesteigerte Kapillarpermeabilität hindeutet. Zudem induzierte VEGF bei gleicher Konzentration wie in den anderen Experimenten eine vermehrte parazelluläre Permeabilität im einschichtigen HUVEC-Verband.

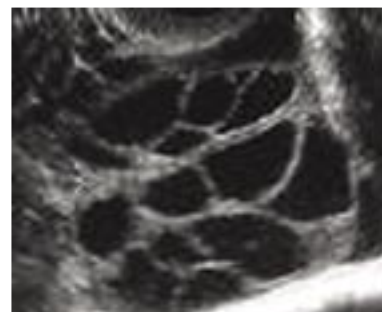
FAZIT: Freigesetzte Adhäsionsmoleküle wie das vaskuläre endotheliale (VE)-Cadherin könnten an der Entstehung und Progression der erhöhten Kapillarpermeabilität bei OHSS beteiligt sein.

→ Im In-vitro-Modell bewirkt ein hoher Estrogenspiegel alleine keine erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren und ist somit für die Entstehung eines OHSS offensichtlich ohne Bedeutung. Dieses Ergebnis deckt sich mit der klinischen Beobachtung, wonach stimulierte Patientinnen auch bei einem hohen Estradiolspiegel kaum jemals ein OHSS entwickeln, wenn die hCG-Gabe zur Ovulationsinduktion unterbleibt.

Erst nach Gabe von hCG kommt es zu einem plötzlichen deutlichen Anstieg des VEGF im Serum. Dieser Wachstumsfaktor gilt als wesentlicher Vermittler einer erhöhten Kapillarpermeabilität, dem Ausgangspunkt eines OHSS.

Kultivierte HUVEC setzen nach Zugabe von hCG zum Kulturmedium in erheblich vermehrtem Umfang VE-Cadherin frei. Dieser Befund könnte insofern klinisch relevant sein, als bei stimulierten Kinderwunsch-Patientinnen mit beginnendem OHSS vierfach höhere Spiegel von VE-Cadherin gemessen wurden.

VE-Cadherin ist das essenzielle Zelladhäsionsmolekül der Zonulae adherentes, die durch Ausbildung von Zell-Zell-Kontakten an der Aufrechterhaltung der Barriere zwischen den Blutgefäßen und dem umliegenden Gewebe beteiligt sind. Seine Freisetzung lässt auf eine Disintegration des Zellhaftapparates schließen. Das wird durch die Beobachtung



Ovar bei OHSS

einer unregelmäßigen Ausrichtung der Aktinfilamente im Zytoplasma bestätigt. Durch Strukturveränderungen des Zytoskeletts kommt es zu Verformungen der Endothelzellen mit Ausbildung von Lücken zwischen benachbarten Zellen und der Folge erhöhter parazellulärer Permeabilität.

Zelladhäsionsmoleküle wie VE-Cadherin sind bekanntermaßen Entzündungsmediatoren. Sie sind an der Adhäsion, Extravasation, Rekrutierung und Aktivierung von Leukozyten und Endothelzellen an Orten der Entzündung beteiligt. OHSS könnte demnach eine aus einer Reihe von Funktionsstörungen sein, bei denen Zelladhäsionsmoleküle eine übermäßige Rekrutierung und transendotheliale Migration von Leukozyten induzieren und damit Gewebeschäden und eine Hyperpermeabilität der Kapillaren verursachen.

Gegenwärtige und frühere Befunde stehen mit der Auffassung im Einklang, dass Zelladhäsionsmoleküle eine Rolle bei der Follikulogenese, der Ovulation, der Corpus-luteum-Bildung und der Luteolyse zukommt. Es hat den Anschein, dass das OHSS eine Folge dieser ins Pathologische gesteigerten Prozesse ist.

Auch wenn die Ergebnisse an HUVEC gewonnen wurden, die nicht in die Pathogenese des OHSS involviert sind, sehen die Autoren dennoch ihre hauptsächliche Hypothese bestätigt, wonach das Endothel des gesamten Körpers in der Pathogenese des OHSS eine Rolle spielen sollte.

Le ◀

Villasante A, Pacheco A, Ruiz A. et al. 2007. Vascular endothelial cadherin regulates vascular permeability: implications for ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92:314-321.

Auswahl des richtigen Aromatasehemmers

Ausgewogenes Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit entscheidend

Ein hormonempfindlicher Brustkrebs wird durch das körpereigene Geschlechtshormon Estradiol zum Wachstum angetrieben und kann deshalb gezielt und wirksam durch Absenken des Estradiolspiegels auf ein Minimum behandelt werden. Heute sind Aromatasehemmer ein therapeutischer Standard in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms. So empfehlen die nationalen und internationalen Leitlinien, bei einer vorsorglichen Antihormontherapie von Anfang an einen Aromatasehemmer einzusetzen. Auch Patientinnen, die noch eine Behandlung mit Tamoxifen begonnen haben, sollten auf einen Aromatasehemmer umgestellt werden (Switch). In mehreren Studien wurde gezeigt, dass bei Frauen, die nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen-Behandlung auf einen Aromatasehemmer wechseln, Rezidive unter Aromatasehemmern seltener auftreten und sie eine deutlich größere Chance auf ein längeres Leben haben.

Aromatasehemmer sind dem Antiöstrogen Tamoxifen überlegen

Die Auswertungen der ATAC (Anastrozol, Tamoxifen Alone or in Combination)-Studie haben gezeigt, dass sich mit Anastrozol die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen gegen-

über Tamoxifen um 14 % verlängerte. Die Rezidivrate unter Anastrozol konnte um 26 % gesenkt werden (Abb. 1). Da das Rückfallrisiko gerade in den ersten Jahren nach der Operation am größten ist, sprechen sich Experten nachdrücklich dafür aus, von Anfang an (Upfront) einen Aromatasehemmer einzusetzen.

Gute Verträglichkeit des Aromatasehemmers Anastrozol

Bei der Verordnung eines Aromatasehemmers sollte darauf geachtet werden, die potentiellen Belastungen einer langjährigen endokrinen Therapie für die Patientin so gering wie möglich zu halten. Hierbei spielt ein ausgewogenes Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments eine große Rolle.

Anastrozol schützt nicht nur effektiv vor Rezidiven sondern ist auch gut verträglich. Schwere therapiebedingte Nebenwirkungen wie Thrombosen und Endometriumkarzinome traten unter Anastrozol signifikant seltener auf als unter Tamoxifen (4,7 % vs. 9 %). Die kardiovaskuläre Verträglichkeit war bei beiden Substanzen vergleichbar. Auch das Auftreten von Hitzewallungen war unter Anastrozol seltener. Lediglich Knochen- und Gelenksbeschwerden traten häufiger unter Ana-

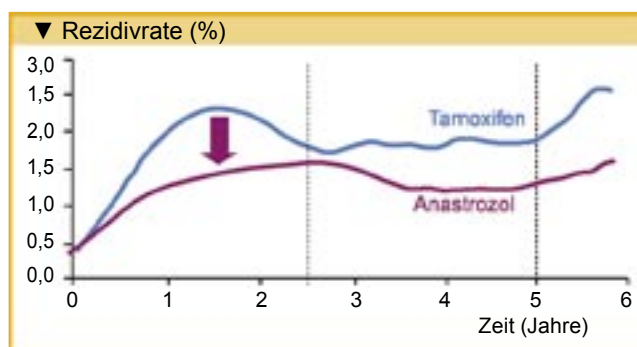


Abb. 1: Die Rezidivrate während der ersten 1-3 Jahre sank unter dem Aromatasehemmer Anastrozol um 26 % (nach Howell A. ATAC Trialists' Group, Lancet 2005;

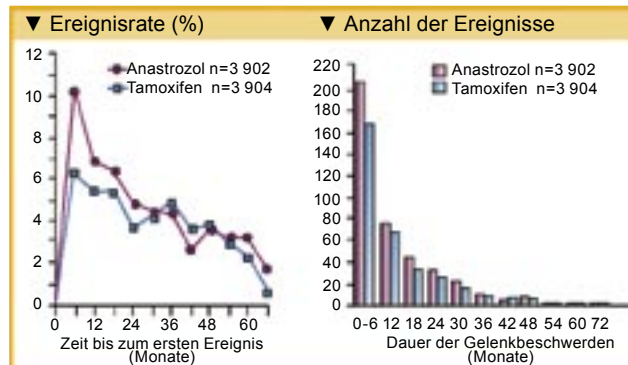


Abb. 2: Gelenksbeschwerden unter Aromatase-therapie treten überwiegend zu Beginn der Therapie auf und gehen mit der Zeit zurück (nach Buzdar UM. ASCO 2006).

strozol-Therapie auf. Eine zusätzliche Analyse der ATAC-Studie zeigt, dass Frauen mit einer normalen Knochendichte zu Beginn der Anastrozol-Therapie nach fünfjähriger Behandlung keine Osteoporose entwickelten. Insgesamt wurde die Therapie mit dem Aromatasehemmer seltener als mit Tamoxifen abgebrochen.

Noch in diesem Jahr werden weitere Ergebnisse aus der ATAC-Studie zur Langzeitverträglichkeit der Substanzen erwartet, berichtete Dr. Stefan Paepke (München).

Fazit für die gynäkologische Praxis

Nach den bisher vorliegenden Fünf-Jahres-Ergebnissen ist das Risiko für therapiebedingte unerwünschte Wirkungen von Anastrozol 22 % geringer als von Tamoxifen. Die Patientinnen haben seltener Hitzewallungen und Vaginalblutungen. Das sind Nebenwirkungen, die in der langjährigen adjuvanten Therapie als belastend empfunden werden, erläuterte Paepke. Unbedingt sollten die Patientinnen darüber informiert werden, dass Gelenkschmerzen und auch Knochenfrakturen unter der Aromatase-Therapie etwas häufiger als unter Tamoxifen auftreten können. Gelenksbeschwerden treten überwiegend zu Beginn der Behandlung auf, gehen aber mit der Zeit zurück (Abb. 2).

mk ◀

Quelle: Pressekonferenz „Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms: Gibt es den besseren Aromatasehemmer?“ am 7. September 2007 in Berlin. Veranstalter: Astra Zeneca GmbH.

Erstes Epoetin alfa-Biosimilar in Deutschland

Das erste Epoetin alfa-Biosimilar zur intravenösen Behandlung der renalen Anämie und zur Therapie der Chemotherapie-assoziierten Anämie bei Tumorpatienten wurde am 1. Oktober von HEXAL eingeführt.

Der Wirkstoff Epoetin alfa wird mit biotechnologischen Methoden hergestellt und hat eine ähnliche biologische Wirkung wie das körpereigene, insbesondere in den Nieren gebildete Blutbildungshormon Erythropoetin: Es regt die Bildung roter Blutkörperchen an. Das Epoetin alfa-Molekül besteht aus 165 Aminosäuren. An vier Aminosäuren hängt eine Zuckerkette, so dass es sich um ein Glykoprotein handelt.

Epoetin alfa HEXAL® ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze erhältlich und wird für folgende Anwendungsgebiete verfügbar sein:

- die intravenöse Behandlung der Anämie bei chronischem Nierenversagen bei Kindern und Erwachsenen unter Hämodialysebehandlung und

bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung,

- die intravenöse Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind,
- die subkutane Behandlung der Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion besteht und
- die Reduktion des Fremdblutbedarfs bei Erwachsenen ohne Eisenmangel, die vor einem großen orthopädischen Eingriff stehen und ein hohes Risiko von Transfusionskomplikationen haben.

Einsatz von Epoetin alfa in der Onkologie

Anämie tritt bei Tumorpatienten insbesondere unter einer Chemotherapie häufig auf und gehört zu den Tu-

mor-assoziierten Erkrankungen, die heutzutage fester Bestandteil der Supportivtherapie bei Krebserkrankungen sind. Die Anwendung von Epoetin-Präparaten bei Chemotherapie-induzierter Anämie ist eine sehr effektive Therapieoption, mit der insbesondere auch der Bedarf an Bluttransfusionen reduziert werden kann, und sich damit transfusionsbedingte Risiken vermeiden lassen. Wo bisher wirtschaftliche Gründe einer breiteren Anwendung dieser Präparate im Wege standen, wird es durch die Verfügbarkeit kostengünstiger Biosimilars künftig erleichtert, eine näher an den Patienteninteressen orientierte Therapie zu vertreten.

Hinsichtlich der Anwendung von Epoetin in der Onkologie ist zwischen der tumorbedingten und der therapiebedingten Anämie zu differenzieren. Hierbei ist eine individuelle und exakte Indikationsstellung wichtig. Die Therapie mit Epoetin wird bei Chemotherapie-induzierter Anämie bei eindeutigen Symptomen und einem Hb-Wert ≤ 11 g/dl erwogen. *Red. ◀*

Quelle: Pressegespräch „Einführung des Biosimilars Epoetin alfa Hexal: Jetzt beginnt die Zukunft“ am 21. September 2007 in München. Veranstalter: Hexal AG.

Hintergrund

Biopharmazeutika/Biosimilars

Biopharmazeutika

In den 80er Jahren wurden erstmals biotechnologisch hergestellte Proteine (sog. rekombinante Proteine) auf den Markt gebracht. Rekombinant hergestellte Proteine sind Eiweiße, die mit Hilfe von gentechnisch veränderten Mikroorganismen hergestellt werden. Allgemein werden diese als Biopharmazeutika bezeichnet.

Heute sind Biopharmazeutika, wie zum Beispiel rekombinantes Insulin, Interferone oder Epoetine aus der Praxis nicht mehr wegzudenken. In vielen Therapiefeldern gibt es auch keine therapeutischen Alternativen

zu den Biopharmazeutika. Der Anteil von Biopharmazeutika an der Arzneimittelvielfalt liegt zur Zeit bei ca. 10 %, Tendenz steigend.

Im Gegensatz zu den klassischen chemischen Wirkstoffen sind biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe komplexe, hochmolekulare Moleküle, große Proteine mit einem Molekulargewicht zwischen 5 000 und 145 000 Dalton, in einigen Fällen sogar bis zu 500 000 Dalton. Zum Vergleich: Aspirin hat ein Molekulargewicht von 180 Dalton. Der Herstellungsprozess eines Biopharmazeutikums gestaltet sich aufwändig. Zum Teil monatelang werden gentechnisch modifizierte Bakteri-

en, Hefen oder Säugetierzellen kultiviert, die dann in Bioreaktoren das entsprechende Protein produzieren. Die biologische Wirkung hängt von zahlreichen Faktoren ab: Wachstumsbedingungen der Wirtszellen, Lösungszusätze, Fermentierungsprozesse, Temperatur und andere physikalische Bedingungen.

Die auf diese Weise hergestellten Proteine bilden wiederum hochkomplexe dreidimensionale Strukturen. In welchem Ausmaß sich die Proteine letztendlich an Rezeptoren im menschlichen Körper binden bzw. mit anderen Proteinen interagieren, hängt von der präzisen Ausbildung dieser sogenannten Tertiärstrukturen ab. Da sich die therapeutische Wirkung eines Biopharmazeutikums in vitro nur begrenzt beurteilen lässt, sind auch

umfangreiche präklinische und klinische Studien erforderlich.

Biosimilars

Der Begriff „Biosimilar“ (Similar Biological Medicinal Product) steht für Folgepräparate (meist) patentierter biotechnologischer Arzneimittel. Biosimilars nennen sich die komplexen Folgepräparate von Biopharma-

zeutika. Da der Herstellungsprozess von Biopharmazeutika nicht öffentlich zugänglich ist, stellt die Produktion von Biosimilars eine große Herausforderung an Prozesse wie Herstellung, Reinigung, Formulierung und Lagerung dar.

Der hochkomplizierte Vorgang von der Entwicklung bis zur Marktreife hat den Biosimilars auch den Beinamen „difficult-to-make-products“

eingebraucht. Die wissenschaftliche Prüfung von Biosimilars für die Zulassung stellt Herstellerfirmen, beteiligte Forschungsinstitute und anfangs auch die Zulassungsbehörden vor neue Herausforderungen. Die Untersuchungen die für einen chemischen Wirkstoff gelten, können nur sehr begrenzt auch für diese großen Moleküle verwendet werden.

Quelle: Hexal AG

Zweiter Impfstoff gegen HPV bietet anhaltenden Schutz gegen das Zervixkarzinom

Der zweite Impfstoff gegen humane Papillomaviren unter dem Namen Cervarix® ist seit Ende September 2007 in Deutschland erhältlich.

„Die Impfung gegen die eigentliche Ursache der Krebserkrankung nährt die Hoffnung, dass die Inzidenz des Zervixkarzinoms zukünftig weltweit sinken wird“, sagte Prof. Lutz Gissmann vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

Wirksamkeit und Verträglichkeit des Impfstoffs gegen präkanzeröse Läsionen

Die Daten der PATRICIA-Studie (PAPilloma TRIAl to prevent Cervical Cancer In young Adults) zeigen, dass der Impfstoff hoch wirksam und gut verträglich ist. In der Zwischenauswertung wurden Daten von über 18 000 jungen Frauen aus vier Kontinenten zwischen 15 und 25 Jahren analysiert.

Um die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen präkanzeröse Läsionen (CIN2+) zu ermitteln, wurden die histologischen Präparate der CIN2+-Läsionen auf das Vorhandensein der beiden onkogenen HPV-Typen untersucht. Bei der Analyse aller CIN2+-Fälle – unabhängig davon, ob in den vorangegangenen Abstrichen eine HPV 16/18-Infektion vorlag – war Cervarix® zu 90,4 % gegen HPV 16/18-assoziierte CIN2+-Läsionen wirksam. Sta-

tistische Signifikanz konnte bislang für die kombinierte Analyse sowie für HPV 16 gezeigt werden.

Anschließend untersuchten die Wissenschaftler mittels molekularhistologischer Analyse, welcher onkogene HPV-Typ für die bestehende Läsion verantwortlich war. Ein Zusammenhang zwischen Läsion und HP-Virustyp wurde dann als gegeben angesehen, wenn ein und derselbe Virustyp sowohl in der CIN2+-Läsion als auch in vorhergehenden PAP-Abstrichen gefunden wurde. Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigte eine 100-prozentige Wirksamkeit von Cervarix® gegen HPV 16/18-bedingte, präkanzeröse Läsionen. Auch Langzeitstudien bestätigen die Wirksamkeit von Cervarix®: In einer Follow-up-Untersuchung der initialen Phase 2 Studie waren die Probandinnen über bisher 5,5 Jahre nach der ersten Dosis 100-prozentig vor persistierenden Infektionen und präkanzerösen Läsionen geschützt, die durch HPV 16/18 verursacht werden.

„Der mit dem Adjuvans AS04 (Aluminiumhydroxid mit Monophosphoryllipid A) formulierte Impfstoff erzielt eine sehr gute Immunantwort bei nahezu allen geimpften Mädchen und Frauen“, erklärt PD Dr. Andreas Kaufmann, Leiter des Labors für Gynäkologische Tumorimmunologie an Berliner Charité.

In klinischen Studien mit über 30 000 Patientinnen hat sich der

Impfstoff als gut verträglich erwiesen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen wie Schmerzen, Rötungen und Schwellungen an der Einstichstelle, die aber innerhalb weniger Tage verschwanden.

Quelle: GlaxoSmithKline

NEU von Jenapharm: Minisiston® 20 fem – erstes Generikum zu Leios® und Miranova®

Das orale Kontrazeptivum Minisiston® 20 fem wurde jetzt von Jenapharm eingeführt. Die Kombination von 20 µg Ethinylestradiol mit 100 µg Levonorgestrel entspricht der Zusammensetzung der Präparate Leios® (Wyeth) und Miranova® (Bayer Vital).

Minisiston® 20 fem bietet den Anwenderinnen einen Preisvorteil von bis zu 15 Prozent.

Mit dieser Einführung richtet sich Jenapharm als Spezialist für Frauengesundheit verstärkt auf „Frauen in jeder Lebensphase“ aus. Angefangen von der Verhütung, über die Zeit der aktiven Familienplanung bis in die Wechseljahre und darüber hinaus werden alle Frauen in Sachen Liebe, Leben und Gesundheit begleitet.

Quelle: Jenapharm

Neue Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion

Die Integrase ist neben der Reversen Transkriptase und der HIV-Protease eines der drei Schlüsselenzyme im HIV-Replikationszyklus. Das Enzym ist bei der Integration des Virusgenoms in den Zellkern involviert und für die Vermehrung von HIV essentiell. Die Integrasehemmer sind die wohl mit den meisten Hoffnungen besetzte neue Substanzgruppe in der HIV-Therapie.

Virale Integrase ist ein wichtiger Angriffspunkt für die anti-retrovirale Therapie

Die Zwischenauswertung einer noch laufenden Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie mit dem experimentellen Integrasehemmer Raltegravir bestätigt, dass die virale Integrase ein wichtiger Angriffspunkt für die antiretrovirale Therapie ist. Aufgrund seiner guten Wirksamkeit und Verträglichkeit hat der neue Wirkstoff das Potenzial eine wichtige Komponente in der HIV-Therapie stark vortherapierter Patienten mit multiresistenten Viren und eingeschränkten Therapieoptionen zu werden.

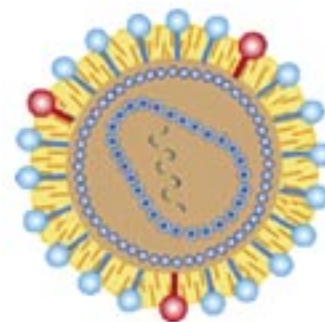
Der neue Integrasehemmer bremst die Vermehrung resistenter HI-Viren

Eine Placebo-kontrollierte randomisierte Phase-II-Studie zur Dosisfindung, die beim 3. Deutsch-Österreichischen Aids-Kongress in Frankfurt vorgestellt wurde, zeigt, dass der neue Enzymhemmer für Patienten mit nur noch eingeschränkten Therapieoptionen wirksam und verträglich ist [1]. In diese Studie wurden 179 vorbehandelte HIV-Patienten mit begrenzten Therapieoptionen eingeschlossen, deren Viruslast mehr als 5 000 Kopien/ml betrug und bei denen die HI-Viren gegen mindestens ein HIV-Medikament resistent waren. Die Patienten erhielten zweimal täglich 200-600 mg Raltegravir oder Placebo jeweils in Kombinati-

on mit einer optimierten Basistherapie (optimized background therapy, OBT). Nach acht Wochen hatten etwa 60 % der Patienten in der Raltegravir-Gruppe gegenüber 8 % im Placebo-Arm eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml – für derart intensiv vortherapierte Patienten ein außergewöhnliches Ergebnis, berichtete Frau Dr. Bach-Yen Nguyen von den Merck Research Laboratories.

Bestätigt wurde es durch BENCHMARK-1 und -2, zwei große Phase III-Studien, in denen 699 Patienten mit Dreiklassen-Resistenz entweder 2 x 400 mg Raltegravir täglich oder Placebo mit einer optimierten Therapie erhielten. Nach 16 Wochen hatten 79 % im Raltegravir-Arm (versus 43 % im Placebo-Arm) eine Viruslast unter 400 Kopien/ml erreicht. Die Verträglichkeit war in diesen Studien sehr gut und mit der im Placebo-Arm vergleichbar.

Zur Zeit wird Raltegravir auch bei therapie-naiven HIV-Patienten geprüft. In einer Phase-II-Studie wird die Wirksamkeit mit Efavirenz, einem Standardpräparat der Erstlinientherapie verglichen. Beide Substanzen werden mit der Basis-



HI-Virus

therapie Tenofovir plus Emtricitabin kombiniert. Der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml stieg in den Raltegravir-Armen schneller als unter Efavirenz und war nach 24 Wochen in allen Armen mindestens genauso hoch. Die Verträglichkeit von Raltegravir (voraussichtlicher Handelsname Isentress) war auch hier sehr gut.

Malgorzata Klafke

[1] Grinsztejn B, et al. 2007. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 379:1261-69.

Quelle: Symposium „Fortschritte im Management von HIV: Inhibition der HIV-Integrase am 28. Juni 2007 in Frankfurt/M., Veranstalter: MSD Sharp & Dohme

HPV-Impfstoff setzt neue Maßstäbe in der Krebsprävention

Anlässlich des Deutschen Apothekertages in Düsseldorf wurde der Impfstoff Gardasil® mit dem PZ Innovationspreis 2007 ausgezeichnet. Der Impfstoff schützt gegen die vier wichtigsten Typen humaner Papillomaviren (6, 11, 16 und 18), die zusammen die große Mehrheit der durch diese Viren assoziierten Genitalerkrankungen verursachen, einschließlich drei Viertel aller Zervixkarzinome. Studiendaten zufolge verhinderte Gardasil® bis zu 100 % präkanzerogene Läsionen des Gebärmutterhalses, der Vulva und Genitalwarzen.

Mit dem Ziel, die Entwicklung innovativer Arzneimittel zu würdigen und zu fördern, vergibt die Pharmazeutische Zeitung seit 1995 den PZ Innovationspreis. Für den Impfstoff Gardasil®, der in Deutschland seit Oktober 2006 auf dem Markt ist, entschied sich die Jury, weil damit erstmals eine Prävention gegen einen Krebs möglich ist, an dem in Europa täglich vierzig Frauen sterben.

Red. ◀

Quelle: Pressekonferenz zur Verleihung des 13. Innovationspreises, am 29. September 2007 in Düsseldorf.

Mikrobiologische Diagnostik ohne eigenes Fachlabor**Ort:** Schriesheim (b. Heidelberg)**Dauer:** 2 Tage**Termine:** 19.–21.10.07 • 09.–11.11.07 • 07.–09.12.07**Personenzahl:** Intensivgruppen à ca. 8 Personen**Themen:**

- Ablauf der mikrobiologischen Labordiagnostik
- Bedeutung von einer ordnungsgemäßen Probenabnahme und Versand
- Wie arbeitet ein Fachlabor?
- Interpretation von Befunden aus Fachlaboren
- Möglichkeiten einer kleinen Diagnostik bei Ärzten ohne eigenes Fachlabor
- Möglichkeiten, die Labordiagnostik einzuführen
- Sicherstellung von qualitativ hochwertigen Ergebnissen
- Hilfe bei der Therapieauswahl: Antibiotikagruppen, -wirkungsweisen, -einsatzmöglichkeiten
- Bedeutung von multiresistenten Keimen wie z.B. MRSA und ESBL

Auskunft und Anmeldung:

DIAG.WISS – Dr. G. Beyaert, Postfach 1148, 69191 Schriesheim,
Tel: (06203) 62925, Fax: (06203) 63111,
E-Mail: guido.beyaert@t-online.de • Internet: www.diagwiss.de

Fortbildungsveranstaltung Gynäkologie/Urologie

4. Budjadinger Küstenseminar 2007

16.–18. November 2007

Center Parc Butjadinger Küste, Tossens

Wissenschaftliche Leitung:

Dr. med. Christoph Reiche • PD Dr. med. Friedhelm Wawroschek

Programm

Vorträge: Sexualität bei Mann und Frau • Rund um die Blase • Medikamentöse Tumorthherapie in der Urologie • Mammakarzinom Update (DMP-Zertifizierung wird beantragt) • Endometriumkarzinom • Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe

Seminare: Fehlbildungsdiagnostik • Reproduktionsmedizin • Neue Formen in der vertragsärztlichen Versorgung

Refresherkurse: Andrologie • Zytologie für Urologen (Mikroskop mitbringen)

• Impfen

FBA-Kurse: Sonotrainer-Module Fetal A, B • Mamma

FMF-Kurs: NT-Messung

Auskunft und Anmeldung: Tel.: (04451) 920-2258, Fax (04451) 920-2594 oder unter www.krankenhaus-varel.de

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:

Prof. Dr. med. A. Heufelder
Dr. med. J. Kociszewski
Prof. Dr. med. Heinz Kölbl
Prof. Dr. med. H.v. Mathiessen
Prof. Dr. med. A.O. Mueck
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

