

Gyn Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Gynäkologen



Bauchgefühl für Zervixkarzinom

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa betreffen den Darm, erhöhen aber auch das Risiko für zervikale Neoplasien

Clin Gastroenterol Hepatol

31



Wann entbinden?

Ultraschall-basierte Empfehlungen für Placenta praevia, accreta & Co.

Am J Obstet Gynecol

19

Senologie

Neues Gen-Profilung

Molekulare Muster markieren Metastasierung

Breast Cancer Res Treat

30



PRAXIS-TIPP

Hormontherapie bei Hypertonie: Erhöhtes Blutungsrisiko?

Menopause

27

CAVE

Bromocriptin

BJOG

23

**ferro sanol®
duodenal**

www.ferro-sanol.de



Kadcyla®

Trastuzumab Emtansin

bei HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs

- Erste Wahl in der 2nd line^{1,2}
- Hochsignifikanter Überlebensvorteil von 5,8 Monaten³



Höchster Empfehlungsgrad durch AGO und ASCO^{1,2}

www.kadcyla.de



Kadcyla®
Trastuzumab Emtansin

1. <http://www.ago-online.de>. 2. Giordano SH et al. J Clin Oncol 2014; 32: 2078–2099. 3. Verma S et al. N Engl J Med 2012; 367: 1783–1791.

Wichtige Information zur Anwendung von Kadcyla® bei Frauen im gebärfähigen Alter:

- **Kontrazeption bei Männern und Frauen:** Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von Trastuzumab Emtansin eine effiziente Kontrazeption durchführen. Auch männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner sollten ebenfalls eine effiziente Kontrazeption durchführen.
- **Schwangerschaft:** Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Schwangeren vor. Trastuzumab, ein Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, kann bei Verabreichung an eine schwangere Frau zur Schädigung oder zum Tod des Fötus führen. Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, über Fälle von Oligohydramnie berichtet, von denen manche mit einer tödlich verlaufenden pulmonalen Hypoplasie des Fötus einhergingen. Tierexperimentelle Studien mit Maytansin, einem chemisch eng verwandten Wirkstoff aus derselben Substanzklasse der Maytansine wie DM1, lassen vermuten, dass DM1, die mikrotubulhemmende zytotoxische Komponente in Trastuzumab Emtansin, wahrscheinlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist. Die Anwendung von Trastuzumab Emtansin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Frauen sollten, bereits bevor sie schwanger werden, darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus besteht. Frauen, die schwanger werden, müssen sich umgehend an ihren Arzt wenden. Wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.
- **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab Emtansin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin abgestellt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen.
- **Fertilität:** Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt.
- **Melden Sie umgehend an die lokale Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen (Tel.: 07624 14 2869, E-Mail: grenzach.drug_safety@roche.com), wenn Kadcyla während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Anwendung schwanger wird.**
- **Während einer Schwangerschaft mit einer Exposition gegenüber Kadcyla und im ersten Lebensjahr des Säuglings wird Roche zusätzliche Informationen anfordern. Dies wird dazu beitragen, die Sicherheit von Kadcyla besser zu verstehen und ermöglicht, dem Gesundheitsbehörden, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die entsprechende Information zur Verfügung zu stellen.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden.

Kadcyla® 100 mg/160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin. **Zusammensetzung:** 100-mg/160-mg-Durchstechflasche enth. nach Zubereitung 5 ml/8 ml Trastuzumab Emtansin 20 mg/ml. **Sonstige Bestandteile:** Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sucrose, Polysorbat 20. **Anwendungsgebiet:** Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab Emtansin oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Harnwegsinfektion, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytopenie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Hypokaliämie, Insomnie, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie, Gedächtnisstörungen, trockenes Auge, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertonie, Blutungen (einschl. Epistaxis u. Zahnfleischbluten), Husten, Dyspnoe, Pneumonitis (ILD), Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Hepatotoxizität, Leberversagen, noduläre regenerative Hyperplasie, Pfortaderhochdruck, Ausschlag, Pruritus, Alopezie, Nagelstörungen, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost, peripheres Ödem, Extravasation an der Injektionsstelle, erhöhte Transaminasen, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, infusionsbedingte Reaktionen. **Dosierung:** 3,6 mg/kg Körpergewicht verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration Ltd., 6 Falcon Way, Welwyn Garden City, AL7 1TW, UK. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich: Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2014

Ärztliche Ethik – hilfreich im Alltag?

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Sie haben Ihr Regelleistungsvolumen überschritten? Sie sind bei der Empfehlung von Impfungen zurückhaltend, obwohl Ihnen das Konzept des Herdenschutzes nicht fremd ist? Sie sind sich nicht sicher, ob Sie eine neue, aber teure Therapie verordnen sollen?



Derartigen Dilemmata liegt ein Konflikt der ärztlichen Tätigkeit zugrunde, auf den Mediziner in der Ausbildung kaum vorbereitet werden: Bis zu welchem Maß ist der Arzt seinem einzelnen Patienten, anderen Menschen oder der Gesellschaft im allgemeinen verpflichtet? Eine Frage der ärztlichen Ethik, bei der vielleicht das (weitgehend unbekannte) „Handbuch der ärztlichen Ethik“ des Weltärztebundes weiterhelfen kann, aus dem ich im Folgenden zitiere.

Unbenommen soll die „Gesundheit des Patienten das vornehmste Anliegen sein“. Aber „mehr als je zuvor ist die Medizin heute auch eine gesellschaftliche Tätigkeit“. Und das kann Ärzte vor einen „Loyalitätskonflikt“ stellen: Obwohl dem Patienten „uneingeschränkte Loyalität“ zu schulden ist, wird auch „allgemein akzeptiert, dass Ärzte unter außergewöhnlichen Bedingungen die Interessen anderer über die des einzelnen Patienten stellen müssen.“

Dabei gibt es mehrere mögliche Wege zur Gerechtigkeit: libertär (Mittelverteilung nach Marktprinzipien und somit der Fähigkeit und Bereitschaft zu zahlen), utilitär (maximaler Nutzen der Mittel für alle), egalitär (Bedürftigkeit steht im Vordergrund) oder restaurativ (die Mittel sollen bisher Benachteiligten zugute kommen). Während der libertäre Ansatz bei uns heute „im Allgemeinen abgelehnt wird“, sind sich Medizinethiker bei den verbleibenden drei nicht sicher, welcher überlegen ist. Die Entscheidung für den „richtigen Weg“ hängt also „von den eigenen Moralvorstellungen“ sowie dem „gesundheitspolitischen Umfeld“ ab. Wenn das in der Praxis nur so einfach wäre ...

Ihr

Dr. med. Christian Bruer
Chefredakteur
bruer@gfi-online.de



Sie lesen Qualität

Damit das auch so bleibt,
befragen wir Sie in
Kooperation mit ifak
in den nächsten Wochen.

Ihr Urteil ist uns wichtig.
Bitte nehmen Sie teil!





Zwillinge wachsen in der Schwangerschaft langsamer als Einlinge. Daher gibt es für sie nun auch eigene Sonographie-basierte Referenzwerte

Seite 21

Shivkumar S et al.: An ultrasound-based fetal weight reference for twins. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 224.e1-9



Im Rahmen des SABCS 2015 präsentierten Experten Sicherheitsdaten zu β -Blockern und ACE-Hemmern bei Trastuzumab-behandeltem Brustkrebs

Seite 29

San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); Dezember 2015, San Antonio

DIE DRITTE SEITE

- Hämostaseologie: Wenn „das Blut in den Adern gefriert“ **6**
- Ungewollte Schwangerschaft: Durchkreuzen Kinder wirklich die Lebensplanung? **6**
- Stammzell-Kliniken: Wie im Wilden Westen **6**

KONTRAZEPTION

- Gestagene: Wie verändert sich das Endometrium? **7**
- IUD-Insertion auch bei jungen Mädchen kein Problem **7**
- Mehr ektope Schwangerschaften mit Kupfer-T **8**
- DHEA-Co-Administration verbessert Testosteronspiegel **8**
- Sichere Kontrazeption nach Frühgeburt **8**
- Verhütung in der Stillzeit: Wie sicher ist der PVR? **9**
- Pilleneinnahme kurz vor oder nach der Konzeption **9**
- IUD-Insertion: Schmerzen trotz Schmerzmittel **9**

ENDOKRINOLOGIE

- Probiotika bei Gestationsdiabetes **10**
- Schwanger: Was tun bei Morbus Cushing? **10**
- Assistierte Reproduktion: Vorsicht vor Hypothyreose! **10**

FERTILITÄT

- Unerfüllter Kinderwunsch: Risiko für Depression bei Männern **11**
- Männliche Fertilität: Spermaqualität und Beruf **11**
- Günstig zum Kind: Erstes Biosimilar zu Follitropin alfa **11**

SEXUALMEDIZIN

- Weibliche Sexualfunktion: Lust ist auch Kopfsache **12**

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE:

- | | |
|--------------------------------|--|
| A Anwendungsbeobachtung | M Metaanalyse |
| C Fall-Kontroll-Studie | R Randomisiert-kontrollierte Studie |
| F Fallbericht | S Sonstige Studienarten |
| K Kohortenstudie | Ü Übersicht |

- Roter koreanischer Ginseng: Verbesserte Sexualfunktion? **12**
- Postkoitale Dysphorie: Nicht selten, aber selten beachtet **12**
- Spinale meningeale Zysten: Ursache für genitale Irritation **13**
- Sexualfunktion im mittleren Alter: Mehr Gewicht, weniger Sex **13**

INFEKTIONEN

- **CME:** Die Ausrottung gelang noch nicht weltweit – Tetanus von Mutter und Neugeborenem **14**
- Auf der Suche nach Bakterien: Ist der Uterus eigentlich steril? **15**
- Infektiöse Infertilität: Was macht Chlamydien so gefährlich? **15**

GRAVIDITÄT

- Intrauterine Antiepileptika-Exposition: Schlechterer Apgar-Score der Kinder **16**
- RLS bei jungen Frauen: Auftreten in der Schwangerschaft **16**
- **CME:** MODY in Schwangerschaft oft fehldiagnostiziert – Diabetestyp beeinflusst fetale Prognose **18**
- Plazentationsstörungen: Entbindungstermin individuell festlegen **19**
- Zwillingsschwangerschaften: Mehr Frühgeburten bei PCOS **19**
- Präeklampsie: Homocystein-Anstieg zeigt hohes Risiko an **20**
- Chorioamnionitis: Nicht immer Erreger nachweisbar **20**
- Schlafapnoe bei Schwangeren: Der Fötus leidet mit **20**

PRÄNATALDIAGNOSTIK

- **CME:** Fetales Wachstum – Neue Referenzwerte für Zwillingsschwangerschaften **21**

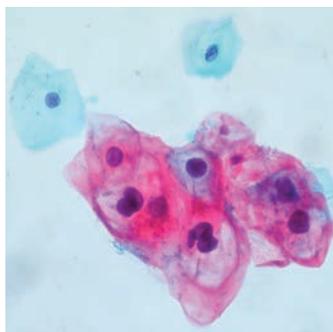
GEBURTSHILFE

- Schwangerschaft verlängern: Progesteron nach akuter Tokolyse **22**
- Biometrie: Hautfarbe bestimmt fetales Wachstum **22**
- Extreme Frühchen: Psychische Gesundheit im Alter von 30 **22**

WOCHENBETT

- Gewebeschäden nach der Geburt: Mit MRT überwachen? **23**
- CAVE:** Laktationshemmung – hohes KV-Risiko mit Bromocriptin **23**
- Hepatitis B: Schlechte postpartale Versorgung **23**

Titelbild: Syda Productions - fotolia.com, absolutimages - fotolia.com, Sergey Nivens - fotolia.com; Foto auf dieser Seite: Veronika Galkina - fotolia.com



In einem Leitlinien-Update wurde die Zervixkarzinomvorsorge auf einen neuen Stand gebracht

Seite 31

von Karsa L et al.: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening ... Papillomavirus Research 2015; 1: 22-31

BLASENENTZÜNDUNG? ICH WEISS NATÜRLICH WAS HILFT.



GENITALTRAKT

- Chronische Endometritis: Veränderte Uterus-Kontraktilität **24**
- Möglicher Biomarker: MicroRNA als Endometriose-Anzeiger **24**
- Hysterektomie: Erhöhtes Risiko für Thromboembolie **24**

MENOPAUSE

- Hitzewallungen und Nachtschweiß: Vorboten für KHK? **26**
- Dyspareunie: DHEA gegen Scheidentrockenheit **26**
- Östrogenmangel: Training gleicht Knochendichteverlust aus **26**
- Klimakterium lässt Muskelkraft schrumpfen **27**
- HRT: Mehr Blutungen bei Hochdruckpatientinnen **27**

SENOLOGIE / ONKOLOGIE

- Mammakarzinom: Multiple Gentests – was ist sinnvoll? **28**
- Sofortrekonstruktion der Brust: Gefahr durch verzögerte Chemo? **28**
- Mamma-CA: Frakturgefahr auch bei jungen Patientinnen **28**
- **KONGRESS:** 38th San Antonio Breast Cancer Symposium, Dezember 2015 **29**
- **CME:** Mammakarzinom – Molekulare Muster markieren Metastasierung **30**
- Peritoneale Metastasen bei Mamma-CA **31**
- Zervixkarzinom: Neue europäische Empfehlungen, Teil I **31**
- Verknüpfte Risiken: IBD und zervikale Neoplasien **31**
- Brustkrebsrisiko: Jeder vierte Fall ließe sich vermeiden **32**
- Staging bei Zervix-CA: Keine Sorge um Therapieverzögerung **32**

PSYCHIATRIE

- Problematischer Alkoholkonsum: Trinkanlässe erfassen **33**
- Insulinresistenz/Alzheimer: Diabetes macht Frauen sprachlos **33**

- IM FOKUS **7**
- FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **16**
- STENO **27**
- MED-INFO **34**
- IMPRESSUM **33**
- **CME** Zertifizierte Fortbildung: Fragebogen **35**

Die pflanzliche Lösung bei akuter Blasenentzündung und Reizblase

• 3-fach wirksam:

- 1 Entzündungshemmend
- 2 Krampflösend
- 3 Durchspülend

• Sehr gut verträglich

Ihre Empfehlung auf dem grünen Rezept



Solidago Steiner® Tabletten (Ap). Wirkstoff: Goldrutenkraut-Trockenextrakt. Zus.: 1 Tbl. enth.: Trockenextrakt aus Echtem Goldrutenkraut (5-7:1) 300 mg, Auszugsmittel: Ethanol 60 % (V/V), Hilfsst.: Magnesiumstearat, Crospovidon, gefälltes Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid. Anw.: Für Kdr. ab 12 J. und Erwachs.: Zur Durchspülung bei entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege, Harnsteinen und Nierengriß; zur Prophylaxe bei Harnsteinen und Nierengriß. Gegenanz.: Bek. Überempfindlichkeit geg. d. Wirkstoff (Goldrutenkraut/Echtes Goldrutenkraut) od. ei. d. sonst. Bestand. Keine Durchspülungstherapie bei Ödemen infolge von Herz- oder Niereninsuffizienz. Schwangerschaft/Stillzeit: Keine ausreichenden Untersuchungen vorhanden. Nebenwirk.: Sehr selten: Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Allergie (Pruritus, Exanthem). Stand Juni 2013. Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Str. 8 -10, 13435 Berlin



Horrorfilm und Hämostaseologie

Wenn „das Blut in den Adern gefriert“

Beim Sehen besonders spannender Filme kann einem „der Atem stocken“, „das Herz in die Hose rutschen“ oder auch „das Blut in den Adern gefrieren“. Ob Horrorfilme wirklich Auswirkungen auf die Blutgerinnung haben?

An der Leiden-Universität in den Niederlanden wurde der Hauptkonferenzsaal kurzerhand in ein provisorisches Kino umfunktioniert. 24 gesunde Freiwillige unterzogen sich hier einem Experiment, um nachzuweisen ob die Redensart „das Blut gefriert in den Adern“ tatsächlich ein medizinisches Korrelat hat. Die Probanden sahen entweder zuerst einen Horrorfilm und eine Woche später einen langweiligen Bildungstreifen, oder die Filme in umgekehrter Reihenfolge. Jeweils vor und nach dem Kinoerlebnis wurde ihnen Blut abgenommen.

Es zeigte sich, dass das Schauen des spannenden Filmes den Faktor VIII im Blut signifikant mehr ansteigen ließ als der langweilige Streifen



Thrombose durch Angst?

(mittlerer Unterschied 11,1 U/dl). Der Wert stieg bei 57% in ersterer Gruppe versus 14% in letzterer. Alle anderen gemessenen Parameter zeigten allerdings keine signifikanten Gruppen-Unterschiede.

Der Faktor-VIII-Unterschied unter akuter Angst ist klinisch durchaus relevant: Pro Zunahme um 10 U/dl steigt die Gefahr venöser Thrombosen um 17%. Entwicklungsgeschichtlich ist der Effekt sinnvoll: Um der Blutungsgefahr bei Verletzungen auf der Flucht vor Bären entgegenzuwirken, fährt die Blutgerinnung schon mal hoch.

CB
 Nemeth B et al.: Bloodcurdling movies and measures of coagulation: fear factor crossover trial. *BMJ* 2015; 351: h6367
 Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160133

Ungewollte Schwangerschaft

Durchkreuzen Kinder wirklich Lebensplanung?

Häufig geben Frauen als Grund für den Wunsch nach Abtreibung persönliche Pläne an. Sie befürchten, diese mit einem (neuen) Kind nicht umsetzen zu können. Aber wie sieht es mit der „Zielerreichung“ nach einem Jahr wirklich aus?

In einer Studie aus den USA teilte man 757 schwangere Frauen mit Abtreibungswunsch in drei Gruppen ein: 1. Schwangere mit über dem für den Abort zulässigen Gestationsalter, denen der Eingriff verweigert wurde (No-Abort-Gruppe, in der die Kinder selbst aufgezogen wurden); 2. Frauen, die sich bis zu zwei Wochen vor der Abort-Deadline vorstellten und den Abbruch erhielten (Knapp-Abort-Gruppe); 3. Schwangere, bei denen die Abtreibung im ersten Trimenon durchgeführt wurde (Früh-Abort-Gruppe). Alle Frauen wurden nach dem Aufsuchen der Abort-Klinik zu ihren Lebensplänen und den Gründen für den Abtreibungswunsch befragt.

Am häufigsten nannten die Frauen Pläne für Ausbildung (21%) und Beruf (16%), gefolgt von Änderung der Lebens- oder Wohnsituation (10%), „Kind-bezogene“ Veränderungen (10%), Finanzielles (8%), Beziehung (5%) oder emotio-

nale Gründe (5%). Die No-Abort-Gruppe nannte häufiger Kind-bezogene Ziele und seltener berufsbezogene oder Beziehungspläne.

Von den messbaren positiven Zielen wurden innerhalb eines Jahres 47,3% erreicht. Dabei gab es zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Am häufigsten wurden Kind-bezogene und finanzielle Pläne erreicht (89% bzw. 73%). Am seltensten waren Frauen beim Umsetzen der Ausbildungspläne und Beziehungsziele erfolgreich (31 bzw. 18%). Die Chance, einen positiven Plan umzusetzen, war bei Frauen, die rechtzeitig zur Abtreibung kamen oder bei verweigertem Abort ihr Kind nicht selbst aufzogen, signifikant größer als bei Frauen, die ein „ungewolltes“ Kind bekamen und aufzogen.

CB
 Upadhyay UD et al.: The effect of abortion on having and achieving aspirational one-year plans. *BMC Womens Health* 2015; 15: 102
 Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160037

Stammzell-Kliniken

Wie im Wilden Westen

Sicher, stammzellbasierte Therapien können sehr nützlich sein, wenn sie evidenzbasiert erfolgen. In den USA hat es in den letzten Jahren aber einen Wildwuchs an privaten Kliniken gegeben, die nicht zugelassene Stammzelltherapien für fragwürdige Indikationen anbieten.

Aus Sicht der beiden US-amerikanischen Autoren ist das Feld der Stammzelltherapie bei weitem noch nicht so fortgeschritten, wie die Öffentlichkeit denkt. Diese Verwirrung wird von zahlreichen Stammzellkliniken in den USA ausgenutzt, um mit Hilfe suchenden Patienten Umsätze zu generieren. Die Behandlungen sind nicht zugelassen, werden nicht von Kassen erstattet und werden auch nicht von klinischen Studien gestützt.

In den angeprangerten Kliniken werden multipotente Stammzellen durch das SVF-Verfahren gewonnen (Stromal Vascular Fraction): Das Aspirat einer Liposuktion wird zentrifugiert und so die Stammzellen von den Adipozyten und weiteren Bestandteilen abgetrennt (Adipose-Derived Stem Cells, ADSC). Das ist wesentlich einfacher, als hämatopoetische Stammzellen zu gewinnen, wie dies bei zugelassenen Behandlungen für z. B. hämatologische Malignome erfolgt. Die mittels SVF gewonnenen Zellen werden in alle möglichen Gewebe gespritzt oder i.v. infundiert, um eine Vielzahl von Erkrankungen vermeintlich zu behandeln – von Haarausfall über Herzinsuffizienz bis Morbus Parkinson und MS. Weder die Sicherheit noch Effektivität sind von der FDA oder Studien bestätigt.

So sehr Studiennachweise zur Wirksamkeit fehlen, so gut ist das Marketing der entsprechenden Kliniken. Auf Websites werden diese „experimentellen“ Behandlungen angepriesen (obwohl keinerlei FDA-genehmigte Studien erfolgen). Die Sprache der Websites ist bewusst ungenau und nutzt die Verwirrung und Verzweiflung der Patienten mit zum Teil schweren Erkrankungen aus.

CB
 Taylor-Weiner H, Zivin JG: Medicine's Wild West – unlicensed stem-cell clinics in the United States. *N Engl J Med* 2015; 373: 985-7
 Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151364

Neueste Studienergebnisse
 tagesaktuell per E-Mail
 Jetzt registrieren:
www.gyn-depesche.de/newsletter



SYNOPSIS

Gestagene

Wie verändert sich das Endometrium?

Hormonelle Kontrazeptiva bewirken morphologische Veränderungen des Endometriums, die sich vom normalen Menstruationszyklus unterscheiden. Sie hängen vor allem von Art, Dosierung und Administrationsweg des eingesetzten Gestagens ab.

Nach längerer Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums entsteht das typische „Pillen-Endometrium“ mit einer Atrophie der Drüsen und des Stromas und unterentwickelten Spiralarterien. Bei östrogenfreien Präparaten hängen die Veränderungen stark vom verwendeten Gestagen und dessen antiovarischer Wirkung ab. Meist entwickelt sich ein atrophes Muster mit wenigen, kaum geschlängelten Drüsen.

Beim Levonorgestrel-freisetzenden IUD findet man ebenfalls eine glanduläre Atrophie sowie ein dezidualisiertes Stroma mit Infiltration inflammatorischer Zellen. Die Bildung von Spiralarterien ist reduziert; es entstehen großlumige, dünnwandige Gefäße. Das Aus-

maß der Veränderungen ist abhängig von der räumlichen Nähe des IUD.

Die DMPA-Dreimonatsspritze führt anfänglich zu einer schwangerschaftsähnlichen glandulären Hyperplasie mit dezidualisiertem Stroma. Nach etwa sechs Monaten beginnt das Endometrium zu atrophieren. Die Gefäßdichte sinkt und es bilden sich dilatierte, dünnwandige oberflächliche Mikrogefäße. Darüber hinaus kommt es zu erhöhten Leukozytenzahlen, die in Studien mit unregelmäßigen Blutungen assoziiert waren.

CW

U Dinh A et al.: A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception* 2015; 91: 360-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151136

Geringe Komplikationsraten

IUD-Insertion auch bei jungen Mädchen kein Problem

Nach wie vor scheuen insbesondere in den USA viele Ärzte davor zurück, jungen Mädchen eine Spirale einzusetzen. Die Sorge vor Schwierigkeiten bei der Insertion ist jedoch unbegründet, wie eine US-amerikanische Kohortenstudie ergab.

In einem Familienplanungszentrum in Colorado wollten sich 1177 Mädchen und junge Frauen zwischen 13 und 24 Jahren ein Kupfer- oder Levonorgestrel-IUD einsetzen lassen. 59% davon waren Nulliparae, 15% jünger als 18 Jahre.

Bei 1132 Teilnehmerinnen gelang die Insertion beim ersten Versuch. In 21 Fällen waren dazu zusätzliche Maßnahmen erforderlich – etwa mechanische oder medikamentöse Zervixdilatation, Parazervikalblock, Ultraschallkontrolle oder ein zweiter Arzt. Signifikante Unterschiede bei den Erfolgsraten fanden sich weder zwischen Nulliparae und Parae (95,8% vs. 96,7%) noch zwischen Patientinnen unter und über 18 Jahren (95,5% vs. 96,3%). Auch der IUD-Typ zeigte keinen wesentlichen Einfluss: Beim Kupfer-T schlugen 5,6% der ersten Insertionsversuche fehl, beim LNG-IUD 3,3%. In sieben Fällen hatte das medizinische Personal über-

mäßige Schmerzen notiert, in fünf Fällen vasovagale Episoden. Von den 45 Frauen mit einem misslungenen ersten Versuch entschieden sich 21 für eine andere Kontrazeptionsmethode. 18 wagten einen zweiten Insertionsversuch. Nach einem halben Jahr betrug die Ausstoßungsrate 3%, unabhängig vom Alter, der Parität oder dem IUD-Typ. Bei 34 Teilnehmerinnen wurde das IUD aufgrund von Schmerzen, Blutungen oder auf eigenen Wunsch entfernt.

Aus Sicht der Autoren sind IUDs als First-line-Option auch für junge Mädchen geeignet. Fehlende Möglichkeiten zur Zervixdilatation oder Parazervikalblockade sollten dabei nicht als Hindernisgrund angesehen werden.

CW

K Teal SB et al.: Insertion characteristics of intrauterine devices in adolescents and young women: success, ancillary measures, and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 515.e1-5

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160034

Gute Vorsätze für 2016 – Teil 1:

Immer wieder aufstehen. Wer eine sitzende Tätigkeit alle halbe Stunde für fünf Minuten durch Stehen oder Umhergehen unterbricht, kann seine postprandiale Stoffwechsellantwort günstig beeinflussen. Bei 22 übergewichtigen oder adipösen postmenopausalen Frauen reduzierte sich so die inkrementelle Fläche unter der Kurve (iAUC) für postprandiale Blutglucose und Insulin signifikant gegenüber durchgehendem Sitzen über 7,5 Stunden, ein Effekt, der auch noch am nächsten Tag anhält. Stehen war dabei nur unwesentlich weniger effektiv als Herumgehen, ein Argument für Stehpulte oder höhenverstellbare Schreibtische in Büros.

S Henson J et al.: Breaking up prolonged sitting with standing or walking attenuates the postprandial metabolic response in postmenopausal women: A randomized acute study. *Diabetes Care* 2016; 39: 1130-8

Gute Vorsätze für 2016 – Teil 2:

Weniger Fernsehen. Ein hoher Fernsehkonsum im Alter von 18 bis 30 Jahren ist im weiteren Leben mit einer geringen kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert. Das zeigt eine prospektive Kohortenstudie mit 3247 jungen Erwachsenen, die 25 Jahre nach Studieneinschluss kognitiven Tests unterzogen wurden. Wer zu Studienbeginn zur höchsten Quartile des selbstberichteten Fernsehkonsums gehörte, hatte nach 25 Jahren eine höhere Wahrscheinlichkeit beeinträchtigter exekutiver Funktionen und einer relativ niedrigen kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die besten Werte erzielten diejenigen, die als junge Erwachsene wenig fernsahen und sich viel bewegten.

K Hoang TD et al.: Effect of early adult patterns of physical activity and television viewing on midlife cognitive function. *JAMA Psychiatry* 2015; Epub Dec 2

Gute Vorsätze für 2016 – Teil 3: Mehr

Obst und Gemüse. Nach einer kombinierten Auswertung von drei großen prospektiven Longitudinalstudien in den USA mit mehr als 180 000 Teilnehmern kann ein häufiger Konsum (vier und mehr Portionen pro Tag) von Obst im Vergleich zu einem geringeren das Risiko für eine Hypertonie verringern (gepoolte Hazard Ratio 0,92; 95% Konfidenzintervall 0,87-0,97), bei Gemüse war der Effekt nicht ganz eindeutig. Besonders günstig waren aber in der Einzelauswertung Broccoli, Karotten, Tofu bzw. Sojabohnen, Rosinen und Äpfel.

K Borgi L et al.: Fruit and vegetable consumption and the incidence of hypertension in three prospective cohort studies. *Hypertension* 2015; Epub Dec 7

PRAXIS-TIPP

Anwendungssicherheit

Mehr ektope Schwangerschaften mit Kupfer-T

Eine große internationale Studie bestätigte: Sowohl das Levonorgestrel- als auch das Kupfer-IUD überzeugen durch hohe Verhütungssicherheit. Allerdings kommt es mit der Kupferspirale häufiger zu Extrauterin graviditäten.

An der prospektiven Studie nahmen 58 324 Frauen zwischen 18 und 50 Jahren teil. Sie hatten zwischen 2006 und 2012 eine Spirale einsetzen lassen – in 70% der Fälle ein Levonorgestrel (LNG-)IUD. Während des einjährigen Follow-ups traten insgesamt 26 unerwünschte Schwangerschaften mit einer Hormonspirale und 92 mit einem Kupfer-T ein.

Somit erwiesen sich beide IUDs als hocheffektiv (Pearl-Index 0,06 bzw. 0,52). Unter Berücksichtigung von BMI, Alter und Parität war das Risiko für Kontrazeptionsversagen mit LNG-IUD weniger als ein Sechstel so groß wie

mit der Kupferspirale (aHR 0,16). Das Risiko einer ektope Schwangerschaft lag beim LNG-IUD etwa drei Viertel niedriger (aHR 0,26).

Beim LNG-IUD beruhten 13 Schwangerschaften auf einer unerkannten Expulsion und eine auf einer Dislokation. Beim Kupfer-IUD gab es drei Fälle einer uterinen Perforation, in 16 bzw. 26 Fällen war die Spirale ausgestoßen bzw. verrutscht.

CW

Heinemann K et al.: Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: ... Contraception 2015; 91: 280-3

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160045

Postpartale Beratung

Sichere Kontrazeption nach Frühgeburt

Ein kurzer Zeitabstand zwischen zwei Schwangerschaften steigert das Risiko für Frühgeburten und andere fetale und maternale Komplikationen. Trotzdem legen Frauen nach einer Frühgeburt wenig Wert auf effektive Verhütung, wie eine US-amerikanische Studie zeigt.

Eingeschlossen waren rund 32 000 Frauen aus neun US-amerikanischen Bundesstaaten, die in den letzten zwei bis neun Monaten entbunden hatten. In 8,7% der Fälle kam das Kind vor der 37. SSW zur Welt, in weniger als 1% vor der 28. SSW. 41% der extremen Frühgeburten verstarben.

Nach einer Frühgeburt gaben 39% der Frauen an, keine oder eine relativ unsichere Kontrazeptionsmethode (z. B. Kondom, Diaphragma) zu verwenden. In der Gruppe der Frauen mit einer extremen Frühgeburt verhüteten 31% überhaupt nicht – doppelt so viele wie in den anderen Gruppen. War das Kind verstorben, lag dieser Anteil sogar bei 42%. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich Frauen für ein Verhütungsmittel mit mindestens moderater Anwendungssicherheit (Pearl-Index <10) entschieden, war nach einer extremen Frühgeburt nur halb so hoch wie in den anderen Gruppen.

Als Grund für die mangelnde Verhütungsbeurteilung nannten die Frauen mit extremer Frühgeburt den Wunsch, wieder schwanger zu werden. Besonders ausgeprägt war dieser nach dem Verlust des Kindes. Nach Ansicht der Autoren sollten die betroffenen Frauen darüber informiert werden, dass sowohl die Frühgeburt als auch eine erneute Schwangerschaft in kurzem Abstand das Risiko einer weiteren Frühgeburt steigern. Optimaler Zeitpunkt für eine entsprechende Kontrazeptionsberatung sei die Klinikentlassung nach der Entbindung.

CW

Robbins CL et al.: Postpartum contraceptive use among women with a recent preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 508.e1-9

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160032

Kombinierte orale Kontrazeptiva

DHEA-Co-Administration verbessert Testosteronspiegel

Kombinierte orale Kontrazeptiva senken den weiblichen Testosteronspiegel – was für einen Teil ihrer Nebenwirkungen verantwortlich ist. Wie sich die zusätzliche Gabe eines Androgens auf die Hormonspiegel auswirkt, wurde in Belgien untersucht.

In einer Universitätsklinik im belgischen Liège erhielten 99 Frauen nach einer mindestens dreimonatigen Hormonpause zunächst über drei Zyklen ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (COC) mit 30 µg Ethinylestradiol und 3 mg Drospirenon. Danach nahmen sie zusätzlich weitere sechs Monate lang randomisiert entweder 50 mg/Tag DHEA (Dehydroepiandrosteron) oder Plazebo. Zu Studienbeginn und nach jeweils drei Monatszyklen wurden die Hormonspiegel bestimmt.

Zum Ende der COC-Einlaufphase war das Gesamttestosteron um 62%, das freie Testosteron um 86% und der freie Androgenindex um 91% gesunken. Auch die Androstendion-, DHEA-Sulfat- und Estradiol-Werte gingen signifikant zurück. Gleichzeitig stieg der Serumspiegel an sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) um 243%. Nach der sechsmonatigen DHEA-Gabe erreichte der Gehalt an Gesamttestosteron wie-

der annähernd den Ausgangswert, während er unter Plazebo nahezu unverändert niedrig blieb. Weniger ausgeprägt, aber dennoch gegenüber Plazebo signifikant, stiegen freies Testosteron, freier Androgenindex, DHEA-Sulfat und Androstendion an. Die SHBG-Werte gingen in beiden Gruppen bis zum Studienende kaum zurück. Der größte Teil des Testosterons blieb deshalb trotz Co-Administration des Prohormons DHEA gebunden: Das freie Testosteron wurde nur zu 47% wiederhergestellt. Offensichtlich war die Dosis von 50 mg DHEA zu niedrig, um den SHBG-steigernden Effekt einer Drospirenon-haltigen Pille auszugleichen und das biologisch aktive Testosteron zu normalisieren.

CW

Zimmerman Y et al.: Restoring testosterone levels by adding dehydroepiandrosterone to a drospirenone containing combined oral contraceptive: I. Endocrine effects. Contraception 2015; 91: 127-33

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151132

Gyn-Depesche

- ▶ kompetent
- ▶ kritisch
- ▶ auf den Punkt gebracht

Verhütung in der Stillzeit

Wie sicher ist der PVR?

Um auch in der Stillzeit eingesetzt werden zu können, dürfen Kontrazeptiva die Laktation nicht beeinträchtigen und das Kind nicht gefährden. Für diesen Zweck wurde der Progesteron-freisetzende Vaginalring (PVR) konzipiert. Aber ist er wirklich sicher?

Die Laktationsamenorrhoe (LAM) verhindert eine Schwangerschaft mit einer Zuverlässigkeit von 98%. Das gilt jedoch nur, solange die Menstruation noch nicht wieder eingesetzt hat und das Kind (fast) vollständig gestillt und weniger als sechs Monate alt ist. Danach können stillende Frauen mit dem PVR verhüten. Der Silikonring setzt im Schnitt über 90 Tage 10 mg Progesteron pro Tag frei und kann in der Stillzeit sechs Monate lang getragen werden (Voraussetzung ist eine mindestens vier mal tägliche Stillfrequenz). Die hormonelle Exposition des Kindes ist dabei vernachlässigbar gering.

Eine aktuelle Metaanalyse fasst die Sicherheitsdaten zum PVR zusammen. Eingeschlossen waren sieben prospektive Beobachtungsstudien mit gesunden, vollständig stillenden Frauen zwischen 18 und 38 Jahren mit gesunder Einlingsgeburt. Verglichen wurde der PVR mit kupferspiralen (Kupfer-IUD), subdermalen Implantaten

mit Levonorgestrel (LNG), LAM oder rein Progesteron-haltigen Pillen (POP).

Sowohl mit Kupfer-IUD als auch PVR kam es in drei Studien innerhalb von zwölf Monaten zu keiner Schwangerschaft. In den übrigen vier Studien wurde jeweils eine Frau mit PVR schwanger (vs. 0 mit Kupfer-IUD oder LNG-Implantat). Die Stilleistung unterschied sich zwischen den Nutzerinnen des PVR gegenüber nicht-hormonellen oder anderen rein auf Progesteron-basierenden Methoden nicht. Hinsichtlich Laktationsdauer, Zahl der Stillepisoden und Einführung von Beikost gab es ebenfalls keine Unterschiede. Auch die Gewichtszunahme des Kindes und die Knochengesundheit der Mutter fielen für alle untersuchten Methoden vergleichbar aus. **OH**

U Carr SL et al.: Safety of the progesterone-releasing vaginal ring (PVR) among lactating women: a systematic review. *Contraception* 2015; Epub Apr 11; doi: 10.1016/j.contraception.2015.04.001

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160144

Pilleneinnahme kurz vor oder nach Konzeption

Kein Risiko für Fehlbildungen

Wenn orale Kontrazeptiva kurz vor oder während der Schwangerschaft eingenommen werden, wird möglicherweise auch das Kind den Hormonen ausgesetzt. Das Risiko für Fehlbildungen scheint dadurch aber nicht erhöht zu sein.

Durch Anwendungsfehler kommt eine Schwangerschaft bei etwa 9% aller Nutzerinnen von oralen Kontrazeptiva im ersten Anwendungsjahr vor. Viel mehr Frauen setzen die Pille gezielt ab und werden innerhalb kürzester Zeit schwanger. Ob in diesen Fällen eine erhöhte Gefahr für Geburtsdefekte besteht, untersuchten dänische Forscher an Daten von etwa 880 000 Geburten. Fälle, bei welchen Fehlbildungen durch eine bekannte Ursache aufgetreten waren, wurden ausgeschlossen. Anhand von Verschreibungsdaten identifizierte man Mütter, die die Pille noch in den drei Monaten vor Konzeption (8%) sowie nach Beginn der Schwangerschaft eingenommen hatten (1%). Dabei wurde angenommen, dass die Verhütung stets bis zur letzten verschriebenen Packung erfolgte. Als Referenzgruppe dienten Geburten, bei welchen die Verhütung bereits mehr als drei Monate vor der

Konzeption abgesetzt wurde (69%).

2,5% der Kinder zeigten im ersten Lebensjahr eine schwere Fehlbildung. Die Häufigkeit von Fehlbildungen war unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Pilleneinnahme bei allen Schwangerschaften gleich (zwischen 24,8 und 25,1 pro 1000 Geburten). Das Ergebnis galt unabhängig von Alter, Raucherstatus während der Schwangerschaft oder Bildungsstand der Mütter. Bei den Einzelanalysen der verschiedenen Fehlbildungen war ebenfalls kein signifikant erhöhtes Risiko feststellbar. Folglich ist es unwahrscheinlich, dass orale Kontrazeptiva, selbst noch kurz vor oder nach der Konzeption eingenommen, das Risiko für Geburtsdefekte erhöhen. **OH**

K Charlton BM et al.: Maternal use of oral contraceptives and risk of birth defects in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2016; 352: h6712

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160176



„WENN SIE ETWAS BALLASTSTOFFREICHES WOLLEN, EMPFEHLE ICH, DIE KARTE ZU ESSEN.“

IUD-Insertion

Schmerzen trotz Schmerzmittel

Besonders bei Nulliparae ist die Insertion eines IUD häufig mit Schmerzen verbunden. Die prophylaktische Ibuprofen-Gabe ändert daran aber kaum etwas.

In vier Universitätskliniken in den USA ließen sich 202 Frauen nach einer Aspiration aufgrund eines induzierten oder spontanen Aborts eine Spirale einsetzen. Randomisiert erhielten sie 30 bis 45 Minuten vor der Insertion entweder 800 mg Ibuprofen oder ein Placebo. Nach der Platzierung des Spekulum und unmittelbar nach dem Einsetzen des Kupfer- oder Levonorgestrel-IUDs beurteilten die Patientinnen ihr Schmerzempfinden anhand einer visuellen Analogskala.

Der mediane Schmerzscores betrug in der Interventionsgruppe 38,0 mm (von 100 mm) und in der Kontrollgruppe 41,5 mm. Bei Nulliparae lag der Wert mit rund 60 mm etwa doppelt so hoch wie bei Frauen, die bereits ein Kind geboren hatten. Es ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit Ibuprofen und Placebo.

In der Vergangenheit wurden bereits zahlreiche Methoden der Schmerzreduktion bei der Insertion getestet. Jedoch haben sich auch andere NSAR, intrazervikales Lidocain, NO-Donatoren oder Misoprostol bisher nicht als effektiv erwiesen. Statt einer prophylaktischen Gabe könnten Schmerzen nach der Insertion aber mit einer Analgesie nach Bedarf gemildert werden. **CW**

R Bednarek PH et al.: Prophylactic ibuprofen does not improve pain with IUD insertion: a randomized trial. *Contraception* 2015; 91: 193-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151017

Probiotika bei Gestationsdiabetes

Kein Einfluss auf den Blutzucker, aber ...

Probiotika sind Mikroorganismen, die die Darmflora verändern und sich dadurch günstig auf den Stoffwechsel auswirken können. Können auch Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes davon profitieren?

Forscher untersuchten den Effekt einer probiotischen Supplementation auf die glykämische Kontrolle von knapp 150 Frauen mit Gestationsdiabetes bzw. eingeschränkter Glucosetoleranz. Die Teilnehmerinnen nahmen bis zur Entbindung täglich eine Kapsel mit 100 mg *Lactobacillus salivarius* bzw. Plazebo ein. Die Patientinnen sollten ein dreitägiges Ernährungstagebuch führen und erhielten bei Bedarf eine Metformin- oder Insulintherapie. Bei Baseline sowie am Ende der Studie nach vier bis sechs Wochen wurden Blutproben entnommen und analysiert.

In beiden Gruppen war der Nüchternblutzucker nach der Intervention etwa gleichermaßen gesunken (mit bzw. ohne Probiotikum von 88 bzw. 90 auf jeweils 83 mg/dl). Auch das Geburtsgewicht des Kindes sowie der Anteil an Patientinnen, die eine medikamentöse Therapie

benötigten, unterschied sich nicht signifikant. Selbst unter Ausschluss der medikamentös behandelten Frauen war kein Unterschied in der glykämischen Kontrolle zwischen den beiden Gruppen feststellbar. Allerdings verringerte sich bei den probiotisch supplementierten Frauen der für die Schwangerschaft typische Anstieg in Gesamt- und LDL-Cholesterin (+10,5 vs. +19,5 mg/dl und 3,1 vs. 12,1 mg/dl).

Das Probiotikum konnte zwar die Blutzuckerkontrolle nicht verbessern, doch die Senkung der Lipidwerte könnte für das Risiko von Typ-2-Diabetes und metabolischem Syndrom durchaus relevant sein. **OH**

█ Lindsay KL et al.: Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 496.e1-11

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160174

Assistierte Reproduktion

Vorsicht vor Hypothyreose!

Schon eine leichte Hypothyreose sollte bei Schwangeren rechtzeitig erkannt werden. Besonders aufpassen sollte man nach einer Behandlung mit exogenem Gonadotropin.

In einer Fertilitätsklinik in den USA untersuchte man, wieviele initial euthyroide Patientinnen in den ersten Wochen ihrer Schwangerschaft eine Hypothyreose entwickelten. Hierfür analysierte man Daten von 94 Patientinnen mit Infertilität oder wiederholten Fehlgeburten und initial TSH <2,5 mU/l sowie negativem Thyroidperoxidase-(TPO)-Antikörper-Status, denen man erfolgreich zur Schwangerschaft verhelfen konnte. 32% der Frauen wurden mit exogenem Gonadotropin und 23% mit Clomiphencitrat oder Letrozol behandelt; 44% erhielten keine endokrine Therapie. 16% bzw. 27% der Schwangerschaften wurden durch Embryotransfer bzw. intrauterine Insemination erreicht.

23 Frauen entwickelten eine Unterfunktion der Schilddrüse (TSH ≥2,5 mU/l). Im Schnitt stieg der TSH-Spiegel von der ersten Untersuchung bis zur ersten β-hCG-Bestimmung um 0,45 mU/l an. Eine Gonadotropin-Therapie führte tendenziell zu einem erhöhten Hypothyreoserisiko (RR 2,0; p=0,54). Ein höheres Risiko trugen auch Patientinnen, deren TSH-Werte schon zu Beginn im oberen Normalbereich lagen. Insgesamt nahm die Wahrscheinlichkeit einer Schilddrüsenunterfunktion pro TSH-Einheit um das Dreifache zu. **OH**

█ Hammond KR et al.: Gestational hypothyroidism: development of mild hypothyroidism in early pregnancy in previously euthyroid women. *Fertil Steril* 2015; 103(6): 1532-6

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160171

PRAXIS-TIPP

Schwanger trotz endokriner Erkrankung

Was tun bei Morbus Cushing?

In seltenen Fällen können heutzutage auch Frauen mit Morbus Cushing schwanger werden. Die Komplikationsrisiken sind hoch und das Management schwierig. Wie geht man am besten vor?

Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN) führen bei Morbus Cushing zu erhöhten Kortisol- und Androgenpegeln. Hyperkortisolismus liegt vorübergehend auch während einer normalen Schwangerschaft vor. Die Differenzialdiagnose ist daher oft schwierig. Muskelschwäche, größere violette Striae oder Osteoporose deuten auf Morbus Cushing (MC) hin. Bis zu einem dreifach über normal liegenden Urinspiegel an freiem Kortisol kann man auch bei Hormonuntersuchungen zwischen einer normalen Schwangerschaft und MC nicht eindeutig unterscheiden. Ein eindeutiges Zeichen für MC ist das Fehlen eines zirkadianen Rhythmus des Kortisolspiegels.

Schwierig gestaltet sich bei schwangeren MC-Patientinnen auch die Ursachenfindung. In rund 60% der Fälle geht die Erkrankung auf

adrenale Adenome zurück. Die erwartete ACTH-Suppression bleibt bei Schwangeren aber oft aus. Eine Hypophysen-bedingte Ätiologie kann dagegen sicher durch die gängigen Tests festgestellt werden.

Wie auch bei nicht schwangeren MC-Patientinnen ist ein operativer Eingriff die erste Therapieoption. Strahlentherapie und Mitotan sind in der Schwangerschaft dagegen kontraindiziert. Eine Adrenalectomie erwies sich in bisherigen Studien meist als erfolgreich, ebenso wie eine Behandlung mit Steroidgenese-Inhibitoren wie Metyrapon. Ketoconazol wurde wegen der möglichen Nebenwirkungen dagegen bisher nur selten angewandt. **OH**

█ Bronstein MD et al.: Management of pregnant patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(2): R85-91

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160173



„HEUTE SIND SIE FACHMANN FÜR HALSSCHMERZEN, MORGEN FÜR EINE PAPIERSCHNITTWUNDE“

PRAXIS-TIPP

Unerfüllter Kinderwunsch

Risiko für Depression auch bei Männern

Die psychische Belastung durch eine längere Fertilitätsbehandlung löst sowohl bei Patientinnen als auch bei ihren Partnern häufig eine Depression aus. Das zeigt eine US-amerikanische Kohortenstudie.

Während einer 18-monatigen erfolglosen Fertilitätsbehandlung besuchten 174 Frauen und 144 ihrer Partner vier Gesprächstermine. Die Diagnose einer schweren Depression wurde anhand eines diagnostischen Interviews (Composite International Diagnostic Interview Major Depression Module) gestellt. Zusätzlich beantworteten die Teilnehmerinnen Fragen zu Anamnese, Unterstützung durch den Partner und soziodemographischen Faktoren.

39,1% der Patientinnen und 15,3% der Männer erfüllten bei mindestens einer der drei Folgeuntersuchungen die Kriterien einer schweren Depression. Sieben Frauen und ein Mann zeigten an allen drei Terminen typische Zeichen einer Depression. Das Risiko für Depressionen stieg auf etwa das Zweieinhalbfache, wenn bereits zu Studienbeginn depressive oder angstbezogene Symptome vorlagen. Depressive Episoden in der Vergangenheit steigerten die Wahrscheinlichkeit, während der Fertilitätsbehandlung eine schwere Depression zu entwickeln, bei Frauen auf das Siebenfache und bei Männern auf das Zehnfache. Rechnet man den Einfluss der Baseline-Symptome heraus, blieb immer noch eine Erhöhung auf mehr als das Vier- bzw. Siebenfache erhalten. Die Unterstützung durch den Partner verringerte das Depressionsrisiko leicht, aber nicht signifikant.

Die jährliche Prävalenz einer schweren Depression in der Normalbevölkerung der USA liegt bei 8,4 bzw. 5,2% für Frauen bzw. Männer. Die Autoren raten, vor einer Fertilitätsbehandlung routinemäßig nach früheren depressiven Erkrankungen zu fahnden. **CW**

K Holley SR et al.: Prevalence and predictors of major depressive disorder for fertility treatment patients and their partners. *Fertil Steril* 2015; 103: 1332-9

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160046

Männliche Fertilität

Spermaqualität und Beruf

In Fällen, bei denen einem heterosexuellen Paar der biologische Nachwuchs verwehrt bleibt, rückt zunehmend auch der Mann in den Fokus der Ursachenforschung. Jetzt wurde untersucht, von welchen beruflichen und gesundheitlichen Faktoren die Spermaqualität abhängt. Es gibt gute und schlechte Nachrichten.

501 Paare, die mit der Verhütung aussetzten, um Kinder zu bekommen, wurden in die Studie eingeschlossen. Die im Schnitt knapp 31,8 Jahre alten Männer wurden zu Beruf und Gesundheit befragt und von 473 konnte mindestens eine Spermaprobe analysiert werden.

Eine hohe berufsbedingte körperliche Belastung war signifikant mit schlechter Spermaqualität assoziiert. 13% der körperlich hart arbeitenden Männer wiesen Oligospermie auf (vs. 6% der körperlich weniger Beanspruchten). Hypertensive Probanden hatten häufiger morphologisch veränderte Spermien. Auch die Anzahl regelmäßig eingenommener Medikamente spielte eine Rolle. Je mehr unterschiedliche Präparate die Männer erhielten, desto geringer war die durchschnittliche Spermienanzahl im Ejakulat.

Folgende berufliche Faktoren wirkten sich

nicht negativ auf die Spermaqualität aus: Schichtarbeit, Nacharbeit, Vibrationen, Lärm, Hitze, langes Sitzen. Auch Hyperlipidämie, Diabetes oder Gesamt-Komorbidität zeigten keinen Einfluss. Ob eine Veränderung der modifizierbaren Risikofaktoren auch die Fertilität verbessert hätte, beweist die Studie freilich nicht. **CB**

K Eisenberg ML et al.: Relationship between physical occupational exposures and health on semen quality: data from the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* 2015; 103(5): 1271-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151173

Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:
www.gyn-depesche.de/newsletter

Günstig zum Kind

Erstes Biosimilar zu Follitropin alfa

Für die Follikelstimulation wird meist rekombinantes FSH (rFSH) eingesetzt. Ein solcher Wirkstoff ist Follitropin alfa, das nun auch erstmals als Biosimilar zur Verfügung steht.

Über die Hintergründe von Fertilitätsstörungen machte *Dr. Peter Sydow*, Berlin, auf einer Veranstaltung der Firma Teva aufmerksam. Voraussetzung für das monatliche Follikelwachstum ist die permanente pulsatile Anregung durch das fllikelstimulierende Hormon (FSH) aus der Hypophyse. Bei Anovulation muss die Follikelreifung von außen stimuliert werden. Neben dem oralen Wirkstoff Clomifen ist dafür häufig eine subkutane Injektionsbehandlung mit rFSH notwendig. Zusammen mit einem GnRH-Antagonisten oder -Agonisten wird rFSH im Rahmen der assistierten Reproduktionstherapie bei der Patientin eingesetzt.

Das neue Biosimilar zu dem etablierten rFSH Follitropin alfa stellte *Prof. Inka Wiegratz*, Frankfurt, vor. In Studien zeigte das Biosimilar eine mit dem Originalpräparat vergleichbare FSH-Rezeptorbindung und biologische Aktivität. In einer multizentrischen Studie mit 299 Patientinnen erwiesen sich Original und Biosimilar auch

im primären Wirksamkeitsendpunkt „Anzahl gewonnener Eizellen“ als vergleichbar. Hinsichtlich Behandlungsdauer und erforderlicher Dosierung waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Auch im Sicherheitsprofil entsprach das Biosimilar dem Original. Es traten keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen auf. Die Verteilung der Eizellqualität und die erreichten Schwangerschaftsraten fielen in beiden Behandlungsarmen gleich aus.

Neben dem finanziellen Vorteil des Biosimilars ist mit dem dazugehörigen Injektionspen eine flexible Dosierung in Schritten von 6,25 IE möglich. Die erhältlichen Wirkstoffmengen sind 300 IE (0,5 ml), 450 IE (0,75 ml) und 900 IE (1,5 ml). **OH**

FACHPRESSEKONFERENZ

„Neues Biosimilar mit Zukunftspotenzial: Patientenorientierte Kinderwunschtherapie mit Ovaleap[®]“, Berlin, 2.12.2015, Veranstalter: Teva Follitropin alfa:Ovaleap[®]

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160094

Weibliche Sexualfunktion

Lust ist auch Kopfsache

Vor allem bei Frauen scheinen psychologische und zwischenmenschliche Faktoren eine wichtige Rolle für die sexuelle Funktion zu spielen. Einer dieser Faktoren ist die emotionale Intelligenz.

Die emotionale Intelligenz (EI) im sexuellen Kontext beschreibt, wie gut man sexuelle Erwartungen und Wünsche identifizieren und kommunizieren kann. Inwiefern davon die sexuelle Funktion abhängt, untersuchten Schweizer Forscher im Rahmen einer Befragung. Eingeschlossen waren 211 Personen – im Schnitt seit sechs Jahren in einer Partnerschaft lebend – darunter 147 Frauen. Deren sexuelle Funktion und emotionale Intelligenz evaluierte man mit dem Female Sexual Function Index (FSFI und FSFI-LL bzw. tEIQue-SF).

Eine derzeitige sexuelle Dysfunktion lag bei 14% der Frauen vor, eine dauerhafte bei 36%. Die EI der Frauen korrelierte negativ mit allen Parametern der aktuellen Sexualfunktion, ausgenommen der Orgasmusfähigkeit. Unter Berücksichtigung von Beziehungsdauer und Alter fielen die Assoziationen etwas stärker aus, signifikant aber nur für das sexuelle Verlangen.

Eine hohe Gefühlsintelligenz scheint die weibliche Libido demnach eher einzuschränken als zu fördern. Grund für die sexuelle Hemmung könnte eine Tendenz zu höheren Selbstansprüchen und übermäßiger Gefühlskontrolle sein, die mit höherer EI in Verbindung steht. Bei Männern wurde im Übrigen kein solcher Zusammenhang gefunden. **OH**

S Willi J, Burri A: Emotional intelligence and sexual functioning in a sample of Swiss men and women. *J Sex Med* 2015; 122(9): 1176-83
 Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160208



Roter koreanischer Ginseng

Verbesserte Sexualfunktion gesucht – Plazeboeffekt gefunden

Tierexperimentelle Versuche hatten den Forschern aus Korea Mut gemacht, denn sie zeigten, dass roter koreanischer Ginseng (RKG) sich positiv auf die Sexualfunktion beim Menschen auswirken könnte. In einer randomisierten Doppelblindstudie fanden sie tatsächlich die gewünschte Ginseng-Wirkung – aber auch einen vergleichbar guten Plazebo-Effekt.

Roter koreanischer Ginseng (*Panax ginseng* Meyer) findet man in zahlreichen Kräutergeschäften und bei Online-Versandhändlern. So verschieden die Anbieter, so zahlreich sind auch die dem Ginseng zugeschriebenen Wirkungen. In Tierversuchen hatten die Autoren aus Korea bereits nachgewiesen, dass RKG einen relaxierenden Effekt auf die klitoralen Corpora cavernosa und auf die glatte Vaginalmuskulatur bei Kaninchen hat. Bei Ratten fand man östrogenartige Wirkungen. Da lag es nahe zu prüfen, ob Ginseng nicht auch bei prämenopausalen Frauen einen Effekt auf die sexuelle Funktion hat.

41 Frauen nahmen an der doppelblinden Cross-over-Studie teil, 23 schlossen sie ab. Die Probandinnen erhielten entweder 3x tgl. eine

Ginseng-Kapsel (à 1 g RKG) oder Plazebo. Nach acht Wochen wurde Verum bzw. Plazebo zwischen den beiden Gruppen gewechselt. Die Effektivität bestimmte man mit dem FSFI-Fragebogen (Female Sexual Function Index).

Die RKG-Einnahme erhöhte den FSFI signifikant (von 20,13 auf 23,98; p=0,015); das Plazebo allerdings ebenso (von 20,06 auf 23,78; p=0,003). Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen Unterschied. Ginseng kann tatsächlich die Sexualfunktion von Frauen verbessern – scheinbar aber nur durch Plazebo-Effekt. **CB**

R Chung HS et al.: The effect of korean red ginseng on sexual function in premenopausal women: ... *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 913158
 Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160213

Postkoitale Dysphorie

Nicht selten, aber selten beachtet

Die meisten Untersuchungen zur weiblichen Sexualfunktion beziehen sich auf Aspekte, die vor oder während des Geschlechtsverkehrs zum Tragen kommen. Die postkoitale Dysphorie ist hingegen kaum erforscht. Dabei betrifft das Problem gar nicht mal wenige Frauen.

Frauen mit postkoitaler Dysphorie (PCD) werden direkt nach dem Geschlechtsverkehr von einer starken Melancholie oder Depression erfasst. Oft brechen sie grundlos in Tränen aus, haben Angst oder Aggressionen. Um die Prävalenz und mögliche relevante psychologische Faktoren der PCD zu bestimmen, befragten Forscher in Australien 195 sexuell aktive Studentinnen, ob und wie häufig sie nach dem Sex Symptome einer PCD erlebt hatten. Die Sexualfunktion wertete man mit dem Female Sexual Functioning Index (FSFI) aus. Weitere Fragebögen erfassten Bindungsängste und -vermeidung sowie die die Fähigkeit zur Selbstdifferenzierung in der Partnerschaft.

Fast die Hälfte der im Mittel knapp 26 Jahre alten Studentinnen hatte im Leben schon einmal PCD-Symptome erfahren, etwa 5,1% in den ver-

gangenen vier Wochen. Häufig oder fast immer betroffen waren 2%. Störungen der Sexualfunktion erhöhten die Häufigkeit der PCD-Symptome nur geringfügig (r=0,16; p=0,02). Bindungsängste bzw. -vermeidung sowie Selbstdifferenzierung erwiesen sich dagegen nicht als signifikante Risikofaktoren. Der wichtigste Prädiktor war das Erfahren von sexuellem Missbrauch in der Kindheit (5% Varianzanteil).

Die Autoren weisen darauf hin, die Daten mit Vorsicht zu genießen. Um Prävalenz und Mechanismen der postkoitalen Dysphorie sicher bestimmen zu können, müsste erst ein validiertes Maß geschaffen werden. **OH**

S Schweitzer RD et al.: Postcoital dysphoria: prevalence and psychological correlates. *J Sex Med* 2015; 3: 235-43
 Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160209

SYNOPSIS

Spinale meningeale Zysten

Ursache für genitale Erregungsstörung

Die persistierende genitale Erregungsstörung beschreibt eine ungewollte starke sexuelle Dauererregung. Per Zufall entdeckten Forscher nun eine neurologische Ursache für das Syndrom.

In einer Studie zur operativen Behandlung von spinalen meningealen Zysten litten elf Frauen der insgesamt 1045 Patientinnen unter einer andauernden genitalen Erregungsstörung (persistent genital arousal disorder, PGAD). Acht von ihnen wiesen Tarlov-Zysten auf (im Schnitt drei pro Patient), die übrigen Frauen andere Zystenformen.

Bei allen komprimierten die Zysten die Sakralnervenwurzeln und gingen mit entsprechenden Radikulopathie-Symptomen einher, wie Taubheit oder Schmerzen, Blasen- oder Verdauungsstörungen. Nach dem Dekompressi-

onseingriff befragte man die Patientinnen zum Status ihrer PGAD. Bei sieben Frauen war die Dauererregung verschwunden, bei dreien hatten sich die Symptome deutlich verbessert und in einem Fall blieben sie unverändert. Bei Patientinnen mit persistierender genitaler Erregungsstörung, besonders wenn auch Anzeichen einer Radikulopathie vorliegen, lohnt sich daher ein MRT der Lumbalregion. **OH**

S Feigenbaum F, Boone K: Persistent genital arousal disorder caused by spinal meningeal cysts in the sacrum. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 839-43

Mehr Infos:
www.gyn-depesche.de/160170

Sexualfunktion im mittleren Alter

Mehr Gewicht, weniger Sex

Mit zunehmendem Alter und Beginn der Menopause gehen sexuelles Verlangen und Erregbarkeit zurück. Die sexuelle Funktion hängt dabei nicht vom BMI ab – die sexuelle Aktivität aber schon.

Über einen Zeitraum von 14 Jahren befragte man über 2500 prä- bzw. perimenopausale Patientinnen jährlich zu ihrer Sexualfunktion (Häufigkeit von Geschlechtsverkehr, Verlangen, Erregbarkeit und Orgasmusfähigkeit).

Während der BMI der Teilnehmerinnen im Schnitt von 27,7 kg/m² auf 29,1 kg/m² anstieg, war in allen Parametern der sexuellen Funktion eine Reduktion feststellbar (alle $p < 0,001$). Die Änderungen des BMI zeigten dabei keine Assoziation mit den Änderungen der Sexualfunktion. Allerdings hatten Frauen mit höherem Baseline-BMI

weniger häufig Geschlechtsverkehr.

In den Jahren, in welchen die Frauen für ihre Verhältnisse überproportional zugenommen hatten, hatten sie vergleichsweise weniger Sex und ein geringeres sexuelles Verlangen; in den Jahren, in welchen sie verhältnismäßig schlanker waren, dafür mehr. Möglicherweise spielt dabei die negative Selbstwahrnehmung nach der Gewichtszunahme eine Rolle. **OH**

K Nackers LM et al.: Associations between body mass index and sexual functioning in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2015; 22(11): 1175-81

Mehr Infos:
www.gyn-depesche.de/160169

Gyn-Depesche

erspart die Lektüre von über 30 wissenschaftlichen Journalen.

Sichern Sie sich jetzt Ihr persönliches Gehirn-Doping

durch punktgenaue und qualifizierte Informationen zu den neuesten Erkenntnissen der Medizin.

Mit einem Abonnement der Gyn-Depesche erhalten Sie zusätzlich Zugriff auf die **größte deutschsprachige Datenbank** von Studienzusammenfassungen.



Ja, ich möchte 6 Ausgaben der Gyn-Depesche zum Bezugspreis von € 43,- (zzgl. Porto)/Jahr abonnieren:

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

per Fax an
oder direkt online

089 / 43 66 30-210
www.gyn-depesche.de/abo

Die Ausrottung gelang noch nicht weltweit

Tetanus von Mutter und Neugeborenem



Der Wundstarrkrampf von Müttern und Neonaten gehört zu den gut vermeidbaren Todesursachen, ist aber in etlichen Regionen der Welt noch immer verbreitet, trotz einer Initiative der WHO zur Elimination der Infektion. Die Bemühungen hinsichtlich Impfprophylaxe, Hygiene bei den Entbindungen und Überwachungsmaßnahmen müssen fortgesetzt werden.

Neonataler Tetanus liegt vor, wenn ein Neugeborenes während der ersten zwei Lebensstage normal trinkt und schreit, hingegen zwischen drittem und 28. Tag nicht normal trinken kann und steif wird bzw. muskuläre Spasmen aufweist. Mütterlicher Tetanus ist ein solcher, der während der Schwangerschaft oder innerhalb von sechs Wochen nach deren Ende (durch Entbindung, Fehlgeburt oder Abort) auftritt.

Ohne ärztliche Hilfe liegt die neonatale Letalität bei fast 100%, mit Krankenhausversorgung immer noch bei 50% oder mehr. Bei Müttern ist die Sterblichkeit geringer. Eine besonders hohe Müttersterblichkeit hat Tetanus aber im Zusammenhang mit einer Abtreibung. Eine solche wird in Südweltländern oft mit gefährlichen Methoden oder unsterilen Instrumenten ausgeführt. In solchen Regionen wird meist auch selten gegen Tetanus geimpft.

Impfungen der Mütter haben immerhin dazu geführt, dass heute 82% der Neugeborenen auf der Welt vor Tetanus geschützt sind. Die Ziele der *Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Initiative* wurden aber in 24 Ländern noch nicht erreicht.

Von Elimination spricht man, wenn in jedem Distrikt eines Landes auf 1000 Lebendgeburten weniger als ein Tetanus-Fall kommt.

In Drittwelt- und Schwellenländern finden die meisten Entbindungen außerhalb von Krankenhäusern statt. Oft sind auch keine geschulten Helfer beteiligt. Studien in Afrika und Asien zeigten, dass Interventionen in Form von Aufklärung und verbesserter Hygiene das Tetanus-Risiko reduzieren, auch ohne Impfprogramme.

Pathophysiologie

Tetanus wird durch das Toxin des grampositiven Anaerobiens *Clostridium tetani* ausgelöst. Die Sporen des Keims vertragen Sauerstoff, hohe und niedrige Temperaturen und sind resistent gegen die üblichen Desinfektionsmittel. Sie kommen im Darm von Mensch und Tier sowie im Erdboden überall auf der Welt vor. In gesundem Gewebe mit normaler Sauerstoffspannung richtet *C. tetani* keinen Schaden an, aber unter anaeroben Bedingungen (nekrotisches Gewebe)

können sie wachsen und sich vermehren. Eintrittspforten können deshalb tiefe wie auch oberflächliche Wunden sein. Pathogen sind aber nur toxinbildende Varianten des Keims. Darüber hinaus gibt es verschiedene Virulenzfaktoren wie Tetanolysin O, Hämolysin, Fibronektin und andere.

Das Toxin wirkt beim Menschen schon bei einer Dosierung von 2,5 ng/kg letal. Es kann, im Gegensatz zu anderen Clostridien-Toxinen, retrograd in Neuronen ins ZNS transportiert werden. Diese Eigenheit versuchte man schon zum Mapping neuronaler Verbindungen im Gehirn und zum Transport von Medikamenten ins ZNS zu nutzen. Bei der Tetanus-Erkrankung kommt es auf komplexen Wegen zur Hemmung präsynaptischer inhibitorischer Neuronen, was zur Überaktivität motorischer Neuronen führt.

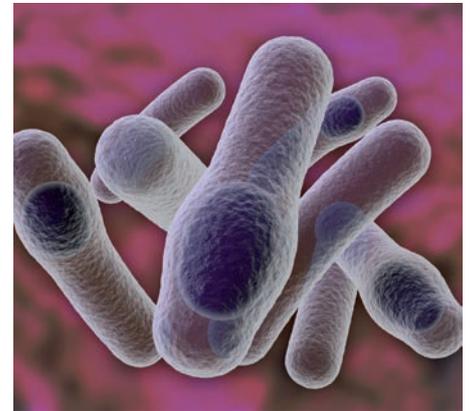
Klinisches Bild

Die Symptome sind Folge von Hypertonus und Spasmen der Skelettmuskulatur. Sie entwickeln sich allmählich hin zu generalisierten Krämpfen („Wundstarrkrampf“). Bei besonders schwerem Verlauf zeigen sich auch Dysfunktionen des autonomen Nervensystems.

Neonataler Tetanus beginnt mit Nahrungsverweigerung infolge Trismus, der die Mundöffnung erschwert. Die Gesichtsmuskelspasmen können einen *Risus sardonicus* hervorrufen. An Händen und Füßen treten spastische Fehlstellungen auf; es folgen Rigidität und Opisthotonus. Die Extremitäten-Spasmen werden anfangs durch physikalische, auditorische und visuelle Reize ausgelöst; später treten sie spontan auf.

Der mütterliche Tetanus entwickelt sich meist zur generalisierten Form. Anfangs sind proximale Muskelgruppen betroffen, ähnlich wie beim Neugeborenen auch mit Trismus und *Risus sardonicus*. Der Befall von Pharynx- und Larynx-Muskeln zieht schon früh Atemprobleme nach sich. Dazu tragen auch Spasmen der Atemmuskulatur bei. Ein Opisthotonus ist häufig; er kann zu Wirbelfrakturen führen.

In der zweiten Woche der Erkrankung können autonome Dysfunktionen auftreten, am häufigsten in Form von labilem Blutdruck, Tachy-



Noch von dieser Welt: *Clostridium tetani*

kardie, Bradykardie und Arrhythmien. Die Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin sind höher als bei anderen kritischen Zuständen. Es wurden bei Autopsien auch direkte Katecholamin-induzierte Nekrosen nachgewiesen. Darüber hinaus scheint TNF α eine Rolle für autonome Dysfunktionen zu spielen. In einer Studie wurden bei 93% der Patienten mehr als eine kardiovaskuläre Anomalie nachgewiesen, trotz normalem Echokardiogramm.

Es gibt auch lokalisierte Tetanus-Formen. Sie verlaufen günstiger und haben eine bessere Prognose als die generalisierten.

Der Tetanus kann innerhalb von sechs bis acht Wochen verschwinden. Eine Beatmung kann für mehrere Wochen nötig sein. In einer Studie behielten 8,6% der überlebenden Patienten Behinderungen zurück (persistierender vegetativer Status, Amputationen, Gang-Anomalien). Auch bleibende Rigidität und Gedächtnisverlust wurden beschrieben. Bei neonatalem Tetanus ist die Häufigkeit von Folgeschäden besonders hoch.

Diagnose

Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt. Differenzialdiagnosen bei neonatalem Tetanus sind Asphyxie, Hypoglykämie, hypokalzämische Tetanie und Krampfanfälle. Mütterlicher Tetanus ist meist leicht zu erkennen.

Der Erreger kann im Prinzip aus Wundabstrichen angezüchtet werden. Tetanus-Toxin kann in Plasma oder Wundexsudat nachgewiesen werden. Diese aufwändigen Methoden stehen aber meist nicht zur Verfügung.

Therapie

Intravenöses Penicillin und Metronidazol gelten als First-line-Therapie bei mütterlichem und

neonatalem Tetanus. Gegen Cotrimoxazol scheint *C. tetani* resistent zu sein. Da sich die Erreger in avitalem Gewebe festsetzen, das schlecht durchblutet ist, kann sich die Infektion auch bei wirksamer Antibiotikatherapie relativ lange halten.

Die parenterale Gabe von Antitoxin reduziert die Letalität von Tetanus. Meist wird Serum von immunisierten Pferden eingesetzt, aber auch humanes Hyperimmunglobulin ist geeignet. Wo beides nicht verfügbar ist, wird normales Immunglobulin vom Menschen empfohlen; dessen Wirksamkeit ist aber noch nicht in ausreichendem Maß überprüft. Die intrathekale Verabreichung von Antitoxin scheint der üblichen Route (i.m. oder s.c.) überlegen zu sein.

Die Symptome kann man mit Chlorpromazin, Phenobarbital oder Diazepam unter Kontrolle bringen. Auch Paraldehyd ist geeignet. Magnesium wirkt muskelrelaxierend, vasodilatierend und negativ chronotrop und ist eine besonders preisgünstige Option bei Tetanus. Der Nutzen ist aber nicht evidenzbasiert belegt.

Markante Fortschritte hinsichtlich der Elimination von Tetanus bei Mutter und Kind in Problemregionen sind von konsequenten Impfungen und verbesserter Hygiene zu erwarten. **WE**

U Thwaites C et al.: Maternal and neonatal tetanus. *Lancet* 2015; 385: 362-70

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160049

Frage 1: Tetanus

- A** ist bei Neonaten harmlos
- B** kommt bei Schwangeren nicht vor
- C** ist Folge von Hyperkalzämie
- D** entsteht durch Kalzium-Mangel
- E** wird durch *C. tetani* ausgelöst

Frage 2: Ein Tetanus

- A** zeigt sich durch Muskel-Atonie
- B** verläuft immer generalisiert
- C** erfordert PCR zur Diagnose
- D** wird klinisch diagnostiziert
- E** zieht keine Folgeschäden nach sich

Frage 3: Bei Tetanus

- A** wirkt Cotrimoxazol prompt
- B** sind Antibiotika wirkungslos
- C** reduziert Antitoxin die Letalität
- D** wirkt nur Pferde-Antiserum
- E** ist Diazepam kontraindiziert

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.

SYNOPSIS

Auf der Suche nach Bakterien

Ist der Uterus eigentlich steril?

Bakterielle Infektionen des Uterus können zu Frühgeburtlichkeit, Chorioamnionitis, Endometritis und Fehlgeburt führen. Aber finden sich bei gesunden Frauen normalerweise Keime in der Gebärmutter?

58 Patientinnen, die sich einer Hysterektomie unterzogen, wurden im Rahmen der Studie rekrutiert (Durchschnittsalter 43 Jahre). Es wurden keine onkologischen Fälle oder welche mit intrauterinen Devices, Antibiotikaeinnahme oder Z. n. Hysteroskopie eingeschlossen. Vor der Operation wurde ein Vaginalabstrich entnommen. Während der OP wurde der Uterus entnommen, steril eröffnet und vom Endometrium und der oberen Endozervix Abstriche entnommen. Alle Abstriche wurden getestet auf *Lactobazillus iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp, *Prevotella* ssp, *Leptotrichia/Sneathia* und *BVAB1/2/3*. Zusätzlich wurde die Endometriumflüssigkeit auf Zytokine und Defensine untersucht, Uterusgewebe auf Defensine und Cathelicidin, und alles mit 11 PCR-Assays kontrolliert.

Bei 74% der Frauen lag eine bakterielle Vaginose vor. 95% wiesen eine Kolonisation des

oberen Genitaltraktes mit mindestens einem Erregertypus auf oder waren PCR-positiv. Am häufigsten fand man *L. iners* (45% in utero, 61% vaginal), *Prevotella* spp (33% bzw. 76%) und *L. crispatus* (33% bzw. 56%). In der PCR sah man zudem, dass die Anzahl an Bakterien im Uterus ca. 2 - 4 log₁₀ geringer war als in der Vagina. Die Entzündungsmarker unterschieden sich zwischen den Frauen nicht, egal ob sie keinerlei Kolonisation, nur eine Bakteriumart oder eine oder mehr Vaginose-assoziierte Spezies aufwiesen.

Das endometriale Lumen ist bei den allermeisten Patientinnen, die sich einer Hysterektomie unterziehen, nicht steril. Die geringen Mengen an Bakterien scheinen aber keine Entzündungsreaktion zu verursachen. **CB**

S Mitchell CM et al.: Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 611.e1-9

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160206

Infektiöse Infertilität

Was macht Chlamydien so gefährlich?

***Chlamydia trachomatis* ist das am häufigsten sexuell übertragene Bakterium weltweit. Aszendiert die Infektion zu den Tuben, kann Infertilität resultieren. Wie genau funktioniert aber dieser Effekt der Tubenzerstörung?**

Die irreversible und dauerhafte Schädigung der Tuba uterina durch Chlamydien ist eine Konsequenz der angeborenen und erworbenen Immunantwort des Organismus. Dabei können Chlamydien bestimmte Proteine des Wirts angreifen, die in die Entzündungsreaktion und Fibrose involviert sind. Das sind z. B. Caspase-1 und MMP-9 (Matrix-Metalloproteinase). MMP sind Endopeptidasen, die zur normalen Gewebehomöostase notwendig sind. Sie können die Basalmembran durchlässig machen und helfen chemotaktisch, Entzündungszellen anzulocken.

Eine Chlamydieninfektion führt zur Expression von Muzinen und MMP. Diese MMP führen dann zur Fibrose der Tube und zu einer Chlamydien-bedingten Vernarbung. Folgende

Stufen werden dabei durchlaufen, postulieren die Autoren: (1) Die andauernde Infektion wird von Chlamydien stimuliert; (2) Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen, die an einer Fibrose-generierenden Antwort beteiligt sind und MMP sezernieren; (3) MMP-2 und MMP-9 induzieren Tenascin-C-Expression (Glykoprotein der Extrazellulärmatrix); (4) Die Vernarbung „exazerbiert“ durch eine positive Feedback-Schleife MMP/Tenascin-C.

Diese Mechanismen könnten eines Tages auch dazu genutzt werden, um zur Kontrazeption die Tuben zu okkludieren. **CB**

S Hafner LM: Pathogenesis of fallopian tube ... *Contraception* 2015; 92: 108-15

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160205



Zirkadiane Gene steuern psoriasis Dermatitis

Das Clock-Gen steuert den zirkadianen Rhythmus und wird von Period2 (per2) inhibiert. An Mäusen mit bzw. ohne defektem Clock- oder per2-Gen induzierten Forscher mit Imiquimod eine psoriasis Hautentzündung und verglichen, wie sich die Dermatitis entwickelte. Ein Clock-Defekt besserte die Entzündung, ein per2-Defekt verstärkte sie. Das Clock-Gen reguliert die psoriasis Entzündung dabei durch Modulation der IL-23-Expression.

Ando N et al.: *J Invest Dermatol* 2015; 135(12): 3001-8

Zentraler Epilepsie-Schalter

Bei Temporallappenepilepsie (TLE) folgt auf eine transiente Hirnschädigung eine latente Phase der Epileptogenese, die dem Ausbruch eines Anfalls vorausgeht. Dabei kommt es zu einem Anstieg an Zink-Ionen, die an MTF1 (metal-regulatory transcription factor 1) binden. Dieser sorgt dafür, dass spezifische Kalziumkanäle in den Nervenzellen hochreguliert werden, wodurch die Tendenz eines epileptischen Anfalls deutlich ansteigt. Am Mausmodell konnte eine Hemmung von MTF1 die Hochregulation der Kalziumkanäle und damit die Epileptogenese verhindern.

van Loo KM et al.: *Nat Comm* 2015; 6: 8688

Harnsäure und Fructose schüren die diabetische Nephropathie

Eine Blockade der Harnsäureproduktion kann die Niere vor tubulointerstitiellen Schäden schützen. Bei Diabetes wird Fructose endogen über den Polyol-Stoffwechselweg generiert, wobei in einer Nebenreaktion auch Harnsäure entsteht. Die kausale Rolle von Fructose und Harnsäure bei der Nephropathie bestätigte ein Experiment an diabetischen Mäusen: Eine Blockade des Fructose-Metabolismus führte zu reduzierten Harnsäurespiegeln und geringeren Nierenschäden.

Bjornstad P et al.: *Diabetologia* 2015; 58(9): 1993-2002

Kollagen 6 fördert wundinduziertes Haarwachstum

Kollagen 6 wird in Haarfollikeln eingelagert und bei Hautverletzungen stark hochreguliert. Bei Mäusen mit defektem Col6a1-Gen kam es bei Hautwunden verstärkt zum Nachwachsen von Haaren, ohne die Regeneration der Haut zu verändern. Ausgelöst wird das vermutlich über den Wnt/ β -Catenin-Signalweg.

Chen P et al.: *J Invest Dermatol* 2015; 135(10): 2358-67

Intrauterine Antiepileptika-Exposition

Schlechterer Apgar-Score der Kinder

In der Epileptologie stellt die Behandlung Schwangerer eine große Herausforderung dar. In der Nutzen-Risikoabwägung wird sich oft für eine Fortführung der Antiepileptika-Behandlung entschieden. Nun prüften Forscher für verschiedene Substanzen die Auswirkungen einer pränatalen Antiepileptika-Exposition des Neugeborenen auf den Apgar-Score.

Wissenschaftler der Universitätsklinik Aarhus glichen den Apgar-Wert von 677 021 Einzelgeburten mit den Verschreibungsdaten von Antiepileptika (AED) und den Epilepsiefällen unter den Müttern ab. Alle Ergebnisse wurden auf das Alter der Mütter und ihren Nikotinkonsum adjustiert.

Ein Apgar-Wert von 9 bis 10 ist optimal, bei Scores von 5 bis 8 gilt das Neugeborene als gefährdet, bei <5 als akut lebensgefährdet. Im Gesamtkollektiv wiesen 1,7% der Kinder einen Apgar-Score ≤ 7 auf. Unter den 2906 AED-exponierten Kindern waren dies 1,9 vs. 1,3% der 674 115 Kinder ohne Exposition (adjustiertes relatives Risiko aRR 1,41). Beschränkt auf die 2215 Kinder von pränatal Epilepsie-kranken Müttern lag das aRR eines niedrigen Apgar-Scores unter AED-Exposition bei 1,34. Alle AED gingen tendenziell mit einem verringerten Apgar-Wert einher, besonders stark und signifikant waren die Effekte von Topiramid (unadjust. RR: 2,97)

sowie von Carbamazepin und Valproat (unadjust. RR: 1,86; bzw. 1,85). In der Subgruppe von Neugeborenen pränatal Epilepsie-kranker Mütter war nur der Effekt von Carbamazepin signifikant. JL

Christensen J et al.: Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2015; 5(9): e007425

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151481

KOMMENTAR

Während das relative Risiko für einen niedrigen Apgar-Score bei AED-Exposition um 41% erhöht war, lag das absolute Risiko lediglich bei <2%. Die Analyse zeigte, dass es sich um keinen Klasseneffekt der AED handelt. Folglich sollte die Nutzen-/Risiko-Abwägung bei Schwangeren besonders bei einer Therapie mit Carbamazepin sorgfältig erfolgen. Ein niedriger Apgar-Wert kann die Mortalität und (neurologische) Morbidität deutlich erhöhen.

Redaktion Gyn-Depesche

RLS bei jungen Frauen

Auftreten in der Schwangerschaft und Persistenz

Viele Beschwerden des Restless-Legs-Syndroms (RLS) treten erstmals in der Schwangerschaft auf. Ein türkisches Neurologenteam prüfte nun, wie sich die Symptome in der Schwangerschaft und danach gestalten und ob sich schützende Faktoren finden lassen.

In die Längsschnittstudie eingeschlossen wurden 138 schwangere Frauen mit und 251 altersgleiche Schwangere ohne RLS. Die RLS-Beschwerden wurden in einer Befragung in der Schwangerschaft sowie drei Monate nach der Geburt erfasst (Bewertung nach den IRLSSG-Schweregradkriterien).

Im ersten, zweiten und dritten Trimenon litten 15,6%, 32,8% und 38,8% unter RLS. Bei 76,8% war es eine Erstmanifestation (überwiegend im zweiten Trimenon). Eine positive RLS-Familiengeschichte bestand bei 8,7% vs. 2,5% in der Kontrollgruppe. Ferritin und Transferritin-Sättigung waren in der RLS-Gruppe signifikant niedriger. Eine spätere SSW (OR 1,05) und vor

allem ein RLS in der Anamnese (OR 2,795) waren positiv mit RLS assoziiert. Leicht negativ korreliert, also schützend, waren hohe Ferritin-Serumspiegel. Die Ferritin-Konzentration korrelierte auch negativ mit der RLS-Schwere.

Bei 34,8% der betroffenen Frauen bestand auch drei Monate nach der Geburt noch eine relevante RLS-Symptomatik. Gegenüber den anderen Frauen hatten diese Mütter niedrigere Ferritin-Spiegel (13,7 vs. 28,6 ng/ml) und mehr Kinder geboren. JL

Neyal A et al.: A prospective study of Willis-Ekbom disease/restless legs syndrome during and after pregnancy. *Sleep Med* 2015; 16(9): 1036-40

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151216



Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit

Mikronährstoff-Supplemente auch bei ausgewogener Ernährung sinnvoll

Mögliche Folgen eines Mangels an Mikronährstoffen in Schwangerschaft und Stillzeit können ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Übergewicht oder eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit sein. Eine gezielte Ernährungsberatung und eine an die spezifischen Bedürfnisse angepasste Supplementierung z. B. mit Elevit® gynvital können dazu beitragen, diese Risiken zu senken.

Im Rahmen eines Satellitenforums anlässlich der 12. Konferenz der Federation of European Nutrition Societies (FENS) in Berlin, unterstrich PD Dr. Birgit-Christiane Zyriax, Hamburg, dass die Ernährungsgewohnheiten einer Frau mit Beginn des Kinderwunsches sowie in Schwangerschaft und Stillzeit eine relevante Rolle für die Konzeption, den Schwangerschaftsverlauf und die langfristige Gesundheit von Mutter und Kind spielen (Videointerviews unter www.elevit.info/fens2015).

Auf die Qualität kommt es an

Zyriax präsentiert Daten der Nationalen Verzehrsstudie II, die deutlich machen, dass die Mehrzahl der jungen Frauen schon vor der Schwangerschaft wichtige Mikronährstoffe in unzureichender Menge aufnimmt (siehe Abb. 1).¹ Hinzu kommt, dass in der Schwangerschaft und Stillzeit der Bedarf an Vitaminen und Mineralien stärker als die notwendige Energiezufuhr steigt. „Frauen sollen deshalb auf die Qualität

der Nahrung achten und zu Nahrungsmitteln mit hoher Nährstoffdichte greifen“, empfahl Zyriax und ergänzte, dass jedoch auch mit einer ausgewogenen Ernährung der Bedarf bestimmter Mineralien und Vitamine in dieser sensiblen Lebensphase nur schwer gedeckt werden könne. Kritisch sei u. a. die Versorgung mit Folsäure, Jod, Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D und Eisen. Um eine ausreichende Versorgung von Mutter und Kind sicher zu stellen, forderte sie daher eine Empfehlung notwendiger Supplemente im Rahmen einer individuellen Ernährungsberatung.

Neuronale Entwicklung und Ernährungsstatus

Der Ernährungsstatus der Mutter beeinflusst auch die neuronale Entwicklung des Kindes und damit dessen kognitive und mentale Leistungsfähigkeit. Prof. Cristina Campoy, Granada, Spanien, stellte Ergebnisse eines großen europäischen Projektes vor, das zeigt, dass Jodmangel und Störungen der Schilddrüsenfunktion relevante Risikofaktoren für die gesunde Entwicklung des kindlichen Gehirns sind. Eine fehlende Folatsupplementierung schein nicht nur das Risiko für Neuralrohrdefekte zu erhöhen, sondern auch das Wachstum des Gehirns zu beeinträchtigen und führe häufiger zu Verhaltensauffälligkeiten, so Campoy. „Umge-

kehrt scheinen Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft zusätzliche Folate eingenommen hatten, besser auf Handlungskonflikte zu reagieren“, erklärte sie. Notwendig sei auch eine ausreichende Versorgung der Mutter mit Omega-3-Fettsäuren, welche eine essenzielle Rolle in der Neuronalentwicklung des Kindes spielen.

Effektive Supplementation – nur einmal täglich

Eine umfangreiche Versorgung von Mutter und Kind mit den notwendigen Mikronährstoffen und Omega-3-Fettsäuren lässt sich mit dem neuen Elevit® gynvital einfach realisieren. Es enthält Folat, Jod und Omega-3-Fettsäuren in an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung angelehnten Mengen und ist zusätzlich sinnvoll ergänzt durch Vitamine, Mineralien und Spurenelemente, die in der Schwangerschaft und Stillzeit eine besondere Rolle spielen. Dazu gehören Vitamin D, Zink sowie Selen und Eisen.

Die Hälfte des in Elevit® gynvital enthaltenen Folats steht als Calcium-L-Methylfolat (Metafolin®)* zur Verfügung, damit auch Frauen versorgt werden, die aufgrund ihrer genetischen Disposition Folsäure nur unzureichend in bioaktives Folat umwandeln können. Dabei genügt eine Kapsel pro Tag – das unterstützt die notwendige Compliance. Und: Das Präparat schmeckt nicht nach Fisch, enthält keine Schweinegelatine und ist laktose- und glutenfrei.

Literatur

[1] Nationale Verzehrsstudie II, 2008

Weitere Infos unter www.elevit.info
* Metafolin® ist eine eingetragene Marke der Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Berichterstattung: Monika Walter
Quelle: Symposium „The impact of maternal nutrition on the offspring development“, 12. Konferenz der Federation of European Nutrition Societies (FENS), 22.10.2015, Berlin; Veranstalter: Bayer
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2016 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH

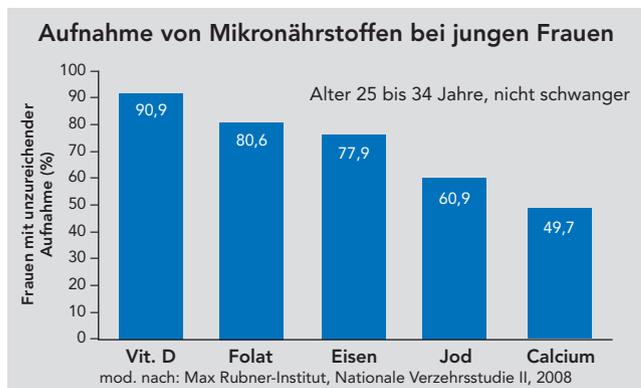


Abb. 1: Ein Großteil der jungen Frauen in Deutschland weist eine unzureichende Versorgung mit wichtigen Mikronährstoffen auf!

MODY in der Schwangerschaft oft fehldiagnostiziert

Diabetestyp beeinflusst fetale Prognose

MODY-Diabetes (Maturity Onset Diabetes of the Young) manifestiert sich oft erst in der Schwangerschaft und wird dann als Gestationsdiabetes fehlinterpretiert. Der klinische Verlauf und das Management sind vom Genotyp von Mutter und Kind sowie von der hyperglykämischen Varianz abhängig.

MODY gehört zu den monogen erblichen Diabetestypen. Die inzwischen 13 bekannten MODY-Varianten beruhen auf autosomal-dominant vererbten Mutationen in verschiedenen Genen des Glucosestoffwechsels. Anders als bei Typ-1-Diabetes sind bei MODY keine spezifischen Autoantikörper nachweisbar – aber meist deutliche messbare C-Peptid-Spiegel, die auf eine erhaltene Betazellfunktion hinweisen. Eine Ketoazidose liegt in der Regel nicht vor. Klinisch unterscheiden sich MODY-Mutationsträger vom „typischen“ Diabetiker durch ein meist schlankes Erscheinungsbild ohne Zeichen eines metabolischen Syndroms.

Die häufigsten MODY-Formen werden durch Mutationen des Gens für den heptonukleären Faktor 1A (HNF1A) oder das Enzym Glukokinase (GCK) verursacht. GCK-MODY, auch als MODY2 bekannt, führt zu einem deutlich erhöhten Nüchtern-Glucosespiegel, aber annähernd normalen postprandialen Werten. Offensichtlich verändert der Defekt der GCK den körpereigenen Sollwert für die Nüchtern-glucose. Außerhalb der Schwangerschaft bleibt die Hyperglykämie meist stabil; diabetesspezifische Folgeerkrankungen sind selten. MODY3, der HNF1A-MODY, zeigt dagegen einen progredienten Verlauf mit mikro- und makrovaskulären Komplikationen wie beim Typ-1-Diabetes.

Fehldiagnose Gestationsdiabetes

Häufig wird MODY erst in der Schwangerschaft demaskiert und als Gestationsdiabetes fehlinterpretiert. Angaben zur Prävalenz schwanken zwischen 0,1 bis 6% aller Fälle von Gestationsdiabetes. Prospektive Studien zum Management von MODY-Schwangerschaften sind wegen des relativ seltenen Auftretens nur schwer durchführbar. Die klinische Erfahrung wird zudem limitiert durch die Tatsache, dass die Mehrzahl der MODY-Fälle während der Schwangerschaft undiagnostiziert bleibt.

Theoretisch erhöht die Hyperglykämie insbesondere im ersten Trimenon das Risiko für eine intrauterine Wachstumsbeschleunigung, Makrosomie und Fehlgeburt. Für die fetale Prognose scheint die Genetik aber mindestens ebenso ent-



Ob Insulin dem Kind von MODY-Schwangeren nutzt oder schadet, ist noch nicht klar

scheidend zu sein wie die Blutzuckerkontrolle. Eine Studie zeigte: Liegt bei MODY2 bei Mutter und Kind eine GCK-Defizienz vor, wiegt das Baby bei der Geburt im Durchschnitt 540 Gramm weniger. Hat es die Mutation dagegen nicht geerbt und ist in utero der unbehandelten Hyperglykämie ausgesetzt, steigt das Geburtsgewicht um bis zu 600 Gramm. Die Frage, ob eine frühe Insulintherapie in der Schwangerschaft eher nutzt oder schadet, konnte bisher noch nicht beantwortet werden.

In einer Diabetesklinik in Dublin wurden im Rahmen eines Screeningprogramms zwölf Frauen mit MODY2 und 25 Frauen mit MODY3 identifiziert. Von 89 der insgesamt 132 Schwangerschaften dieser Patientinnen lagen analysierbare Daten über die Blutzuckerkontrolle und das Schwangerschaftsoutcome vor. Nur in sieben Fällen war die MODY-Mutation vor der Schwangerschaft bekannt – bei der Mehrzahl der Frauen wurde folglich ein Gestationsdiabetes diagnostiziert. Dessen Therapie umfasst in Irland standardmäßig die Gabe von Insulin, sofern diätetische Maßnahmen keinen Erfolg zeigen. Die Frauen werden angewiesen, ihren Blutzuckerspiegel vor und nach jeder Mahlzeit sowie zur Schlafenszeit zu kontrollieren und bis zu viermal täglich vor dem Essen Insulin zu spritzen. Zielwerte sind ein Blutglucosespiegel von unter 90 mg/dl nüchtern und 126 mg/dl eine Stunde postprandial. Dies galt auch für die diagnostizierten MODY-Fälle. Von 15 Studienteilnehmerin-

nen wurden die Aufzeichnungen der heimischen Blutzuckermessungen in jeweils einer Woche pro Trimenon ausgewertet.

Das Geburtsgewicht lag mit im Schnitt 3900 Gramm bei MODY2-Schwangerschaften zwar etwas höher als bei MODY3-Schwangerschaften (3600 g); der Unterschied erwies sich jedoch nicht als signifikant. In der MODY2-Gruppe endeten 33% der Schwangerschaften mit einer Fehlgeburt, während die Rate in der MODY3-Gruppe mit 14% im Bereich derer in der irischen Normalbevölkerung (15%) lag. Zudem traten die Fehlgeburten bei MODY2 im Schnitt in einem früheren Gestationsalter auf (SSW 7,5 versus 12). Auch Makrosomien wurden bei MODY2 häufiger beobachtet.

Mehr Fehlgeburten mit MODY2

Bei MODY3 wirkte sich der Mutationsstatus des Feten nicht auf das Geburtsgewicht aus. Die Kinder von MODY2-Patientinnen, die den maternalen Gendefekt nicht geerbt hatten, wogen dagegen erwartungsgemäß deutlich mehr als die Mutationsträger (4,8 versus 3,2 kg). Zwischen insulinbehandelten und nicht insulinbehandelten Schwangerschaften ergab sich insgesamt kein signifikanter Unterschied des Geburtsgewichts – weder bei MODY2 noch bei MODY3. Bei Feten mit GCK-Defizienz fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Wachstumsretardierung durch die Insulintherapie. Auffällig war hier die hohe Komplikationsrate bei genetisch nicht betroffenen Kindern, deren Mütter kein Insulin erhalten hatten: Von sieben Neugeborenen litt jeweils eines an einem Neuralrohrdefekt, einer Schulterdystokie und einer länger anhaltenden neonatalen Hypoglykämie. Ähnlich sah es bei MODY3-Schwangerschaften aus. Allerdings räumen die Studienautoren ein, dass die Fallzahlen für eine statistische Auswertung sehr klein sind.

Die Analyse der heimischen Blutzuckermessungen zeigte: Trotz Insulintherapie schien eine Euglykämie bei MODY2 schwieriger zu erreichen als bei MODY3. Besonders im ersten Trimenon fanden sich in der MODY2-Gruppe signifikante hyperglykämische Entgleisungen.

Die bei der Eingangsuntersuchung gemessenen Fructosaminspiegel wiesen darauf hin, dass der Blutzucker der MODY-Patientinnen bereits vor der Schwangerschaft schlecht eingestellt war. Sie lagen in der MODY2-Gruppe bei durchschnittlich 275 $\mu\text{mol/l}$ und in der MODY3-Gruppe bei 251 $\mu\text{mol/l}$ – und damit durchweg höher als bei Frauen mit Gestationsdiabetes (236



umol/l). Im Verlauf der Schwangerschaft gingen die Werte wegen der besseren glykämischen Kontrolle zurück.

Die Rolle von Fructosamin

Hohe Fructosaminwerte zu Beginn der Schwangerschaft sollten nach Ansicht der Studienautoren deshalb als möglicher Hinweis auf einen vorbestehenden, erblichen Diabetes gewertet werden. Insbesondere bei GCK-Mutationen könnte eine frühzeitige Diagnose – am besten noch vor der Konzeption – das Risiko fetaler Komplikationen reduzieren. Bislang wird häufig empfohlen, schwangere MODY2-Patientinnen nur dann mit Insulin zu behandeln, wenn die Ultraschallüberwachung Hinweise auf eine Makrosomie ergibt, da der fetale Genotyp nur durch eine Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese bestimmt werden kann. In der aktuellen Studie ergaben sich jedoch keine Belege für schädliche Effekte durch die Insulintherapie. **CW**

K Bacon S et al.: The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 236.e1-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160048

Frage 4: MODY-Diabetes

- A** vererbt sich polygen
- B** gibt es bei Schwangeren nicht
- C** demaskiert sich oft erst in der Schwangerschaft
- D** hat Prävalenz von ca. 30%
- E** erkennt man „in graviditate“ leicht

Frage 5: MODY2

- A** verursacht 33% Fehlgeburten
- B** resultiert aus HNF1A-Mutation
- C** erben Kinder nie
- D** führt nie zu Hyperglykämien
- E** ist besser glykämisch kontrollierbar als MODY3

Frage 6: Insulin

- A** ist bei MODY2 kontraindiziert
- B** beeinflusst Geburtsgewicht nicht
- C** macht stets Wachstumsretardierung
- D** wirkt gut gegen die GCK-Mutation
- E** macht bei MODY Hyperglykämie

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.

PRAXIS-TIPP

Plazentationsstörungen

Entbindungstermin individuell festlegen

Empfehlungen zur indizierten Frühgeburt bei Placenta praevia, accreta, Vasa praevia und Insertio velamentosa beruhen hauptsächlich auf theoretischen Überlegungen. Eine Arbeitsgruppe aus den USA wertete die aktuelle Literatur aus, um Ultraschallbefunde in das präpartale Management von Plazentationsstörungen zu integrieren.

Ergeben sich beim Zweittrimester-Screening Hinweise auf eine Placenta praevia, sollte in der 28. bis 32. SSW eine transvaginale Sonographie durchgeführt werden. Bestätigt sich die Diagnose, können wöchentliche oder vierzehntägige Ultraschallmessungen helfen, das Risiko präpartaler Blutungen abzuschätzen.

Die Autoren schlagen folgendes Vorgehen vor: Bei Zervixlänge über 30 mm und Plazentadicke über dem inneren Muttermund ≤ 1 cm kann bei asymptomatischen Patientinnen ein konservatives Management erwogen werden. Die Entbindung sollte in der 37. bis 38. SSW geplant werden, lediglich im Falle einer zusätzlich vorliegenden Accreta bereits in der 34. bis 35. SSW. Bei Zervixlänge zwischen 10 und 15 mm sollte die Patientin stationär überwacht und in der 34. bis 35. SSW entbunden

werden. Bei kürzerer Zervix oder dickerer Plazenta sei von einem höheren Blutungsrisiko auszugehen und eine Steroidgabe zu erwägen.

Im Falle einer tief sitzenden Plazenta mit Abstand von 1 bis 2 cm vom inneren Muttermund spricht die Datenlage dafür, bei einer Zervixlänge von ≥ 25 mm und Plazentarand < 1 cm die Schwangerschaft nicht vorzeitig zu beenden. Auch bei einer Vasa praevia hat sich die Zervixlänge als wichtigstes prognostisches Kriterium erwiesen: Unter 25 mm steigt das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung – deshalb wird in diesem Fall eine Hospitalisierung mit Steroidprophylaxe empfohlen. **CW**

U Vintzileos AM et al.: Using ultrasound in the clinical management of placental implantation abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: S70-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160036

Zwillingsschwangerschaften

Mehr Frühgeburten bei PCOS

Weil PCOS-Patientinnen häufiger auf assistierte Reproduktionstechniken zurückgreifen, ist die Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften potenziell höher. Skandinavische Wissenschaftler untersuchten, wie sich die Erkrankung auf das Komplikationsrisiko auswirkt.

Aus schwedischen Geburts- und Patientenregistern gingen 20 965 Frauen mit Zwillingsschwangerschaften hervor, davon 223 mit PCOS. Das Risiko einer Frühgeburt vor Vollendung der 37. SSW war bei PCOS-Patientinnen um 18% erhöht (51 versus 43%), das einer extremen Frühgeburt vor der 32. SSW sogar um 62% (14 versus 8%). Dieser Anstieg ging vor allem auf das Konto spontaner Entbindungen.

Das Geburtsgewicht der Kinder von PCOS-Patientinnen lag häufiger als bei nicht betroffenen Müttern unter 2500 Gramm (RR 1,4). Dies schien aber eher eine Folge der höheren Frühgeburtenrate zu sein als die einer Wachstumsrestriktion: Nach Berücksichtigung des Gestationsalters verlor die Differenz ihre statistische Signifikanz. Das Risiko für Präeklampsie, perinatale Todesfälle oder 5-Minuten-Apgarwerte unter 7

war in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Die Anpassung an den maternalen BMI oder mögliche Fertilitätsbehandlungen veränderte die Ergebnisse nur unwesentlich.

Ebenso wie bei Einlingsschwangerschaften erhöht eine PCOS-Diagnose also auch bei Zwillingen das Frühgeburtenrisiko. Grund dafür ist nach Ansicht der Studienautoren nicht in erster Linie der höhere BMI, sondern ein intrinsischer „PCOS-Faktor“, der unter anderem auch Hyperandrogenismus und Insulinresistenz umfasst. Im Falle einer In-vitro-Fertilisation befürworten sie daher bei PCOS-Patientinnen den Transfer eines einzelnen Embryos. **CW**

K Løvvik TS et al.: Pregnancy and perinatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome and twin births: a population-based cohort study. *BJOG* 2015; 122: 1295-1302

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151126

Präeklampsie

Homocystein-Anstieg zeigt hohes Risiko an

Wäre es möglich, Frauen mit einem hohen Präeklampsie-Risiko frühzeitig zu identifizieren, könnte das die Prognose für Mutter und Kind verbessern. Mexikanische Wissenschaftler untersuchten die Vorhersagegenauigkeit von zwei potenziellen Biomarkern.

Bei 252 Hochrisiko-Schwangeren mit normalem Blutdruck wurde spätestens ab SSW 20 monatlich der Plasmaspiegel von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) und Homocystein bestimmt. 49 Frauen entwickelten im Verlauf eine Präeklampsie, bei 24 weiteren kam es zu anderen Komplikationen wie Tot- oder Fehlgeburt. In der Präeklampsie-Gruppe gingen die ADMA- und Homocysteinwerte kontinuierlich in die Höhe, während sie in der Gruppe ohne Komplikationen gleich blieben. Der Anstieg erfolgte unabhängig von den maternalen Folsäure-, B6- und B12-Spiegeln oder Adipositas. Innerhalb eines Monats vor der klinisch evidenten Präeklampsie kletterten die ADMA-Werte im Mittel um 124 nmol und die Homocysteinspiegel um 1177 nmol nach oben.

Bei einer ADMA-Zunahme von 80 nmol oder mehr errechnete sich ein über dreifach höheres Risiko einer Präeklampsie; aus einem Plus von mindestens 1000 nmol Homocystein ergab sich

fast eine Vervierfachung. Mit einer Sensitivität von 55 bzw. 45% und einer Spezifität von 85 bzw. 87% ließ sich mit Hilfe dieser Grenzwerte eine Präeklampsie einen Monat vor der Diagnose richtig vorhersagen.

Die prädiktive Genauigkeit von ADMA und Homocystein liegt damit deutlich höher als bei den bisher zu diesem Zweck getesteten Biomarkern wie lösliches Endoglin (sENG), PlGF (Placental Growth Factor) oder VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), betonen die Studienautoren. Zwar stehen bisher keine effektiven Interventionen zur Prävention einer Präeklampsie zur Verfügung. Trotzdem könne eine frühe Identifizierung der Frauen mit dem größten Risiko dazu beitragen, die pränatale Versorgung und das Outcome zu verbessern. **CW**

E López-Alarcón M et al.: Serial determinations of asymmetric dimethylarginine and homocysteine during pregnancy to predict pre-eclampsia: a longitudinal study. *BJOG* 2015; 122: 1586-92

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160026

Chorioamnionitis

Nicht immer Erreger nachweisbar

Die Begriffe Chorioamnionitis und Amnioninfektionssyndrom werden oft synonym verwendet. In den letzten Jahren mehren sich jedoch die Hinweise, dass eine Chorioamnionitis auch eine aseptische Entzündung darstellen kann.

Die Prävalenz der Chorioamnionitis ist abhängig vom Gestationsalter bei der Geburt: Zum Termin beträgt sie 3 bis 5%, in der 21. bis 24. SSW fast 95%. Spontane Wehen und ein vorzeitiger Blasensprung erhöhen das Risiko. Klinische Zeichen sind Fieber, maternale oder fetale Tachykardie, Druckempfindlichkeit des Uterus und faulig riechendes Fruchtwasser. Histologisch präsentiert sich die Chorioamnionitis durch eine diffuse Infiltration von Neutrophilen in Amnion und Chorion. Auslöser können Mikroorganismen sein, die aus dem unteren Genitaltrakt, über die Blutbahn oder beispielsweise durch eine Amniozentese in die Fruchtblase gelangen. Sie induzieren eine lokale Entzündungsreaktion und die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1, -6, -8 und TNF- α . Die Einwanderung der Neutrophilen können in Ab-

wesenheit von Mikroorganismen aber auch chemotaktisch wirksame Zytokine verursachen, die durch zelluläre Stresssignale freigesetzt werden. Möglicherweise stellt dieser Mechanismus sogar die Hauptursache dar: In Studien fand man nur bei 4% aller Patientinnen mit akuter Chorioamnionitis zum Termin Mikroorganismen in der Plazenta.

Während die Chorioamnionitis auf eine maternale Immunreaktion zurückgeht, sind die eingewanderten Neutrophilen bei einer Funisitis oder chorialen Vaskulitis fetalen Ursprungs. Sie sind Zeichen eines fetalen inflammatorischen Response-Syndroms (FIRS), dem Äquivalent zum SIRS im Erwachsenenalter. Es ist durch eine Erhöhung der IL-6-Konzentration im fetalen Plasma definiert und mit einer höheren neonatalen Morbidität und Multiorgan-Beteiligung asso-

SYNOPSIS

Schlafapnoe bei Schwangeren

Der Fötus leidet mit

Schlafbezogene Atemstörungen wie habituelles Schnarchen oder obstruktive Schlafapnoe (OSA) können zu chronischer Hypoxie und Tagesschläfrigkeit führen. Wenn Schwangere darunter leiden, ist auch das Ungeborene beeinträchtigt, wie eine aktuelle Studie nun erstmals nachweisen konnte.

Die Plazentas von 78 habituell schnarchenden Schwangeren und von 23 Müttern in spe mit OSA wurden nach der Geburt des Kindes histopathologisch und immunhistochemisch untersucht. Man fand speziell nach einer Normoblastämie sowie erhöhter Carboanhydrase 9 (CAIX) im placentaren Gewebe – beides sind Marker einer chronischen Plazentahypoxie bzw. einer placentaren Hypoperfusion. Als Normoblastämie gelten mind. zehn kernhaltige fetale rote Blutzellen in 10 HPF (mikroskopische high power fields, 40-fache Vergrößerung) im villösen Parenchym der Plazenta.

Eine fetale Normoblastämie war bei Schwangeren mit schlafbezogenen Atemstörungen signifikant häufiger (34,6% bei Schnarchenden, 56,5% bei Schwangeren mit OSA und 6,4% in der Kontrollgruppe). Auch der Marker für chronische Gewebehypoxie CAIX war bei OSA oder Schnarchen signifikant erhöht (81,5 bzw. 91,3% vs. 57,5%). Eine Adjustierung nach Störvariablen änderte an den Ergebnissen nichts.

Eine chronische nächtliche Hypoxie der Schwangeren wirkt sich also auch auf den Feten aus – zumindest in histologischer und biochemischer Hinsicht. Über die klinischen Implikationen der Befunde hingegen sind sich die Autoren noch nicht im klaren. **CB**

E Ravishankar S et al.: Evidence of placental hypoxia in maternal sleep disordered breathing. *Pediatr Dev Pathol* 2015; 18(5): 380-6

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160148

soziiert. Auch FIRS kann ohne eine nachweisbare mikrobielle Infektion auftreten. **CW**

E Kim CJ et al.: Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: S29-52

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160035

Fetales Wachstum

Neue Referenzwerte für Zwillingschwangerschaften

Zwillinge wachsen mit zunehmendem Schwangerschaftsalter langsamer als gleichalte Einlinge. Bei den meisten Referenzkurven für das fetale Gewicht werden diese Unterschiede jedoch nicht berücksichtigt. Eine kanadische Studiengruppe machte sich daran, die Datenlücken zu schließen.

Das mediane Geburtsgewicht von Zwillingen liegt ab der 30. bis 32. SSW signifikant niedriger als das von Einlingen. Fetale Wachstumskurven stützen sich in der Regel jedoch auf Daten aus Einlingsschwangerschaften. Orientiert man sich bei der sonographischen Gewichtsbestimmung an diesen, ergibt sich bei Zwillingen oft eine vermeintlich „pathologische“ fetale Wachstumsrestriktion. Entsprechende Referenzen für Zwillingschwangerschaften basieren bisher dagegen meist nicht auf fetaler Biometrie, sondern auf dem Geburtsgewicht in der jeweiligen Schwangerschaftswoche. Insbesondere bei einem geringen Reifealter gilt dies als fehlerbehaftet, da Frühgeborene tendenziell kleiner und kränker sind. Die wenigen Studien, die versucht haben, ultraschallbasierte Standards für Zwillingschwangerschaften zu generieren, sind wegen geringer Fallzahlen und methodischer Mängel nicht sehr valide.

Bislang kaum valide Daten

Diese Unzulänglichkeiten zu überwinden, hatten sich Mediziner am Royal Victoria Hospital in Montreal/Kanada vorgenommen. In einer retrospektiven Kohortenstudie werteten sie die biometrischen Daten von 642 lebendgeborenen Zwillingsfeten aus den Jahren 1996 bis 2006 aus. Ausgeschlossen waren Schwangerschaften mit fetofetalem Transfusionsyndrom, fetalen Anomalien oder Verlusten sowie Geburten vor der 34. SSW. Monochoriale und dichoriale Zwillinge wurden getrennt analysiert. Bei dichorialen Zwillingen gingen im Schnitt fünf sonographische monatliche Messungen in die Studie ein, bei monochorialen 7,5 Untersuchungen im Zwei-Wochen-Rhythmus. Das fetale Gewicht wurde anhand der Hadlock-Formel berechnet.

Gut die Hälfte der 321 Studienteilnehmerinnen waren Nulliparae. Etwa ein Drittel hatte zur Konzeption eine Form der assistierten Reproduktion (ART) benötigt. Im Mittel kamen die Kinder in der 37. SSW zur Welt und wogen 2638 g. 16% der Zwillinge waren monochorial. Das Geburtsgewicht in dieser Gruppe war signifikant

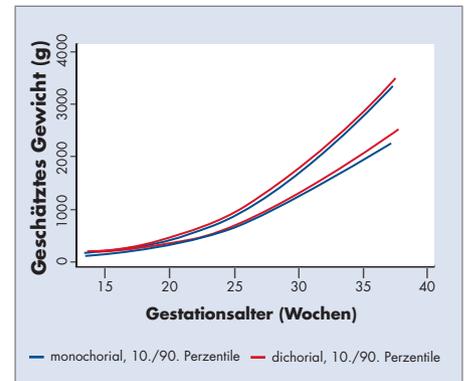
niedriger als bei dichorialen Zwillingen (2471 g versus 2669 g). Als weitere Prädiktoren eines höheren fetalen Gewichts in der 36. SSW erwiesen sich – neben der Dichorionizität – ein höheres maternales Alter, der Einsatz von ART, ein höherer präkonzeptioneller BMI und männliches Geschlecht. Die gleichen Assoziationen trafen auch für die 28. und 32. SSW zu, allerdings mit geringer Effektgröße.

Monochorial < dichorial

Aus den über 3000 Schätzwerten des gestationsaltersabhängigen fetalen Gewichts entwickelten die Wissenschaftler ein Modell einer Wachstumskurve. Nach einem anfänglich relativ flachen Anstieg beschleunigte sich die Gewichtszunahme im zweiten Trimenon, während sie im dritten Trimenon linear verlief. Erwartungsgemäß waren monochoriale Zwillinge in jedem Schwangerschaftsalter kleiner als dichoriale. Innerhalb einer Standardabweichung von den errechneten Mittelwerten lagen 73,2% der Werte bei dichorialen beziehungsweise 78,0% bei monochorialen, woraus sich eine relativ gute Passgenauigkeit der beiden Modelle ergab (Abb.).

Wie eine nachträgliche Fallzahlschätzung zeigte, treffen bei der verwendeten Kohortengröße die 10. und 90. Perzentile bei dichorialen Zwillingen bis auf 0,11 Standardabweichungen zu. Das entspricht in der 37. SSW, dem mittleren Entbindungstermin, einer möglichen Abweichung von höchstens 36 g. Für die klinische Anwendbarkeit der Wachstumstabellen sollte das nach Meinung der Autoren genügen. Weniger präzise sind allerdings die Werte bei monochorialen Zwillingen, weil hier die Berechnungen auf einer geringeren Probengröße beruhen.

Vergleiche mit den 1991 publizierten Referenzwerten für Einlinge von *Hadlock et al.* in einer ähnlichen Bevölkerungsgruppe ergaben: Bis etwa zur 32. SSW gleichen sich die Kurven von Einlingen und dichorialen Zwillingen (1953 g versus 1929 g in SSW 32). Danach steigen die medianen Gewichtsunterschiede zunehmend an. In der 37. SSW betrug die Differenz knapp



Geschätztes Gewicht (Perzentilen) für mono-choriale und di-choriale Zwillinge

160 g (3028 g versus 2869 g). Noch gravierender waren die Abweichungen bei monochorialen Zwillingen. Hier gingen die Kurven schon früher auseinander (1210 g versus 1163 g in SSW 28). In der 37. SSW wogen die monochorialen Zwillinge rund 330 g weniger als gleichalte Einlinge (2697 g versus 3028 g).

Neuer Gewichtsstandard

Mit ihren neuen Gewichtsstandards wollen die Autoren die Datenlage für die sonographische Überwachung des fetalen Wachstums von Zwillingen verbessern. Für die klinische Praxis ist allerdings von Bedeutung, welche der verschiedenen bisher publizierten Referenzkurven die höchste Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung von Feten mit einem hohen Risiko für perinatale Komplikationen zeigt. **cw**

K Shivkumar S et al.: An ultrasound-based fetal weight reference for twins. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 224.e1-9

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160047

Frage 7: Monochoriale Feten

- A waren mit 30% häufig
- B waren bei Geburt schwerer
- C waren im Verlauf stets kleiner
- D wiesen weniger Abweichungen auf
- E wurden nicht untersucht

Frage 8: Die neuen Perzentilen

- A könnten neuer Standard werden
- B unterscheiden sich nicht von alten
- C sind klinisch nicht anwendbar
- D sind identisch mit historischen
- E basieren auf 200 Schätzwerten

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.

PERSPEKTIVE

Schwangerschaft verlängern

Progesteron nach akuter Tokolyse

Zur Prävention von Frühgeburten bei Zervixinsuffizienz oder vorausgegangener Frühgeburt hat sich Progesteron in Studien bereits als effektiv erwiesen. Eine Metaanalyse bestätigte die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit vaginalem Progesteron auch nach akuter Tokolyse.

Nach einer Datenbankanalyse gingen fünf randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 441 Einlingsschwangerschaften in die Auswertung ein. 223 Frauen hatten nach der primären Tokolyse vaginales Progesteron zur Erhaltungstherapie bekommen – meist 200 mg/Tag, in zwei Studien mit 74 Fällen doppelt so viel. Die Kontrollgruppe hatte in zwei Studien mit insgesamt 215 Teilnehmerinnen ein Placebo erhalten, ansonsten keine Therapie.

Durch die Progesterontherapie sank das Risiko einer Frühgeburt vor der 37. SSW um 29% (42 versus 58%). Die Schwangerschaft der Frauen bestand nach der akuten Tokolyse durchschnittlich 13,8 Tage länger, das Gestationsalter bei der Entbindung stieg um 1,29 Wochen. Die Inzidenz wiederholter vorzeitiger Wehentätigkeit sank unter Progesteron fast um die Hälfte (24 versus 46%). Die Rate neonataler Sepsisfälle reduzierte sich von 7 auf 2% (Kontrolle vs. Verum). Auf die neonatale Mortalität, die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung oder die Inzidenz eines Atemnotsyndroms hatte die Progesterongabe keinen Einfluss.

Trotz der ermutigenden Ergebnisse halten die Autoren aber die Datenlage noch nicht für ausreichend, um einen Wechsel in der klinischen Versorgung von Schwangeren nach der erfolgreichen Tokolyse vorzeitiger Wehen zu propagieren. Gründe sind die fehlende Verblindung in einigen Studien, die unterschiedlichen eingesetzten Dosierungen sowie die generell schlechte Studienqualität. **CW**

M Suhag A et al.: Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 479-87

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160029

Biometrie

Hautfarbe bestimmt fetales Wachstum

Ethnische Unterschiede fanden in fetalen Wachstumsstandards bisher keine Beachtung. Forscher aus den USA sammelten Datenmaterial, um diesen Mangel zu beheben.

In die Kohortenstudie gingen 1737 Einlingsschwangerschaften mit geringem Komplikationsrisiko ein. Ein guter Gesundheitszustand und normales Wachstum des Feten wurde allen Frauen sowohl bei der Eingangsuntersuchung in der 8. bis 13. SSW als auch bei der Entbindung bestätigt. Die Frauen klassifizierten sich selbst als nicht-lateinamerikanische Weiße (614) oder Schwarze (611), als Lateinamerikanerin (649) oder Asiatin/Pazifik-Insulanerin (460). Zu Studienbeginn und bei fünf weiteren Ultraschalluntersuchungen in der 16. bis 41. SSW wurden jeweils der biparietale Durchmesser des Schädels (BPD), Humerus- (HL) und Femurlänge (FL) sowie Kopf- (HC) und Abdomenumfang (AC) bestimmt und daraus das fetale Gewicht nach der Hadlock-Formel berechnet.

Die fetalen Wachstumskurven der vier ethnischen Gruppen gingen ab der 16. SSW signifi-

kant auseinander. In der 32. SSW wogen weiße Kinder im Schnitt 1958 g, lateinamerikanische 1877 g, schwarze 1836 g und asiatische 1831 g. Bis zur 37. SSW stieg der Gewichtsunterschied zwischen weißen und dunkelhäutigen Babys auf fast 250 g. Bereits in der 10. SSW zeigten sich Differenzen bei der Humerus- und Femurlänge. Allerdings fanden sich hier bei Schwarzen höhere Werte als bei Weißen.

Die klinischen Auswirkungen dieser ethnischen Unterschiede beim fetalen Wachstum waren beträchtlich. Ausgehend von der Referenz für Weiße müsste man in der 35. SSW bei 12 bis 15% der Feten mit einer anderen Hautfarbe von einer Wachstumsrestriktion (Gewicht unterhalb der 5. Perzentile) ausgehen. **CW**

K Buck Louis GM et al.: Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 449.e1-41
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160028

Extreme Frühchen

Psychische Gesundheit im Alter von 30

Kanadische Psychiater untersuchten in einer prospektiven Längsschnittstudie, ob Menschen, die als extreme Frühgeburten auf die Welt kamen, in der dritten Lebensdekade vermehrt unter psychiatrischen Störungen oder psychischen Problemen litten. Es handelt sich um die weltweit am längsten nachbeobachtete Kohorte extremer Frühchen.

Verglichen wurden 84 Neugeborene <1000 g Körpergewicht mit 90 Personen mit normalem Geburtsgewicht (≥2500 g). Anhand des Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) erfasste man neun häufige psychiatrische Diagnosen (ausgenommen Essstörungen, Psychose und Suizidalität). Ferner berechnete man das Risiko für eine psychiatrische Störung in einer Subgruppe von 26 Personen, die „small for gestational age“ (SGA: Gewicht <10. Perzentile des Gestationsalters) waren, sowie in einer Subgruppe von 24 Teilnehmern, deren Mütter in der Schwangerschaft Kortikosteroide erhalten hatten. Die Gesamtgruppe der extremen Frühchen zeigte eine geringere Wahrscheinlichkeit für Substanzabhängigkeit/-missbrauch (OR 0,38), aber eine höhere für nicht-substanzgebundene psychiatrische Störungen (OR 2,47). Die SGA-Gruppe zeigte ein ähnliches Risikomuster mit höheren Effektstärken (OR 0,11 bzw. 3,82).

Antenatal Kortikosteroid-exponierte Frühchen hatten noch höhere Risiken für psychische Erkrankungen, vor allem generalisierte Angststörungen (OR 3,42), den generalisierten Typ einer sozialen Phobie (OR 5,80) und ADHS vom Unaufmerksamkeits-Typ (OR 11,45). Bei ihnen war das Risiko für substanzbezogene Störungen nur tendenziell verringert (OR 0,74). Zudem deutete sich dabei eine von der Steroid-Dosis abhängige Risikoerhöhung an. **JL**

K Van Lieshout RJ et al.: Mental health of extremely low birth weight survivors in their 30s. Pediatrics 2015; 135(3): 452-9

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151221

Neueste Studienergebnisse

tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:

www.gyn-depesche.de/newsletter

Gewebeschäden nach der Geburt

Verletzungen im MRT sichtbar

Bei der Geburt wird das Beckenbodengewebe enorm beansprucht, was häufig zu Verletzungen führen kann. In einer aktuellen Studie wurden die postpartalen Heilungsraten per MRT unter die Lupe genommen.

Forscher evaluierten die geburtsbedingten muskuloskeletalen Verletzungen von 68 Frauen mit erhöhtem Risiko für Risse am M. levator ani. Sieben Wochen und acht Monate post partum untersuchte man das Gewebe mittels flüssigkeits-sensitivem MRT, wie es auch bei Sportverletzungen eingesetzt wird. Zwei Radiologen bewerteten den Schweregrad von Brüchen und Knochenmarksödemen im Schambeinbereich sowie Rissen und Ödemen am M. levator ani (LA).

Sieben Wochen nach der Geburt wiesen rund 90% der Patientinnen Verletzungen von Knochen oder Muskeln im Schambereich auf, davon 66% ein Knochenmarksödem, 29% eine subkortikale Fraktur und 90% ein LA-Ödem. Acht Monate post partum hatten sich die Verletzungen signifikant verbessert. Bei fünf Frauen mit Knochenmark- und einer mit LA-Ödem änderte sich der Zustand nicht. Bei 41% kam es zu Rissläsionen im Afterhebermuskel, die bei der zweiten Untersuchung fast nie Heilfortschritte zeigten.

KOMMENTAR

Eine aktuelle Studie zeigt, wie die Beckenbodenmuskulatur zumindest bei Ratten ihre enorme Dehnbarkeit erreicht: Die Zahl, nicht aber die Länge der Sarkomere nahm ab Mitte der Schwangerschaft um 21 bis 37% zu. In der späten Phase der Schwangerschaft wuchs die extrazelluläre Matrix im Steißbeinmuskel um 140% an.

Nygaard I: New directions in understanding how the pelvic floor prepares for and recovers from vaginal delivery. Ebd. 121-2

Das Ausmaß der LA-Risse war signifikant mit der LA-Kontraktionskraft und der Absenkung der posterioren Vaginalwand assoziiert. Für Ödeme oder Frakturen fand man dagegen keine geeigneten Prädiktoren. **OH**

K Miller JM et al.: Evaluating maternal recovery from labor and delivery: bone and levator ani injuries. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(2): 188e1-11

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151247

CAVE

Laktationshemmung

Kardiovaskuläres Risiko mit Bromocriptin

Das Mutterkorn-Derivat Bromocriptin kann in geringen Dosen eingesetzt werden, um die Muttermilch-Produktion zu stoppen. Laut einer aktuellen Studie ist Fehlanwendung häufig und die Folgen oft schwer.

Aufgrund hoher Nebenwirkungsraten wurde die Zulassung von Bromocriptin zur Laktationshemmung in den USA und Kanada zurückgezogen. In Frankreich, wo die Stillrate mit knapp 70% recht niedrig ist, wurde dagegen die Fachinformation aktualisiert. In einer aktuellen Pharmakovigilanz-Studie prüften Forscher, ob sich die Rate ernster Nebenwirkungen (NW) dadurch verbessert hat.

Aus 105 Berichten aus der French Pharmacovigilance Database sowie aus Angaben des Zulassungsinhabers zwischen 1994 und 2010 ergab sich eine Rate von 5,1 NW pro 100 000 exponierte Patientinnen. Etwa 70% der NW waren kardiovaskulär. Bei knapp zwei Drittel dieser Fälle wurde die Medikation entgegen der

Fachinformation trotz erster Symptomanzeichen fortgesetzt oder nicht sachgemäß aufgetitriert. Bei fast 50% lag außerdem mindestens ein prädisponierender Faktor vor, z. B. Übergewicht, Rauchen oder Hypertonie. Knapp 15% der Patientinnen zeigten neurologische Nebenwirkungen, die in 40% der Fälle mit non-konformem Gebrauch verknüpft waren. Gleiches galt für sieben der neun Patientinnen mit psychiatrischen NW. Die Autoren raten, besser auf nicht-pharmakologische Optionen oder andere Mutterkorn-Derivate zurückzugreifen. **OH**

S Bernard N et al.: Severe adverse effects of bromocriptine in lactation inhibition: a pharmacovigilance survey. *BJOG* 2015; 122(4): 1244-51

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151246

Hepatitis B

Schlechte postpartale Versorgung

Um eine vertikale Übertragung zu verhindern, werden Schwangere standardmäßig auf Hepatitis B (HBV) gescreent. Postpartal kommt die Versorgung infizierter Mütter allerdings oft zu kurz.

Laut den Leitlinien des American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) sollten HBV-infizierte Schwangere zu einem Spezialisten überwiesen werden, der die Routineüberwachung der Lebererkrankung und das Screening auf hepatozelluläres Karzinom (HCC) übernimmt. Dass dieser Empfehlung häufig nicht Folge geleistet wird, zeigten Forscher aus Massachusetts. Dort entbanden zwischen 2002 und 2012 291 Frauen mit bestehender chronischer HBV-Infektion (positiver HBsAg-Test). Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei etwa 30 Jahren.

Während des im Schnitt etwa dreijährigen Follow-ups erhielten lediglich 47% der Frauen eine postpartale HBV-Versorgung bei einem Spezialisten (meist Gastroenterologen oder Hepatologen). 39% dieser Patientinnen wurden bereits während der Schwangerschaft untersucht. Patientinnen mit positivem HBsAg hatten eine mehr als viermal höhere Wahrscheinlichkeit für ein postpartales HBV-Follow-up (OR 4,45).

Im Jahr nach dem initialen positiven HBsAg-Testresultat wurden allerdings nur bei 19% der Patientinnen die in den Leitlinien vorgegebenen Werte überwacht (HBsAg, HBeAb, HBV DNA und ALT). Unter den Frauen, die ein entsprechendes Follow-up erhielten, war die Adhärenz mit 20 bis 44% zudem sehr gering. **OH**

K Chang MS et al.: Postpartum care for mothers diagnosed with hepatitis B during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(3): 365.e1-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151235



Chronische Endometritis

Veränderte Uterus-Kontraktilität

Ausgehend vom subendometrialen Myometrium zeigt der Uterus ein zyklusabhängiges Kontraktionsmuster. Bei chronisch entzündetem Endometrium verändern sich Richtung und Frequenz der Wellenbewegungen.

Im gesunden Zustand verlaufen die endometrialen Kontraktionswellen (EW) in der Follikelphase überwiegend in anterograder Richtung (vom Fundus zur Zervix). Vermutlich unterstützt das die Leerung der Gebärmutterhöhle. In der periovulatorischen Phase bewegen sich die EW meist retrograd, was wahrscheinlich den Spermientransport fördert. Das Pausieren der Kontraktion in der Lutealphase könnte die Einnistung des Embryos erleichtern.

Inwiefern Entzündungsprozesse auf dieses Muster Einfluss nehmen können, untersuchten Forscher an jeweils 45 Hysterektomie-Patientinnen mit oder ohne chronische Endometritis. Mittels dreiminütigem transvaginale Ultraschall zeichnete man das uterine Kontraktionsmuster sowohl in der periovulatorischen als auch mittlutealen Phase auf (Zyklustage elf bis 14 bzw. 19 bis 22). In der periovulatorischen Phase beobachtete man mit bzw. ohne Endometritis retrograde EW in 26,7 vs. 88% der Fälle,

anterograde bei 24 vs. 0%, entgegengesetzte EW bei 22,7 vs. 12% sowie ungerichtete und fehlende EW bei jeweils 13,3 vs. 0%. In der mittlutealen Phase zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede (41,3 vs. 61,3% ungerichtet; 24 vs. 25,4% entgegengesetzt; 13,3 bzw. 5,3% vs. 0% anterograd bzw. retrograd und 16,1 vs. 13,3% fehlende EW). Zudem hatten Endometritis-Patientinnen in der periovulatorischen Phase eine höhere Kontraktionsfrequenz (3,65 vs. 3,17 Kontraktionen pro Minute).

Die bei Endometritis reduzierte retrograde Bewegung in der periovulatorischen Phase und die erhöhte anterograde und retrograde Kontraktionsaktivität in der Lutealphase könnten zu häufig beobachteten Fertilitätsproblemen beitragen. Einen ähnlichen Zusammenhang vermuten die Autoren auch bei Endometriose. **OH**

█ Pinto V et al.: Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril* 2015; 103(4): 1049-52

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151240

Möglicher Biomarker

MicroRNA als Endometriose-Anzeiger

MicroRNA (miRNA) sind kurze RNA-Sequenzen, die die Genexpression regulieren und auch im Blut nachweisbar sind. Als Endometriosemarker haben sie hohes Potenzial.

Patientinnen mit Endometriose weisen eine aberrante miRNA-Expression auf, unter anderem bei let-7-a bis -f sowie miR-135a und miR-135b. Inwiefern sich diese Sequenzen als diagnostische Marker eignen, prüften Forscher in einer Fall-Kontroll-Studie mit 24 Laparoskopie-Patientinnen mit bzw. ohne mittelschwerer bis schwerer Endometriose. Vor dem Eingriff entnahm man den Teilnehmerinnen Blutproben und bestimmte darin die miRNA-Spiegel in Abhängigkeit von der Zyklusphase.

Verglichen mit der Kontrollgruppe hatten Frauen mit Endometriose stärkere Schmerzen und höhere CA-125-Spiegel (VAS-Score 5,40 vs. 2,08 bzw. 103,25 vs. 17,48 U/ml). Die Expression von zirkulierendem let-7b und miR-135a war bei Endometriose um den Faktor 3,2 bzw. 2,0 geringer (p=0,021 bzw. 0,025). Die Spiegel von let-7d und let-7f fielen tendenziell auch ge-

ringer aus. Die let-7b-Expression war dabei eng mit dem CA-125-Serumspiegel verknüpft (negative Korrelation mit r= -0,333).

Bei den gesunden Frauen zeigten die miRNA-Spiegel keine Unterschiede zwischen der sekretorischen und der Proliferationsphase. Endometriotische Patientinnen zeigten hingegen in der sekretorischen Phase eine signifikant höhere Expression von let-7a, -d, -e und -f. Verglichen mit der Kontrollgruppe war in der Proliferationsphase die Expression von let-7b bis -e bei Endometriose fünf- bis 17-fach geringer.

Dabei erreichte let-7d die höchste diagnostische Aussagekraft mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 83%. Noch genauer gelang die Unterscheidung nur mit der Kombination von let-7b, -d und -f. Zu den Target-Genen von let-7b und miR-135a zählen unter anderem BACH1 und IGF2BP1, die bei der Ab-

PRAXIS-TIPP

Hysterektomie

Erhöhtes Risiko für Thromboembolie

US-amerikanische Gynäkologen suchten nach Risikofaktoren für venöse Thromboembolien nach einer Hysterektomie.

Nach über 20 000 Hysterektomien im US-Bundesstaat Michigan kam es in 110 Fällen innerhalb von 30 Tagen zu einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie. Patientinnen mit einer postoperativen venösen Thromboembolie hatten einen höheren BMI, häufiger Hypertonie, ein Karzinom als OP-Indikation, einen abdominalen Zugangsweg, eine längere Operationszeit und höhere Blutverluste. Auffällig war außerdem, dass ausgerechnet bei Frauen, die prä- und/oder postoperativ Heparin zur Thromboseprophylaxe erhalten hatten, häufiger Thromboembolien auftraten. Offensichtlich lagen bei diesen Patientinnen aber weitere Risikofaktoren vor, die die Entscheidung zur Heparinisierung beeinflusst hatten.

Als stärkster Risikofaktor für postoperative Thromboembolien erwies sich die abdominale Hysterektomie: Im Vergleich zum vaginalen oder laparoskopischen Zugang stieg das Risiko dadurch auf mehr als das Zweieinhalbfache. Hier sahen die Autoren Verbesserungspotenzial, denn das Gewicht der Gebärmutter lag beim abdominalen Zugang in fast drei Viertel der benignen Fälle unter 200 g. Fast ebenso stark risikoe erhöhend wie der Bauchschnitt wirkte sich eine Krebsindikation aus. Ein BMI über 35 kg/m² verdoppelte das Thromboembolierisiko. Auch eine längere Operationszeit stellte sich als unabhängiger Risikofaktor heraus (aOR 1,55). **CW**

█ Swenson CW et al.: Risk factors for venous thromboembolism after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1139-44

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151138

wehr oxidativer Schäden beziehungsweise der Regulation Tumor-abgeleiteter Zellen eine Rolle spielen. **OH**

█ Cho S et al.: Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis. *Fertil Steril* 2015; 103(5): 1252-60

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151239



Interview zur Therapie der bakteriellen Vaginose

„Einem häufigen Problem durch pH-Senkung Herr werden“

Bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter ist die bakterielle Vaginose der häufigste Grund für vaginale Beschwerden. Ursache der Erkrankung sind die reduzierte Zellzahl der physiologischen Döderleinflora und die vermehrt nachweisbaren anaeroben Bakterien wie *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae*. Laktobazillenhaltige Vaginalsuppositorien (SymbioVag®) können die Verschiebung der Vaginalflora verhindern bzw. reduzieren und den vaginalen pH-Wert senken. So mindern sie die Symptome der bakteriellen Vaginose effektiv. Im Interview dazu Prof. Werner Mendling, Leiter des Deutschen Zentrums für Infektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe an der St. Anna-Klinik, Wuppertal.

Frage: Herr Prof. Mendling, würden Sie bei Patientinnen, die sich wegen einer bakteriellen Vaginose vorstellen, eine Untersuchung der Vaginalflora vor der Behandlung empfehlen?

Prof. Mendling: Vor der Therapie steht immer eine korrekte Diagnose. Sie wird mithilfe des pH-Werts und des Nativpräparates gestellt. Bei Nachweis einer bakteriellen Vaginose (BV) und einer pH-Wert-erhöhung über 4,5 besteht eine Therapieindikation, sofern die Patientin nicht beschwerdefrei ist. Eine zusätzliche Informa-

tion gibt die Untersuchung der vaginalen Mikrobiota hinsichtlich einiger typischer „Markerbakterien“. Dazu zählen H₂O₂-produzierende Laktobazillen und eine erhöhte Anzahl von *Atopobium vaginae*, einem typischen Bakterium bei bakterieller Vaginose.

Woran liegen die hohen Rückfallraten bei bakteriellen Vaginosen nach einer Therapie mit Metronidazol?

Bei der Erkrankung kommt es zur Bildung von bakteriellen Biofilmen an der Vaginalwand, die große Mengen von bestimmten Stämmen von *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* und anderen Vaginose-assoziierten Bakterienarten enthalten. Interessanterweise nimmt bei der BV auch die Zahl von *Lactobacillus iners* zu, der dann andere „gute“ Laktobazillusarten verdrängt. Mit allen bisher empfohlenen Therapien kann der Biofilm nicht aufgelöst werden, so dass es innerhalb der folgenden Wochen zum Rezidiv kommt, wenn die eigenen immunologischen Kräfte gemeinsam mit den Laktobazillen nicht „das Ruder herumreißen“.

Ist eine Kombination von laktobazillenhaltigen Suppositorien und Antibiose sinnvoll?

Nach meiner Auffassung ist eine Kombination von Antibiotika und Laktobazillen



Prof. Dr. med. Werner Mendling

Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Leiter des Deutschen Zentrums für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe an der St. Anna-Klinik, Wuppertal

nicht sinnvoll, wohl aber die Verabreichung von Laktobazillen nach einer antibiotischen Therapie zur Prophylaxe von Rezidiven. Eine Metaanalyse bisheriger Studien hat gezeigt, dass die Gabe von Laktobazillen bei Europäerinnen Rezidive einer bakteriellen Vaginose signifikant reduziert. Allerdings liegen solche Daten nur für einen Zeitraum von vier Wochen nach Therapieende vor, was hinsichtlich der bekannten Rezidivquote von über 60% nach sechs Monaten deutlich zu kurz ist. Eine Therapie der BV mit Heilung allein durch Laktobazilluspräparate ist nach allen bisher dazu durchgeführten Studien nicht möglich. Die Analyse von Schwiertz et al.¹ zeigt aber, dass mit dem in der Studie untersuchten Präparat SymbioVag® eine für Arzt und Patientin signifikante Linderung der Symptome der bakteriellen Vaginose möglich ist.

Literatur

[1] Schwiertz A et al., *Gynecol Obstet (Sunnyvale)* 2015; 5: 275; doi: 10.4172/2161-0932.1000275

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2016 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der SymbioPharm GmbH, Herborn

Aktuelle Studie¹ zu SymbioVag®

- Es wurden 103 Frauen zwischen 18 und 56 Jahren mit bakterieller Vaginose untersucht.
- SymbioVag® senkte den vaginalen pH-Wert, erhöhte die Laktobazillenzahlen und drängte Vaginose-assoziierte Anaerobier zurück.
- Die Zellzahlen des Metronidazol-resistenten Bakteriums *Atopobium vaginae* gingen bei 55% der Frauen signifikant zurück.
- Bei 80 bis 92% der Patientinnen besserten sich die Symptome der bakteriellen Vaginose mit SymbioVag®.

Hinweis

- Die natürliche und gut verträgliche Therapieform kann mehrmals durchgeführt werden.

Hitzewallungen und Nachtschweiß Verbieten für KHK?

Rund um die Menopause leiden bis zu 70% aller Frauen an vasomotorischen Beschwerden. Diese gehen mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankung einher.

Einige Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Hitzewallungen und Nachtschweiß in der Menopause und kardiovaskulären Erkrankungen hin. Diese Assoziation überprüften nun australische Forscher an über 11 500 herzgesunden Frauen im Alter zwischen 45 und 50 Jahren. 14 Jahre lang befragte man die Teilnehmerinnen alle drei Jahre zum Auftreten vasomotorischer Beschwerden und erfasste alle Fälle von koronarer Herzerkrankung (KHK).

Bei Baseline gaben 14% der Patientinnen an, selten an Nachtschweiß zu leiden; 7% waren häufig betroffen. Für Hitzewallungen ergaben sich ähnliche Werte. Die Häufigkeit der Symptome hing dabei von Lebensstil- und kardiovaskulären Risikofaktoren ab, wie BMI, Raucherstatus und Hypertonie. Bis zum Studienende erkrankten 187 Frauen an KHK. Frauen, die häufig an Hitzewallungen oder Nachtschweiß litten, trugen dabei ein mehr als zweifach höheres KHK-Risiko als beschwerdefreie Frauen (OR 2,18 bzw. 2,38). Adjustiert nach menopausalem Status, Lebensstil und weiteren Risikofaktoren fiel das Risiko etwas geringer aus, war aber immer noch signifikant erhöht (OR 1,70 bzw. 1,84). Die Assoziation lässt sich daher nicht allein durch die typischen Faktoren Übergewicht, Diabetes oder hohen Blutdruck erklären. **OH**

K Herber-Gast GCM et al.: Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG* 2015; 122: 1560-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160146



„ICH SCHREIBE IHNEN ZWEI MITTEL AUF: DAS EINE LÄSST SIE EINSCHLAFEN, DAS ANDERE HÄLT SIE WACH.“

PERSPEKTIVE

Dyspareunie

DHEA gegen Scheidentrockenheit

Etwa 60% aller postmenopausalen Frauen leiden an vulvovaginaler Atrophie und ihren Folgen für das Sexualleben. Intravaginal appliziertes DHEA kann die Symptome lindern, wie eine nordamerikanische Doppelblindstudie belegt.

An der Phase-3-Studie nahmen 255 postmenopausale Frauen teil. Sie erhielten randomisiert über zwölf Wochen täglich 0,25% oder 0,5% DHEA (Dehydroepiandrosteron) in Form von Vaginalsuppositorien oder Plazebo. Initial litten alle Frauen an mittelschweren bis schweren Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, was als das belastendste Symptom der Atrophie angegeben wurde.

Nach sechs und nach zwölf Wochen DHEA-Behandlung zeigten sich im zytologischen Abstrich erheblich weniger parabasale und mehr superfizielle Zellen. Die Unterschiede zu Plazebo waren mit der höheren DHEA-Konzentration besonders deutlich ausgeprägt. Der vaginale pH sank bei zwölfwöchiger Therapie von 6,5 auf 5,4 (0,5% DHEA) bzw. 5,7 (0,25%). Der Schweregrad der Dyspareunie verbesserte sich durch die 0,5%-ige DHEA-

Therapie von 2,63 auf 1,36 Punkte (46% größere Reduktion als mit Plazebo). Das selbst eingeschätzte Ausmaß der Scheidentrockenheit verringerte sich durch DHEA um 42% stärker als durch Plazebo. Die verringerte Atrophie wurde auch in einer gynäkologischen Untersuchung bestätigt.

Im Vergleich zu Östrogencremes wiesen die DHEA-Suppositorien nach Ansicht der Studienautoren bei der Behandlung der vulvovaginalen Atrophie deutliche Vorteile auf: Zum einen beeinflussten sie die Bluthormonspiegel praktisch nicht, zum anderen verbesserten sie Dyspareunie und auch die Vaginaltrockenheit signifikant. **CW**

K Archer DF et al.: Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015; 22: 950-63

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160081

Östrogenmangel

Muskeltraining gleicht hormonbedingtem Knochenichteverlust aus

Die abnehmende Ovarialfunktion führt während des menopausalen Übergangs zu einer veränderten Körperzusammensetzung mit einem höheren Fettanteil und Verlust an fettfreier Körpersubstanz und Knochendichte. Inwieweit dies Östrogen-gesteuert ist und ob Muskeltraining dem entgegenwirkt, untersuchten US-amerikanische Wissenschaftler.

70 gesunde prämenopausale Frauen erhielten fünf Monate lang jeweils zum Zyklusbeginn eine Injektion des GnRH-Analogons Leuprorelin. Zusätzlich bekamen sie randomisiert entweder transdermales Estradiol oder Plazebopflaster. Zwölf Frauen aus jeder Gruppe absolvierten viermal pro Woche ein angeleitetes Krafttraining.

Naturgemäß fielen die Progesteron- und Testosteronwerte durch die Leuprorelin-Behandlung bei allen Studienteilnehmerinnen deutlich ab. In der Gruppe mit Plazebopflaster sanken auch die Estron- und Estradiolspiegel, während sie durch die transdermale Applikation von Estradiol erhalten blieben. Die fettfreie Körpermasse nahm in der Plazebogruppe um 600 g ab

– mit Östrogensubstitution stieg sie dagegen leicht an (+300 g). Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Knochenmineraldichte.

Die Gesamtfettmasse veränderte sich in keiner Gruppe nicht signifikant. Allerdings hatten Frauen, die kein Östrogen erhielten, im CT größere Anteile an subkutanen und viszeralen Fettdepots im Abdominalbereich. Bekamen die Frauen kein Östrogen, gingen aber regelmäßig ins Fitnessstudio, blieben fettfreie Körpermasse und Knochendichte erhalten. **CW**

K Shea KL et al.: Body composition and bone mineral density after ovarian hormone suppression with or without estradiol treatment. *Menopause* 2015; 22: 1045-52

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160082



Hormoneller Einfluss

Klimakterium lässt Muskelkraft schrumpfen

Die körperliche Leistungsfähigkeit ist nicht nur vom Alter abhängig, sondern auch vom Menopausenstatus. Das belegt eine brasilianische Querschnittstudie.

In der nordbrasilianischen Stadt Parnamirim unterzogen sich 389 Frauen zwischen 40 und 65 Jahren körperlichen Leistungstests. Gemessen wurden die Greifkraft, die Ganggeschwindigkeit über 4 m und die Zeit, die sie benötigten, um fünf Mal ohne Zuhilfenahme der Arme von einem Stuhl aufzustehen. 104 Teilnehmerinnen waren prämenopausal, 152 perimenopausal und 133 postmenopausal.

Während sich die Ganggeschwindigkeit als relativ unabhängig vom Menopausenstatus erwies, nahm die Stärke des Händedrucks nach dem Ende der reproduktiven Phase signifikant ab. Auch beim „chair rising“-Test schnitten prämenopausale Frauen besser ab als peri- oder postmenopausale. Nach Analysen, in denen man Alter, sozioökonomischen Status, BMI, Parität und Alter bei der ersten Geburt berücksichtigte, blieb jedoch nur die Assoziation zwischen Greif-

kraft und Menopausenstatus erhalten.

Offensichtlich tragen der menopausale Übergang und der damit verbundene Östrogenrückgang zur Abnahme der Muskelmasse und -kraft im Alter bei. Zwar gilt der „chair rising“-Test als gutes Kriterium für die Muskelkraft der unteren Extremitäten. Die Schnelligkeit beim Aufstehen vom Stuhl und die Ganggeschwindigkeit werden jedoch stärker durch die Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislaufsystems und des Gleichgewichtssinns beeinflusst als die Greifkraft, so die Vermutung der Autoren. Bekannt ist auch, dass sich bei älteren Menschen die „chair rising“-Ergebnisse früher verschlechtern als die Ganggeschwindigkeit.

CW

S da Câmara SMA et al.: Menopausal status and physical performance in middle aged women: A cross-sectional community-based study in northeast Brazil. *PLoS ONE* 2015; 10(3): e0119480

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160041

PRAXIS-TIPP

Hormontherapie

Mehr Blutungen bei Hochdruckpatientinnen

Häufige Nebenwirkung einer kontinuierlichen Hormontherapie in der Postmenopause sind Uterusblutungen. Eine Hypertonie vergrößert das Risiko, ergab eine Auswertung von WHI-Daten.

Aus der WHI-Studie (Women's Health Initiative) gingen die Daten von 8506 postmenopausalen Frauen hervor, die eine kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Therapie erhalten hatten. 35,7% von ihnen nahmen Antihypertensiva und/oder hatten einen Blutdruck über 140 mm Hg systolisch bzw. 90 mm Hg diastolisch.

In den ersten zwölf Monaten der Hormontherapie kam es bei 42% der Frauen mindestens einmal zu endometrialen Blutungen. Das Vorliegen einer Hypertonie erhöhte das Blutungsrisiko in adjustierten Analysen um signifikante 7%. Als weitere Risikofaktoren ergaben sich eine geringe Compliance bei der Hormontherapie, asiatische Herkunft, ein kürzerer Abstand zur letzten Menstruationsblutung, Übergewicht und eine größere Endometriumdicke.

Die antihypertensive Therapie vergrößerte

die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Blutungen insgesamt um etwa ein Viertel im Vergleich zu unbehandelter Hypertonie. Eine Ausnahme stellten lediglich Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Betablocker dar: Diese Substanzklassen reduzierten das Blutungsrisiko um 47% bzw. 18%.

Mögliche Ursache für die anomalen Uterusblutungen unter der kontinuierlichen Hormontherapie sind Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Diese spielen – über Stimulation des Hormons Angiotensin II – auch in der Pathogenese der Hypertonie eine wesentliche Rolle.

CW

S Sriprasert I et al.: Incidence of endometrial spotting or bleeding during continuous-combined estrogen-progestin therapy in postmenopausal women with or without hypertension. *Menopause* 2015; 22: 1067-75

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160083

Hepatitis C erhöht Parkinson-Risiko

23-12-2015: In einer populationsbasierten Studie aus Taiwan war eine Infektion mit Hepatitis C signifikant mit einem um 29% erhöhten Risiko für eine Parkinsonerkrankung in den zwölf Folgejahren assoziiert (adjustierte Hazard Ratio 1,29; 95% Konfidenzintervall 1,06 – 1,56). Eine Hepatitis-B-Infektion hatte keinen Einfluss auf das Parkinsonrisiko.

Warnzeichen Akne

23-12-2015: Junge Männer mit Akne weisen gehäuft eine Insulinresistenz auf. Das zeigten Daten von 100 über 20-jährigen Aknepatienten und 100 gleichaltrigen Kontrollen ohne Akne. Eine Insulinresistenz fand sich bei 22% der Männer mit und 11% der Männer ohne Akne ($p=0,03$). Ein metabolisches Syndrom wiesen die Aknepatienten zwar numerisch, aber nicht signifikant häufiger auf (17 vs. 9%; $p=0,09$).

Ein Gläschen Wein darf weiter sein

11-12-2015: Wer die Diagnose einer frühen Alzheimer-Erkrankung erhalten hat, schadet sich mit einem moderaten Alkoholkonsum nicht – im Gegenteil. Ein solcher Alkoholkonsum war in einer dänischen Studie mit einer verringerten Mortalität in den nächsten 36 Monaten assoziiert. Ob das „Gläschen in Ehren“ auch den kognitiven Abbau verlangsamten kann, muss noch untersucht werden.

Grippeimpfung bei Pummelchen

09-12-2015: Adipöse Grundschulkindern entwickeln nach einer Studie mit 4 260 Kindern ungeimpft im Falle einer Influenza mehr Husten und verpassen die Schule häufiger als ihre nicht übergewichtigen grippekranken Mitschüler. Die Grippeimpfung reduziert die Influenzainzidenz bei adipösen Kindern auf ein Drittel und auf das Niveau geimpfter nicht-adipöser Kinder.

Lebertran-Revival

01-12-2015: Wer in Norwegen als 13- bis 18-Jähriger zur Vitamin-D-Versorgung regelmäßig Lebertran erhalten hatte, wies ein geringeres Risiko für eine spätere Multiple-Sklerose-Erkrankung auf als Jugendliche ohne Lebertran-Einnahme (Odds Ratio 0,67; 95% Konfidenzintervall 0,52 – 0,86). Lebertran in Kindheit oder jungem Erwachsenenalter schützte dagegen nicht – es scheint eine sensible Phase für den Effekt eines Vitamin-D-Mangels auf das spätere MS-Risiko zu geben.

SYNOPSIS

Mammakarzinom

Multiple Gentests: Was ist sinnvoll?

Die rasanten Fortschritte in der Gensequenzierung machen es möglich: Mittlerweile können mit sogenannten Panel-Tests nicht nur einzelne Gene auf krebsrelevante Mutationen untersucht werden, sondern Dutzende verschiedene gleichzeitig. Aber hat das auch klinischen Nutzen?

Verschiedene Multigen-Panel-Tests decken insgesamt über 100 Gene ab, von denen 21 mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs in Verbindung gebracht werden. Dass diese Tests verfügbar sind, heißt aber nicht, dass ihre klinische Validität und Nutzen nachgewiesen wären, kritisierten internationale Experten. Sie fassten zusammen, für welche Gene ausreichend Evidenz für eine Assoziation mit Brustkrebs besteht, um sie in die molekulargenetische Beratung einzubeziehen.

Durch zahlreiche Studien abgesichert ist, dass Mutationen im Bereich der Gene BRCA-1 und -2 das Risiko eines Mammakarzinoms erheblich erhöhen – auf das Elf- bis Zwölffache im Vergleich zur Normalbevölkerung. Bestimmte Mutationen innerhalb des DNA-Reparatur-Gens PALB2 fallen vermutlich auch in die Hochrisiko-Kategorie. Eine Metaanalyse bezifferte das relative Risiko auf 5,3; allerdings ließ die Statistik keine verlässlichen Aussagen zu.

Variationen der mit dem Li-Fraumeni- bzw. Cowden-Tumorsyndrom assoziierten Gene TP53 und PTEN steigern das Brustkrebsrisiko ebenfalls beträchtlich; valide Zahlen dazu fehlen jedoch. Zu einem zwei- bis vierfach höheren Risiko führen CHEK2-, ATM- und NF1-Mutationen. Relativ sicher ist auch, dass STK11, CDH1 und NBN in einem Zusammenhang mit einer Prädisposition für Brustkrebs stehen. Für andere Gene ist die Evidenz derzeit nicht ausreichend, um sie in molekulargenetische Analysen zum Brustkrebsrisiko aufzunehmen, so das Fazit des Expertengremiums.

CW

Easton DF et al.: Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med 2015; 371: 2243-57

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160044

Sofortrekonstruktion der Brust

Gefahr durch verzögerte Chemo?

Im Brustkrebsmanagement geht der Trend von der einfachen Mastektomie hin zur sofortigen Brustrekonstruktion. Führt der komplexere Eingriff zu einem späteren Beginn der adjuvanten Chemotherapie und damit zu einem schlechteren Outcome?

Die sofortige Brustrekonstruktion (immediate breast reconstruction, IBR) hat gegenüber einer einfachen Mastektomie zwar ästhetische Vorteile, ist aber mit einer höheren Komplikationsrate verbunden. Ob deshalb die adjuvante Chemo unnötig verzögert wird, prüfte man in einer Metaanalyse von 14 retrospektiven Kohortenstudien. Eingeschlossen waren etwa 3300 bzw. 1900 Brustkrebspatientinnen mit adjuvanter Chemotherapie, die einer einfachen Mastektomie oder IBR unterzogen wurden.

In einer Studie führte eine IBR gegenüber Mastektomie zu einem um 12,6 Tage früheren Start der adjuvanten Chemo, in vier weiteren zu einem 6,6 bis 16,8 Tage späteren Therapiebeginn. Sieben Studien fanden keinen Unterschied. Im Mittel dauerte es nach dem IBR- bzw. Mast-

ektomieeingriff 29 bis 61 bzw. 21 bis 60 Tage, bis mit der Chemo begonnen wurde. Beide Verfahren lagen also unter der empfohlenen maximalen Zeitspanne von zwölf Wochen bis zum Therapiestart.

Möglicherweise beansprucht eine IBR aber mehr Zeit in der Planungsphase als eine Mastektomie. Mit effizienten Protokollen lässt sich das allerdings vermeiden. Obwohl eine IBR also nicht unbedingt zu einer Verzögerung führt, sollte man bei Patientinnen mit sehr aggressiven Tumoren oder metastasierender Erkrankung nicht riskieren, wertvolle Zeit zu verlieren. **OH**

Harmeling JX et al.: The effect of immediate breast reconstruction on the timing of adjuvant chemotherapy: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2015; 153: 241-51

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160040

Mammakarzinom

Frakturgefahr auch bei jungen Patientinnen

Überlebende einer Brustkrebserkrankung zeigen in Studien ein höheres Frakturrisiko. Ob das auch für junge Patientinnen zutrifft und inwieweit es von der Art der adjuvanten Therapie beeinflusst wird, untersuchten taiwanische Wissenschaftler.

Aus Versicherungsunterlagen gingen die Daten von 5146 Brustkrebspatientinnen im Alter von 20 bis 39 Jahren in Taiwan hervor. 63% erhielten adjuvant Tamoxifen, 52% Chemotherapie, 24% Radiotherapie, 8% Aromatase-Inhibitoren (AI) und 3% den monoklonalen Antikörper Trastuzumab. Während der Nachbeobachtungszeit von im Mittel knapp drei Jahren traten bei 1,4% der Frauen Frakturen auf.

Eine adjuvante Chemo- oder Tamoxifentherapie erhöhte das Frakturrisiko leicht, aber nicht signifikant. Durch AI stieg das Risiko auf mehr als das Siebenfache, Trastuzumab vergrößerte es auf das Fünffache, die Strahlentherapie auf das 4,4-Fache. Patientinnen, die AI erhielten, erlitten häufiger Hüftfrakturen, während es nach einer Radiotherapie eher zu Wirbelbrüchen kam. Mit der Zahl der Bestrahlungen nahm auch das Frakturrisiko zu. Über die eingesetzten Strahlendosen lagen keine Informationen vor. Bei der AI-Therapie stieg das Risiko bei einer Behandlungsdauer von mehr als 180 Tagen ebenfalls, allerdings erwies sich der Unterschied hier als nicht signifikant. Die bekannte Gefahr eines Knochenmasseverlusts durch AI betrifft folglich nicht nur postmenopausale, sondern auch jüngere Patientinnen.

CW

Chang C-H et al.: Fracture risk and adjuvant therapies in young breast cancer patients: A population-based study. PLoS ONE 2015; doi:10.1371/journal.pone.0130725

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160043



„SOLLTEN SIE BAKTERIEN ODER ANDERE UNREINHEITEN ENTDECKEN, SCHLAGEN SIE ALARM.“

38th San Antonio Breast Cancer Symposium, Dezember 2015

Zirkulierende Tumorzellen – Kardioprotektion – endokrine Resistenz

Jedes Jahr im Dezember zieht es Brustkrebsexperten aus aller Welt nach Texas zum San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). Die deutschsprachige Beteiligung war dieses Mal ausgesprochen hoch: Sechs der 43 mündlichen Präsentationen und zahlreiche Poster stammten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Eine Analyse der Adjuvanz-Studie SUCCESS A unterstreicht die prognostische Bedeutung persistierender zirkulierender Tumorzellen (CTC) im Langzeit-Follow-up. Die Studie umfasste 3754 Hochrisiko-Patientinnen mit frühem Brustkrebs, die zu einer Chemotherapie mit FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) gefolgt von Docetaxel oder zu FEC gefolgt von Docetaxel/Gemcitabin randomisiert wurden. Außerdem wurde die zwei- mit der fünfjährigen Gabe von Zoledronsäure verglichen, berichtete *Prof. Wolfgang Janni*, Ulm.

Die Analyse umfasste Proben von 1087 Patientinnen mit einer CTC-Bestimmung vor und zwei Jahre nach Chemotherapie. 18,2% waren bei der zweiten Messung CTC-positiv. Diese Pa-



Etwa jede fünfte Patientin ist zwei Jahre nach adjuvanter Chemotherapie CTC-positiv

Prof. Wolfgang Janni, Ulm

tientinnen hatten nach median 37 Monaten eine signifikant ungünstigere Prognose als CTC-negative Frauen ($p < 0,001$). In der Multivarianzanalyse erwies sich das Vorhandensein von CTC zwei Jahre nach adjuvanter Chemo als unabhängiger prognostischer Faktor für ein schlechteres krankheitsfreies und Gesamtüberleben: Das Rezidivrisiko stieg um mehr als das Zweifache, das Sterberisiko um fast das Vierfache.

Am längsten überlebten Patientinnen, die sowohl vor als auch zwei Jahre nach Chemotherapie CTC-negativ waren. Am schlechtesten schnitten anhaltend CTC-positive Patientinnen ab. Das CTC-Monitoring im Rahmen der Brustkrebs-Nachsorge könnte also ein sinnvoller Überwachungsmarker sein, um Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko zu identifizieren, so Jannis Fazit.

Kardioprotektion bei Trastuzumab

Die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion unter adjuvanter Trastuzumab-Therapie ist häufig; bei 1 bis 5% der Patientinnen tritt eine Herzinsuffizienz auf, erinnerte *Dr. Edith Pituskin*, Kanada. Ihre Arbeitsgruppe prüfte in der Studie MANTICORE 101 den Stellenwert einer Kardioprotektion mit Bisoprolol und Perindopril. 99 Patientinnen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs, die eine adjuvante Trastuzumab-basierte Chemotherapie, z. T. unter Einschluss von Anthrazyklinen erhielten, wurden randomisiert je einem Arm mit Bisoprolol oder Perindopril oder dem Placeboarm zugeführt.

Im Kontrollarm wurde nach 17 Zyklen Trastuzumab signifikant häufiger ein Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) gemessen als in den Verumarmen. Acht mit Placebo, aber nur je eine mit Bisoprolol oder Perindopril behandelte Patientinnen mussten die Trastuzumab-Therapie wegen des LVEF-Abfalls unterbrechen. Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen als Marker für ein kardiales Remodeling unterschied sich jedoch zwischen den Studiengrup-



Die Kardioprotektion mit Betablocker und ACE-Hemmer ist sicher und effektiv

Dr. Edith Pituskin, Edmonton, Kanada

pen nicht signifikant. In der Multivarianzanalyse waren LVEF bei Studienbeginn, Perindopril- und Bisoprolol-Gabe, nicht aber Trastuzumab-Dosis und Anthrazykline signifikante Prädiktoren für den Erhalt der LVEF.

Die prophylaktische Gabe von Betablocker und ACE-Hemmer erwies sich als sicher. Eine Hochtitration auf die Zieldosis war meist möglich. Die Blutdruckwerte unterschieden sich

wenig zwischen Placebo- und Bisoprololarm; allerdings war die Herzfrequenz erwartungsgemäß niedriger als mit Placebo. Perindopril führte bis Zyklus 17 zu einem leichten Blutdruckabfall. Keine Teilnehmerin setzte ihr Herzmedikament vorzeitig ab.

Überwindung der endokrinen Resistenz

BELLE-2 ist die erste randomisierte Phase-3-Studie, in der die Kombination eines Pan-PI3K-Inhibitors, nämlich Buparlisib, mit Fulvestrant geprüft wurde. Rationale für diese Kombination ist die häufige Überaktivierung des PI3K/mTOR-Signalweges bei der Entwicklung einer endokrinen Resistenz, erläuterte *Prof. José Baselga*, New York. Die Studie umfasste 1147 postmenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs. Sie wurden nach Progress unter oder nach Aromatasehemmer-Therapie randomisiert Fulvestrant plus Buparlisib oder Fulvestrant plus Placebo zugeführt.

Zwar wurde der primäre Endpunkt erreicht: Die Kombination führte zu einer signifikanten



Der PFS-Benefit von Buparlisib zusätzlich zu Fulvestrant ist nur moderat

Prof. José Baselga, New York

Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 1,9 Monate (5 vs. 6,9 Monate). Baselga wertete diese Verbesserung jedoch als nur moderat. Zudem war Buparlisib mit starken Nebenwirkungen assoziiert: Im Kombinationsarm waren Leberfunktionsstörungen, Hyperglykämie, Rash, Angst und Depressivität erheblich häufiger als im Kontrollarm. Zudem waren bei 46% der mit Buparlisib behandelten Patientinnen Dosisreduktionen, bei 56% Dosisunterbrechungen erforderlich.

Einen stärkeren Effekt hatte die Kombination bei Patientinnen mit PIK3CA-Mutationen und zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA): Hier wurde das PFS durch die Buparlisib-Addition mehr als verdoppelt (7,0 vs. 3,2 Monate; HR 0,56; $p < 0,001$). Bei Frauen ohne diese Mutationen war das PFS dagegen in beiden Armen mit 6,8 vs. 6,6 Monaten nahezu gleich. Derzeit laufen weitere Studien mit PIK3-Inhibitoren, um den prädiktiven Wert von PIK3CA-Mutationen in ctDNA und Tumorgewebe zu bestätigen. **KA**



Mammakarzinom

Molekulare Muster markieren Metastasierung

Mit Mikroarray-Techniken kann man diverse Subtypen von Brustkrebs unterscheiden. Diese Varianten korrelieren auch mit dem biologischen Verhalten der Tumoren hinsichtlich der Metastasierung. Damit erhält man Hinweise für die Therapie individueller Patientinnen.

Trotz unübersehbarer Fortschritte in der Therapie des Mammakarzinoms bleibt dieses bei Frauen die wichtigste Ursache von Krebstodesfällen. Letal ist in der Regel die Ausbreitung von Metastasen.

Die Metastasierung ist ein vielstufiger Prozess, mit verschiedenen Mustern des distalen Organbefalls. Mittels Genexpressions-Profilen wurden schon einige Korrelationen von Marker-Kombinationen mit der Art der Absiedelung definiert. Die klinische Anwendung dieser Daten ist aber noch nicht weit gediehen. Eine niederländische Arbeitsgruppe wollte diesen Prozess voranbringen und konzipierte eine retrospektive Analyse der Daten von Gewebe-Mikroarrays, die bei 263 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs vorgenommen worden waren und folgende Marker einschlossen: Östrogen-Rezeptor (ER), Progesteron-Rezeptor (PG), Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), Epidermal growth factor receptor (EGFR), Zytokeratin (CK5/6 und CK 14), E-Cadherin, TP53 und Ki67.

Die Mammakarzinom-Proben wurden in folgende Muster unterteilt: ER+/HER2-/Ki67high, ER+/HER2-/Ki67low, ER+/HER2+, ER-/HER2+ und ER-/HER2-.



Ausgedehnte ossäre Metastasen

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Metastasen betrug insgesamt 30 Monate. 75,8% der Fernmetastasen entwickelten sich innerhalb von fünf Jahren nach der Therapie des Primärtumors.

Die mediane Überlebenszeit betrug bei der Kombination ER-/HER2- 27 Monate, bei positivem HER2 52 Monate, bei dem Muster ER+/HER2-/Ki67high 76 Monate und schließlich bei ER+/HER2-/Ki67low 79 Monate.

Knochenmetastasen waren die häufigste Art von Fernmetastasen (70,6%), gefolgt von Leber (54,5%) und Lungenmetastasen (31,4%). Viszerale Metastasen (in Leber, Lunge oder Gehirn) fand man bei 76,8% des Kollektivs. Tumoren mit ER-/HER2- korrelierten in 81% mit viszeralen und in 55,2% mit Knochenmetastasen. Lag der Marker HER2+ vor, waren es 77,4% bzw. 69,8%, bei ER+/HER2-/Ki67high 75,7% und 87,8% sowie bei ER+/HER2-/Ki67low 76,9% bzw. 73,1%.

Patientinnen, die viszerale Metastasen entwickelten, bekamen im Verlauf häufiger multiple Metastasen, verglichen mit Patientinnen mit Knochenmetastasen. Das Metastasierungsmuster war ähnlich bei Frauen, die eine adjuvante systemische Therapie erhielten bzw. keine.

Der Östrogenrezeptor-Status war signifikant positiv korreliert mit Knochenmetastasen. Marker wie E-Cadherin und Zytokeratin 14 korrelierten mit viszeralen Metastasen. Bei TP53-Positivität traten vermehrt Gehirn-Metastasen auf. Die HER2-Positivität war in dieser Studie kein eindeutiger Marker für ein erhöhtes Risiko von Gehirn-Metastasen. Dies steht im Gegensatz zu anderen Untersuchungen. Das könnte darauf beruhen, dass kaum eine Patientin in der Analyse

eine HER2-gezielte Therapie erhielt.

Was bedeuten die Marker?

Krebs ist eine heterogene Erkrankung. Das drückt sich u. a. im klinischen Verhalten und in den Metastasierungsmustern aus. Als Erklärung für diese Heterogenität hatte *Stephen Paget* schon im Jahre 1889 seine „seed and soil“-Hypothese angeboten. Sie besagt, dass sich streuende Tumorzellen bevorzugt in den Körperregionen ansiedeln, die ihnen besonders günstige Wachstumsbedingungen bieten. Diese Theorie wird heute mehr denn je akzeptiert; an der Frage, was sie auf zellulärer oder molekularer Ebene bedeutet, arbeiten sich die Wissenschaftler bis heute ab.

In der vorliegenden Studie wurden die Patientinnen, von denen die untersuchten Proben stammten, im Zeitraum zwischen 1983 und 2009 behandelt. Ihre Tumoren waren im Mittel 3,2 cm groß. Es könnte sein, dass man bei der Untersuchung eines Kollektivs aus jüngerer Zeit (mit targeted therapy) und mit kleineren Tumoren zu anderen Korrelationen zwischen Markern und Metastasierung kommen würde. Weitere Studien zu diesem Themenkreis sind also angesagt.

Aktualisierte Marker-Muster könnten in der Zukunft bei der Entscheidung helfen, welche Patientinnen mit Brustkrebs mehr oder weniger intensiv überwacht werden sollten und welche Therapie bei dem individuellen Tumortyp den größten Nutzen verspricht.

WE

█ Savci-Heijink CD et al.: Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150: 547-557

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160050

Frage 9: Brustkrebs-Metastasen

- A entstehen meist in der Milz.
- B findet man oft im Skelett.
- C entstehen nie im Gehirn.
- D haben eine gute Prognose.
- E treten immer multipel auf.

Frage 10: Bei ER-/HER2- traten auf

- A in 81% viszerale Metastasen.
- B in 55,2% Knochenmetastasen.
- C in 81% Knochenmetastasen.
- D in 55,2% viszerale Metastasen.
- E ausschließlich Knochenmetastasen.

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.gyn-depesche.de/cme.

RENAISSANCE EINER HYPOTHESE

Das mehr als 100 Jahre alte „seed and soil“-Konzept fällt in der aktuellen Krebsforschung auf fruchtbaren Boden. Man hat erkannt, dass bei der Metastasierung Krebszellen nicht einfach irgendwo hin geschwemmt werden. Vielmehr ist das ein zielgerichteter Prozess, für den nichtmaligne Zellen eine entscheidende Rolle spielen. Im Falle des Ovarialkarzinoms tragen verschiedene Zellarten des Tumor-Stromas zur Förderung der Absiedlung bei (Yeung TL et al., 2015). Wenn sich Filiae von Lungenkrebs, Mammakarzinom oder Melanom im Gehirn niederlassen, sind offenbar Mikroglia und Astrozyten an der Bereitung des Bodens beteiligt (Fidler IJ, 2015). Die größte Bedeutung haben aber vermutlich „krebsassoziierte Fibroblasten“ (CAFs). Sie kommunizieren mit anderen Stromazellen des Tumors und ändern dabei ihre biologischen Eigenschaften. Neue therapeutische Strategien richten sich auch gegen diese Zellen (Ishii G et al., 2015).

Selten, aber gefährlich

Peritoneale Metastasen bei Mamma-Ca

Peritoneale Metastasen werden typischerweise bei Krebserkrankungen im Bauchraum beobachtet. Manchmal können sie aber auch bei Brustkrebs vorkommen.

Um die Prävalenz, Risikofaktoren und Prognose von Bauchfellmetastasen bei invasivem Mammakarzinom zu entschlüsseln, untersuchten Forscher Daten von knapp 3100 Brustkrebspatientinnen, die zwischen 2001 und 2010 operativ behandelt worden waren (Frauen mit intraduktalen Neoplasien oder benignen Brusterkrankungen waren ausgeschlossen). Anhand relevanter Symptome und abdominalem CT identifizierte man Patientinnen mit peritonealen Metastasen und verglich ihre Daten mit jenen von Frauen mit anderweitig lokalisierten bzw. ohne Metastasen.

Das Mamma-Ca war größtenteils unspezifisch, klein (T1) und wies keine Lymphknotenbeteiligung auf (N0). 84% der Tumore zeigten eine gleichmäßige Östrogenrezeptor-Expression. Etwa 30 bzw. 20% der Patientinnen hatten den luminalen Subtyp A bzw. B; Basal-ähnlicher und HER-angereicherter Subtyp waren nur selten vertreten. Fernmetastasen kamen bei 9,3% der Patientinnen vor und betrafen meist Knochen, Leber, Lunge oder entfernte Lymphknoten (68, 48, 43 bzw. 27%). 15 bzw. 7,6% der Metastasen betrafen das Gehirn bzw. Bauchfell. Über 70% der Frauen hatten Metastasen in mehreren Regionen. Peritoneale Metastasen kamen mit einer Prävalenz von 0,7% vor. Sie entwickelten sich später als alle anderen Sekundärmetastasen. Patientinnen mit Bauchfellmetastasen waren im Schnitt jünger, hatten einen geringeren BMI und wurden häufiger mit aggressiver adjuvanter Therapie behandelt als die anderen Frauen.

Prädiktive Faktoren für peritoneale Metastasen waren ein hochgradiger lobulärer invasiver Histotyp und fortgeschrittener TNM-Status. Insgesamt betrug das mittlere Überleben nach Metastasendiagnose 28 Monate. Für sekundäre Bauchfellmetastasen fiel es deutlich geringer aus. Laut den Autoren könnten operative Zytoreduktion und HIPEC die Prognosen für diese Patientengruppe künftig verbessern. **OH**

G Bertozzi S et al.: Prevalence, risk factors, and prognosis of peritoneal metastasis from breast cancer. *SpringerPlus* 2015; 4: 668

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160146

PRAXIS-TIPP

Zervixkarzinom

Neue europäische Empfehlungen, Teil I

31 Experten aus elf europäischen Ländern entwickelten auf der Basis von über 100 Publikationen Ergänzungen zu den bestehenden europäischen Leitlinien. In Teil I lesen Sie, was es zur Zervixkarzinomvorsorge Neues gibt; Teil II in der *Gyn-Depesche* 2/2016 beschäftigt sich dann mit der HPV-Impfung.

Es sollte – unabhängig vom Patientinnenalter – nur *eine* primäre Screening-Untersuchung durchgeführt werden (HPV-Test oder Zytologie), eine Ko-Testung sollte vermieden werden. Die routinemäßige HPV-Testung sollte ab einem Alter von 35 Jahren erfolgen. Beenden sollte man die HPV-Testung mit 60 oder 65 Jahren (vorausgesetzt, das letzte Ergebnis war negativ). Ein HPV-Screening sollte nach einem negativen Ergebnis frühestens nach fünf Jahren wiederholt werden. Das Intervall kann je nach Alter und Anamnese auch auf bis zu zehn Jahre verlängert werden.

Bei positivem HPV-Nachweis im primären Screening sollte die Patientin umgehend eine Zervix-Zytologie erhalten (Zytologie-Triage). Der Pap-Abstrich sollte aus dem selben Material wie die HPV-Testung erfolgen. Eine sofortige

Kolposkopie ist bei primärer HPV-Positivität nicht notwendig. Je nach Ergebnis sollten Patientinnen entweder einen erneuten HPV-Test oder eine Kolposkopie erhalten. Ist nach positivem HPV-Test die Zytologie unauffällig, sollte eine erneute HPV-Bestimmung frühestens nach sechs bis zwölf Monaten erfolgen. Für ein Wiederholungs-Screening nach frühestens sechs bis zwölf Monaten sind sowohl HPV-Test als auch Zytologie geeignet. Ist bei der Kontrolle die Zytologie negativ bei positivem HPV-Test, gibt es drei Optionen: zweite Folgeuntersuchung nach mindestens zwölf Monaten, Kolposkopie oder Rückführung ins Routine-Screening. **CB**

U von Karsa L et al.: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening ... *Papillomavirus Research* 2015; 1: 22-31
Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160130

Verknüpfte Risiken

IBD und zervikale Neoplasien

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (inflammatory bowel diseases, IBD) führen zu immunologischen Veränderungen und könnten auf diese Weise die Abwehr gegen HPV-Infektionen beeinträchtigen. Tatsächlich scheinen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa das Risiko für zervikale Neoplasien zu erhöhen.

Forscher in Dänemark untersuchten den Zusammenhang anhand nationaler Bevölkerungs- und Patientenregister. Im Zeitraum von 1979 bis 2011 erfasste man die Daten von etwa 18 700 Frauen mit Morbus Crohn (MC) und 8700 mit Colitis ulcerosa (CU) und berechnete die Screening- und Inzidenzrate zervikaler Neoplasien. Diese Zahlen verglich man mit Daten von über 1,5 Mio. altersgleichen gesunden Frauen. Dysplasien wurden in niedriggradige und hochgradige squamöse intraepitheliale Läsionen klassifiziert (LSIL bzw. HSIL).

Frauen mit CU gingen tendenziell häufiger zum Screening als jene der Kontrollgruppe (Inzidenzverhältnis IRR 1,06). Abgesehen davon war die Screening-Häufigkeit für alle Teilnehmerinnen gleich. Frauen mit CU trugen ein um 15

bzw. 12% erhöhtes Risiko für LSIL und HSIL, Frauen mit MC dagegen ein um 26 bzw. 28% erhöhtes Risiko. MC-Patientinnen entwickelten außerdem mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Zervixkarzinom (IRR 1,53). Ferner hing das Neoplasierisiko bei MC, nicht aber bei CU, von der Medikation ab. Das Risiko für HSIL stieg bei Anti-TNF α -Therapie um 85%, pro eingelöstes Rezept für hormonelle Kontrazeptiva um 2%. Umgekehrt zeigte sich auch in den zehn Jahren vor der Diagnose einer entzündlichen Darmerkrankung ein deutlicher Anstieg im Auftreten von HSIL oder Zervixkarzinom. **OH**

G Rungoe C et al.: Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 693-700

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160141

Modifizierbares Brustkrebsrisiko

Jeder vierte Fall ließe sich vermeiden

In Westeuropa erkrankt jede achte Frau in ihrem Leben an Brustkrebs, davon zwei Drittel im Alter über 50 Jahren. Wie viele Fälle gehen auf einen ungesunden Lebensstil zurück?

Übergewicht, körperliche Inaktivität, Alkohol- und Zigarettenkonsum sowie eine ballaststoffarme Ernährung erhöhen im postmenopausalen Alter das Brustkrebsrisiko. Forscher aus den Niederlanden versuchten abzuschätzen, wie hoch der Anteil dieser modifizierbaren Risikofaktoren am Gesamtrisiko der über 50-Jährigen im Jahr 2010 war (population attributable fraction, PAF).

Hierfür berechnete man die PAF zunächst für jeden Risikofaktor. Die einzelnen Werte für das relative Risiko erhob man aus Metaanalysen, die altersspezifischen Prävalenzen aus nationalen Umfragen (angenommen wurde eine Latenzzeit von zehn Jahren). Unter Berücksichtigung der altersspezifischen Brustkrebs-Inzidenzraten wurden die Ergebnisse zu einem Gesamtwert aufsummiert.

Im Jahr 2000 waren mehr als die Hälfte aller über 40-jährigen Frauen übergewichtig und körperlich wenig aktiv (< fünf Tage die Woche à 30 min). 75% konsumierten regelmäßig Alkohol,

42% waren derzeitige oder ehemalige Raucherinnen und fast 80% nahmen täglich weniger als 3,4g/1000 kJ an Ballaststoffen auf.

Im Jahr 2010 erkrankten 10 367 postmenopausale Niederländerinnen an Brustkrebs. Die untersuchten Lebensstilfaktoren konnten rund ein Viertel der Fälle erklären (PAF 25,7%). Der wichtigste Faktor war das mit dem Alter steigende Übergewicht (PAF 8,8%), gefolgt von Alkohol und körperlicher Inaktivität. **OH**

E van Gemert WA et al.: The proportion of postmenopausal breast cancer cases in the netherlands attributable to lifestyle-related risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152: 155-62

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160039

Staging bei Zervixkarzinom

Keine Sorge um Therapieverzögerung

Ob sich die onkologischen Erkenntnisse durch das chirurgische Staging auch auf die Prognose des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms auswirken, ist bislang nicht hinreichend belegt. Zumindest scheinen dadurch keine klinischen Nachteile zu drohen.

125 bzw. 130 Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IIB bis IVA erhielten eine Radiochemotherapie

auf Basis des klinischen Stagings (Standardarm) oder zunächst ein chirurgisches Staging (meist eine transperitoneale Laparoskopie).

Im Mittel entfernte man dabei 19 pelvine und 17 paraaortale Lymphknoten, von denen 2,4 bzw. 1,3 befallen waren. Bei einem Drittel der Fälle ergab sich daraus ein Upstaging des Tumors. Die perioperative Morbidität durch das laparoskopische Staging erwies sich als gering. In zwei Fällen kam es zu einem Blutverlust von mehr als 500 ml. Innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff traten bei neun Patientinnen Komplikationen auf: eine Thrombose, ein Ileus, vier symptomatische Lymphozelen, eine Nervenirritation und zwei erneute Laparoskopien. Vom operativen Staging bis zum Beginn der Radiochemotherapie vergingen im Schnitt 13 Tage.

Die Analyse der ersten Daten aus der noch laufenden Studie zeigt: Das chirurgische Staging ist mit einer geringen Komplikationsrate verbunden und führt nicht zu einer Verzögerung der primären Radiochemotherapie. Die Autoren halten es daher für sinnvoll, um zuverlässigere Informationen über die intraabdominelle Tumoraussaat und eventuelle Lymphknotenmetastasen zu erhalten. Ob sich dadurch auch die Überlebenszeit der Patientinnen verbessert, soll sich nach Abschluss der Studie zeigen. **CW**

K Köhler C et al.: Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: ... *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 503.e1-7

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/160031

LITERATURDIENST

Bestellung der Originalarbeiten

- Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online bei PubMed lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. www.gyn-depesche.de/150935).
- Alternativ schicken wir Ihnen gerne eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse <http://www.gyn-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten/>.
- Gerne können Sie die Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z. B. Gyn-Depesche 1/2016) und der am Ende genannten Nummer (z. B. 150935) per Post beim Verlag anfordern.

GFI. Gesellschaft für med. Information
 Leserservice
 Paul-Wassermann-Str. 15
 81829 München

Bitte schicken Sie uns hierfür 10,- Euro in Briefmarken und einen adressierten Rückumschlag zu.

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

Die Gyn-Depesche regelmäßig lesen

Wenn Sie die **Gyn-Depesche** regelmäßig erhalten möchten, füllen Sie bitte online das Formular www.gyn-depesche.de/abo aus,

oder schicken Sie uns Ihre Bestellung per Fax an 089/43 66 30-210

- Ich möchte die **Gyn-Depesche** abonnieren. Bitte schicken Sie mir alle 6 Ausgaben pro Jahr bis auf Widerruf zum aktuellen Jahresbezugspreis von 43,- Euro (zzgl. 6,90 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

Problematischer Alkoholkonsum

Auch besondere Trinkanlässe erfassen

Bei Befragungen zum Trinkverhalten bleibt der Konsum alkoholischer Getränke bei besonderen Gelegenheiten wie Feiern, Wochenenden, Ferien etc. oft unberücksichtigt, kann aber maßgeblich zum Gesamtkonsum beitragen. So klafft zwischen der herkömmlichen Erfassung des Alkoholkonsums und den Verkaufszahlen in England eine Lücke von mehr als 40%. Dort wurde nun untersucht, inwieweit dieser „außerordentliche“ vom „typischen“ Konsum abweicht.

Forscher befragten 6085 Menschen im Alter von über 16 Jahren zu ihrem Alkoholkonsum im vergangenen Jahr. Dabei berücksichtigten sie explizit spezielle Anlässe wie Partys, Ferien, Urlaube und den Wochenendkonsum. Eine Einheit Alkohol wurde mit acht Gramm definiert. In der Gruppe der 16- bis 24-Jährigen wurde am wenigsten getrunken, ebenso von Menschen asiatischer Herkunft. Von den verbleibenden 4604 Personen mit regelmäßigem Alkoholkonsum tranken gut situierte, weiße Männer unter 75 Jahren am meisten (besonders hoch war der Konsum bei den 16- bis 34-Jährigen sowie den 45- bis 54-Jährigen).

Der „typische“ Konsum lag im Gruppenschnitt bei 84 Gramm Alkohol pro Woche, der Gesamtkonsum mit plus 14 Gramm aber erheblich darüber. Mit plus 18 Einheiten bzw. 144 Gramm Alkohol pro Woche erhöhte die Berücksichtigung

der speziellen Trinkanlässe die Trinkmenge bei den 25- bis 34-Jährigen am stärksten – unabhängig vom Geschlecht. Je älter die Befragten waren, desto eher zeigte sich keine Erhöhung des Gesamtkonsums, am deutlichsten war dies bei Frauen zwischen 65 und 74 Jahren.

Übertragen auf die Bevölkerung Englands lässt sich durch die Berücksichtigung der speziellen Trinkanlässe ein Mehrkonsum von 120 Millionen Einheiten Alkohol annehmen, dies entspricht etwa zwölf Millionen Flaschen Wein, so die Autoren. Dies macht 41,6% der Differenz zwischen Umfrageergebnissen und den Alkoholverkaufszahlen aus.

NW

B Bellis MA et al.: Holidays, celebrations, and commiserations: measuring drinking during feasting and fasting to improve national and individual estimates of alcohol consumption. *BMC Med* 2015; 13: 113 [Epub 22. Mai; doi: 10.1186/s12916-015-0337-0]

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151186

Insulinresistenz und Alzheimer

Diabetes macht Frauen sprachlos

Typ-2-Diabetes führt zu Insulinresistenz im Gehirn und trägt so zu kognitivem Verfall und Alzheimer bei. Bei Frauen kann sich das schon früh in der Sprache bemerkbar machen.

Welche Rolle das Geschlecht beim kognitiven Risiko einer Diabetes-Erkrankung spielt, untersuchten Forscher an fast 6000 Typ-2-Diabetikern

im Alter von etwa 50 Jahren. Man untersuchte ihr Blut und führte einen Reaktionstest und verschiedene Sprachanalysen durch.

Ein höherer HOMA-IR war mit einer schlechteren Reaktionszeit assoziiert ($p < 0,02$). Frauen mit höherem HOMA-IR schnitten gegenüber jenen mit niedrigeren Werten deutlich schlechter hinsichtlich ihrer Sprachflüssigkeit ab. Der Zusammenhang von hoher Insulinresistenz und weniger flüssiger Sprache galt für APOE*E4-negative Personen, nicht aber für APOE*E4-Träger ($p = 0,0003$ bzw. $0,28$). Frauen mit Genotyp APOE*E4 zeigten zudem geringere Werte in der sprachlichen Merkfähigkeit.

OH

B Ekblad LL et al.: Insulin resistance is associated with poorer verbal fluency performance in women. *Diabetologia* 2015; 58(11): 2545-53

Mehr Infos: www.gyn-depesche.de/151317



„DER PATIENT, DEM SIE KEINE BEIHILFE ZUM SUIZID LEISTEN WOLLTEN – ER VERKLAGT SIE AUF EINEN BEHANDLUNGSFEHLER.“

Gyn Depesche

Impressum

Herausgeber:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

Telefon: 089/43 66 30 - 0

Telefax: 089/43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

Internet: www.gyn-depesche.de

Geschäftsführung:

Michael Himmelstoß

Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Christian Bruer (verantw.)

Dr. med. Wilfried Ehrent

Dipl.-Biol. Univ. Olivia Hesse

Chefin vom Dienst: Petra Beuse

Erwin Hellingner

Anzeigenleitung:

Klaus Bombös, Tel.: 0177/7 31 12 54

E-Mail: bomboes@gfi-online.de

Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203

E-Mail: zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung:

Alfred Neudert, Tel.: 089/43 66 30 - 293

E-Mail: neudert@gfi-online.de

Anzeigenpreisliste: 2016 vom 1. Okt. 2015

Erscheinungsweise: 6 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

Druckerei: Vogel Druck und Medien-service GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

Bezugsbedingungen: 6 Ausgaben p.a. 43 € zzgl. 6,90 € Inlandsporto; Auslandsporto: 17,90 €, ISSN: 1435-5507

Die Zeitschrift und ihre Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Herausgebers.

Mit der Annahme eines Textes und seiner Veröffentlichung in dieser Zeitschrift geht das ausschließliche, unbeschränkte Nutzungsrecht auf den Herausgeber über. Es schließt die Veröffentlichung in Druckerzeugnissen sowie die Vervielfältigung und Verbreitung jeder (auch elektronischer) Art ein. Der Herausgeber kann diese Rechte auf Dritte übertragen.

Die Verwendung oder Nichtverwendung von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichen etc. berechtigt in keinem Fall zu der Annahme, dass solche Namen als frei betrachtet und damit von jedermann benutzt werden können.

Als Sonderveröffentlichung oder mit Namen oder Kürzel des Verfassers gekennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskripte wird keine Gewähr übernommen.

Angaben über Dosierungen und Applikationsformen sind anhand wissenschaftlicher Informationen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt für diese Angaben keine Gewähr.

Die Rechte für die Nutzung von Artikeln für elektronische Pressespiegel oder Online-Presseschauen erhalten Sie über die PMG Presse-Monitor GmbH (Tel. 030/28 49 30 oder www.presse-monitor.de).

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2016 geprüft API-Studie 2014



THERAPIE-OPTIONEN

Neues Hormonpräparat für die Menopause

■ Seit dem 1. Januar 2016 ist das Präparat Lactivella® von Dr. Kade/Besins zur oralen kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie bei klimakterischen Beschwerden verfügbar. Indikationen für eine orale Hormontherapie können sein: Hyperlipoproteinämie Typ II und Typ III, niedriges HDL-C, Hautempfindlichkeit und niedriges SHBG. Lactivella® enthält nur 0,76 mg Estradiol sowie 2 mg Dienogest. Durch die hohe gestagene Potenz von Dienogest führt das Präparat dauerhaft angewendet zuverlässig zur Amenorrhoe und wirkt zudem antiandrogen. Hitzewallungen werden mit hoher Zuverlässigkeit reduziert (98,2 vs. 38,1% mit Plazebo). Lactivella® ist in zwei Packungsgrößen, N1 mit 28 Tabletten sowie N2 mit 48 Tabletten, erhältlich. Es ist eine Kostenersparnis von bis zu 22% gegenüber dem Originalpräparat möglich.

Frauen über Myome oft schlecht informiert

■ Etwa jede vierte Frau in Deutschland entwickelt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr ein Uterusmyom. Häufig wissen die Betroffenen aber kaum etwas zu den Symptomen und Behandlungsmöglich-



„DAMIT KÖNNEN SIE BLICKKONTAKT HERSTELLEN, OHNE DASS MAN ES MERKT.“

keiten. Viele Patientinnen können nicht zwischen einer heftigen Monatsblutung und typischen myombedingten Blutungen und damit verbundenen Schmerzen unterscheiden. Anzeichen einer starken Blutung sind, wenn schwallartig größere Blutmengen abgehen, Binde oder Tampon häufiger als alle zwei Stunden gewechselt werden müssen, die Patientin nachts deswegen aufstehen oder Binde und Tampon gleichzeitig benutzen muss. Die Symptome können die Lebensqualität stark einschränken. Trotz verschiedener verfügbarer Therapieoptionen wird ein Drittel der Betroffenen nicht behandelt. Bevor invasive Verfahren oder radiologische Methoden erwogen werden, sollten medikamentöse Therapien ausgeschöpft werden, da

men einer Langzeit-Intervall-Therapie unbegrenzt oft wiederholt werden. Die Wiederholung kann nach einer Therapiepause ab Einsetzen der zweiten Regelblutung nach der vorherigen Behandlung erfolgen. Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen der 2015 erschienenen S3-Leitlinie zur Hysterektomie. Hiernach wird die Hysterektomie erst nach Versagen von Behandlungsalternativen oder auf Wunsch der Patientin empfohlen.

STUDIEN

Brustbeschwerden häufiger als erwartet

■ Stillen gilt als die optimale Form der Versorgung für Neugeborene. Brustbeschwerden und Mastitis können jedoch zu einem frühzeitigen Stillabbruch führen. Laut einer aktuellen von der Firma Milupa unterstützten Datenerhebung ist das häufiger der Fall als bisher vermutet. Acht Frauenärzte aus Deutschland untersuchten an ihren Kliniken die tatsächliche Häufigkeit von Brustbeschwerden und Mastitis. Eine retrospektive Auswertung der Klinikdaten ergab zunächst eine Mastitisrate von lediglich 2,35% – laut den Autoren ist diese Zahl aber zu niedrig angegeben, da nur Patientinnen mit schwerer Erkrankung stationär behandelt werden

müssen. Deutlich höhere Zahlen gaben die nachbetreuenden Hebammen an. Ihnen zufolge kamen Stillprobleme bei einem Drittel der Mütter vor, eine Mastitis bei 25%. Eine direkte telefonische Befragung von stillenden Müttern bestätigte diese Einschätzungen. Mittels Stillberatung, präventiven Maßnahmen und medikamentösen Therapien lassen sich Brustbeschwerden in der Stillzeit vermeiden bzw. behandeln. Beispielsweise können spezifische Probiotika bei lokalen Schmerzen oder Verhärtungen helfen. Auch eine infektionsbedingte Mastitis muss kein Grund zum Abstillen sein.

NEUE BÜCHER

Hormone und Anti-Aging-Medizin

■ Im Thieme-Verlag ist das Buch „Hormone. Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde“ erschienen. Das über 380 Seiten umfassende Handbuch gibt zunächst eine Einführung in die altersassoziierte Medizin und erläutert den Stellenwert von Hormonen für den Alterungsprozess. In den nachfolgenden Kapiteln werden Androgene und anabole Hormondefizite, Östrogene und Gestagene sowie das Tryptophan-Serotonin-Melatonin-System praxisnah besprochen. Das letzte Kapitel behandelt die Sonderthemen Chronobiologie, orthomolekulare Medizin und Hormonsubstitution, Testosteronbehandlung bei Männern und Hormonstatus im Alter. An Fallbeispielen wird das Vorgehen in der Praxis dargelegt. Aufgelockert wird der Text durch Infokästen, Grafiken und Tabellen. Kurzzusammenfassungen und Praxis-Tipps ergänzen den Text. Im Anhang sind zudem Referenz- und Zielbereiche aller wichtigen Hormone aufgelistet. Dr. Alexander Römmler: Hormone. Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde. Georg Thieme Verlag KG, 2014

Vorschau Gyn-Depesche 2/2016 vom 7.4.2016

- Kongressbericht:** Fortbildungskongress FBA (FOKO), November 2015, Frankfurt am Main
- Menstruation:** Frühere Menarche macht dick
- Chirurgie:** Hybrid-laparoskopische Myomektomie
- Urologie:** Ibuprofen vs. Fosfomycin bei Harnwegsinfekt
- CME:** Leitlinien-Update zum Menopausen-Management
- CME:** Schmerzen bei tiefer Endometriose



Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



- Alle CME-Beiträge und die dazugehörigen Fragen finden Sie in diesem Heft auf der zu jeder Frage angegebenen Seite oder im Internet unter www.gyn-depesche.de/cme.
- Sie können entweder online teilnehmen oder dieses Formular komplett ausgefüllt per Post an uns senden.
- Bei mindestens sieben korrekt beantworteten Fragen haben Sie die CME-Einheit mit Erfolg absolviert und erhalten einen Fortbildungspunkt.
- Ihr Fortbildungszertifikat erhalten Sie ausschließlich digital als PDF per E-Mail.

**Sammeln Sie Fortbildungspunkte
mit der Gyn-Depesche
www.gyn-depesche.de/cme**



Kennziffer: GD012016

VNR: 2760909006243450018

Einsendeschluss: 10.03.2016

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
1. Tetanus ...	S. 14	<input type="checkbox"/>				
2. Ein Tetanus ...	S. 14	<input type="checkbox"/>				
3. Bei Tetanus ...	S. 14	<input type="checkbox"/>				
4. MODY-Diabetes ...	S. 18	<input type="checkbox"/>				
5. MODY2 ...	S. 18	<input type="checkbox"/>				
6. Insulin ...	S. 18	<input type="checkbox"/>				
7. Monochoriale Feten ...	S. 21	<input type="checkbox"/>				
8. Die neuen Perzentilen ...	S. 21	<input type="checkbox"/>				
9. Brustkrebs-Metastasen ...	S. 30	<input type="checkbox"/>				
10. Bei ER-/HER2- traten auf ...	S. 30	<input type="checkbox"/>				

7

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

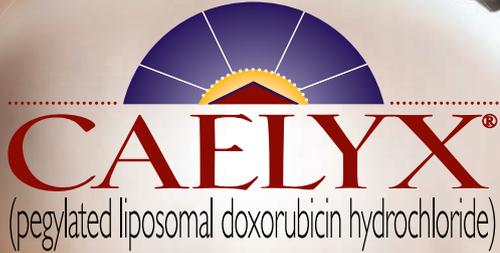
Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und an die zuständige Landesärztekammer weitergeleitet werden.

Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter www.gyn-depesche.de/cme oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München

Gute Wirksamkeit^a – Bessere Verträglichkeit^b

CAELYX[®] bei Ovarial- und MammaCa^{*}



CAELYX[®]
(pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride)

Was sehen Sie?



Wir sehen darin eine Chance mehr.

- ^a Gleiche Wirksamkeit wie konventionelles Doxorubicin¹²
- ^b Geringere Alopezierate als konventionelles Doxorubicin¹³
- ^b Weniger Kardiotoxizität als konventionelles Doxorubicin¹³
- ^b Weniger Hämatotoxizität als konventionelles Doxorubicin¹³ und Topotecan⁴

*Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko und zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.

1. O'Brien ME, et al. Ann Oncol 2004;15:440-449; 2. Jäger E, et al. J Clin Oncol 2010;28(15s):Abstract 5080; 3. Aktuelle CAELYX[®]-Fachinformation; 4. Gordon AN, et al. J Clin Oncol 2001;19(14):3312-3322.

CAELYX[®] 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Polyethylenglykolisiertes, liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid. **Zusammensetzung:** 1 ml CAELYX[®] enth. 2 mg Doxorubicin-Hydrochl. in e. polyethylenglykolisierten, liposomalen Formulierung. **Sonst. Bestandt.:** α-(2-[1,2-distearoyl-sn-glycero(3)phosphoxy]ethylcarbamoyl)-ω-methoxy-poly(oxyethylen)-40 Natriumsalz (MPEG-DSPE), vollhydriertes Phosphatidylcholin aus Sojabohnen (HSPC), Cholesterol, Ammoniumsulfat, Saccharose, Histidin, Wasser f. Injektionszwl., Salzsäure, Natriumhydroxid. **Anw.geb.:** Als Monotherapie b. Pat. mit metastasierendem Mammakarzinom m. erhöhtem kardialen Risiko. Zur Bhdg. v. Pat. m. fortgeschritt. Ovarialkarzinom nach Versagen e. platinhalt. First-Line-Chemotherapie. In Komb. m. Bortezomib z. Bhdg. d. progress. multiplen Myeloms b. Pat., d. z. mind. e. vorangegang. Therapie erh. haben, u. d. sich bereits e. Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeig. sind. Zur Bhdg. v. Pat. m. AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (KS) m. niedrigen CD₄-Werten (<200 CD₄-Lymphozyten/mm³) u. umfangreichem mukokutanem u. viszeralem Befall. Die Anw. v. CAELYX[®] kann entw. als primäre system. Chemotherapie erfolgen od. als sekundäre Chemotherapie b. AIDS-KS-Pat., b. denen d. Krankheit fortschreitet od. e. vorherige, system. Komb.chemotherapie m. mind. zwei d. folg. Wirkstoffe - e. Vinca-Alkaloid, Bleomycin u. Standard-Doxorubicin (od. sonst. Anthrazykline) - nicht toleriert wurde. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt.. CAELYX[®] darf nicht b. AIDS-KS-Pat. angew. werden, d. erfolgreich m. lokaler Therapie od. system. α-Interferon-Therapie bhdlt. werden können. **Vorsicht bei:** Leberfunkt.stör., Pat. m. bhdgts.bedürft. kardiovask. Erkr., Herzfunkt.stör., Myelosuppression. Pat., d. and. Anthrazykline erhalten haben. Mit d. Infusion einhergeh. Reakt., Diabetiker. B. AIDS-KS-Pat. m. Splenektomie sowie b. Pat. unter 18 Jahr. nicht empf.. Gleichz. Anw. v. Arzneim., die m. Standard-Doxorubicin-HCl Wechselwirk. zeigen. Gleichz. Verab. and. Zytostatika, insb. myelotoxische Substanzen. Orale Ulzerationen od. and. orale Beschw., d. auf e. sek. Mundhöhlenkarzinom hinw. können. **Schwangerschaft:** Strenge Indikat.stellg.. E. Schwangerschaft ist währ. sowie bis zu 6 Mo. n. Beendig. d. CAELYX[®]-Bhdg. zu vermeiden. Dies gilt gleichermaßen f. weibl. als auch f. Partnerinnen männl. Pat. **Stillzeit:** Mütter müssen vor Beg. d. Bhdg. d. Stillen einstellen. **Nebenwirk.:** **Pat. mit Mammakarzinom:** sehr häufig: Anorexie, Übelk., Stomatitis, Erbr., palmar-plantare Erythrodyssäthesie (Hand-Fuß Syndr.), Alopezie, Hautausschlag, Asthenie, Müdigk., Mukositis n.n.spesz.; häufig: Pharyngitis, Leukopenie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Parästhesie, Abdominalschm., Obstip., Diarrhö, Dyspepsie, Mundulzera, Hauttrockenh., Hautverfärb., Pigmentstörung, Erythem, Schwäche, Fieber, Schm., periph. Neuropathie, Follikulitis, Pilzinfekt., Fieberbläschen (nicht herpetisch), Infekt. d. oberen Atemtrakts, Tränenfluss, verschwomm. Sehen, ventrik. Arrhythmien, Epistaxis, orale Schm., Blasausschlag, Dermatitis, erythemat. Hautausschlag, Stör. d. Nagels, Hautabschuppung, Beinkrämpfe, Knochenschm., Skelett-/Muskelschm., Schm. i. d. Brust, Ödem, Beinödem, Sepsis; gelegentl.: Somnolenz; klin. signifk. abnorm. Laborwerte: Erhö. d. Gesamtbilirubins, d. AST u. ALT. **Pat. m. Ovarialkarzinom:** sehr häufig: Leukopenie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Obstip., Diarrhö, Übelk., Stomatitis, Erbr., palmar-plantare Erythrodyssäthesie (Hand-Fuß-Syndr.), Alopezie, Hautausschlag, Asthenie, Stör. d. Schleimhaut; häufig: Pharyngitis, Infekt., Mundhöhlensoor, Herpes zoster, Harnwegsinfekt., Dehydrierung, Kachexie, Angstgef., Depr., Schlaflosigk., Parästhesie, Somnolenz, Kopfschm., Schwindel, Neuropathie, Hypertonie, Konjunktivitis, Herz-Kreislauf-Stör., Vasodilatation, Dyspnoe, verstärkter Husten, Abdominalschm., Dyspepsie, Mundulzera, Oesophagitis, Gastritis, Dysphagie, Mundtrockenh., Flatulenz, Gingivitis, veränd. Geschmack, Hauttrockenh., Hautverfärb., vesikulobullöser Hautausschlag, Pruritus, exfoliative Dermatitis, Stör. d. Haut, makulopapulöser Hautausschlag, Schwitzen, Akne, Hautgeschwür, Rückenschm., Myalgie, Dysurie, Vaginitis, Fieber, Schm., Schüttelfrost, Brustschm., Malaise, periph. Ödeme, Gewichtsverlust, hypochrome Anämie, allerg. Reakt.; gelegentl.: Sepsis aufgr. v. Leukopenie; klin. bedeuts. Laborwertabweich.: Erhö. d. Gesamtbilirubins u. Serum-Kreatininspiegels, Erhö. d. AST; **Pat. m. multiplem Myelom:** sehr häufig: Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anorexie, periph. sensorische Neuropathie, Neuralgie, Kopfschm., Übelk., Diarrhö, Erbr., Obstip., Stomatitis, palmar-plantare Erythrodyssäthesie (Hand-Fuß-Syndr.), Hautausschlag, Asthenie, Müdigk., Pyrexie; häufig: Herpes simplex, Herpes zoster, Pneumonie, Nasopharyngitis, Infekt. d. oberen Atemwege, orale Candidose, Leukopenie, febrile Neutropenie, Lymphopenie, vermind. Appetit, Dehydrierung, Hypokalämie, Hyperkalämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Schlaflosigk., Angstgefühl, Neuropathie, periph. Neuropathie, Parästhesie, Polyneuropathie, Schwindel, Dysgeusie, Lethargie, Hypoästhesie, Synkope, Dysästhesie, Konjunktivitis, Hypotonie, orthostat. Hypotonie, Hitzewallungen, Hypertonie, Dyspnoe, Phlebitis, Husten, Epistaxis, Belastungsdyspnoe, Abdominalschm., Dyspepsie, Oberbauchschm., Mundulzera, Mundtrockenh., Dysphagie, aphtöse Stomatitis, Hauttrockenh., Pruritus, papulöser Hautausschlag, allerg. Dermatitis, Erythem, Hyperpigmentierung d. Haut, Petechien, Alopezie, Arzneimittelexanth., Schm. i. d. Extremitäten, Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Skelett-/Muskelschm., Skelett-/Muskelschm. i. Brustkorb, skrotales Erythem, periph. Ödeme, Schüttelfrost, grippeartige Erkr., Malaise, Hyperthermie, Gewichtsverlust, erhöhte Aspartat-Aminotransferasewerte, vermind. Ejektionsfrakt., erhö. Kreatininspiegel i. Blut, erhö. Alanin-Aminotransferasewerte; **AIDS-KS-Pat.:** sehr häufig: Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Übelk.; häufig: Mundhöhlensoor, Thrombozytopenie, Anorexie, Schwindel, Retinitis, Vasodilatation, Dyspnoe, Diarrhö, Stomatitis, Erbr., Mundulzera, schmerzhaftes Abdomen, Glossitis, Obstip., Übelk. u. Erbr., Alopezie, Hautausschlag, Gewichtsverlust, Asthenie, Fieber, akute infusionsassoziierte Reakt.; gelegentl.: Verwirrth., Parästhesien, palmar-plantare Erythrodyssäthesie; klin. signifk. Laborwert-Veränd.: Erhö. d. alk. Phosph., d. AST- u. Bilirubinwerte. Red. d. Hämoglobin- u. Thrombozytenwerte, Sepsis i. Verb. mit Leukopenie; weit. Nebenwirk.: Überempfindl.reakt. einschl. anaphylakt. Reakt., bullöse Ausschlag, opportunist. Infekt. (Candidiasis, Infekt. durch Zytomegalie-Virus, Herpes simplex, Pneumocystis carinii-Pneumonien, Infekt. durch Mycobacterium avium); **Alle Pat.:** Kardiotoxizität; gelegentl.: venöse Thromboembolie, einschl. Thrombophlebitis, tiefe Venenthrombosen u. Lungenembolie; selten: Wiederauftreten v. Herpes vorhergeh. Strahlentherapie beding. Hautreakt.; sehr selten: sek. orale Neoplasien, lokale Nekrose nach Extravasation, Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse; Berichte üb. sekund. akute myeloische Leukämien u. Myelodysplasien; Myelosuppress. in Verb. m. Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie u. selten febriger Neutropenie wurden beobachtet. **Pat. m. soliden Tumoren:** sehr häufig: mit d. Infusion einhergeh. Reakt. (allerg. Reakt., anaphylaktoide Reakt., Asthma, Gesichtssödeme, Hypotonie, Vasodilatation, Urtikaria, Rückenschm., Schm. i. Brustkorb, Schüttelfrost, Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Dyspepsie, Übelk., Schwindel, Dyspnoe, Pharyngitis, Hautrötung, Pruritus, Schwitzen, Reakt. a. d. inj. Stelle u. Arzneimittelexwechselwirk.); **Pat. m. multiplem Myelom:** häufig: Infusions-assoziierte Reakt.; **AIDS-KS-Pat.:** häufig: mit d. Infusion einhergeh. Reakt. (Hitzgefühl, Kurzatmigk., Gesichtssödeme, Kopfschm., Schüttelfrost, Rückenschm., Engegefühl i. Brustkorb u. Hals u./od. Hypotonie); sehr selten: Krampfanfälle i. Zus.hang m. infusionsbed. Reakt.. **Warnhinw.:** Nicht im Austausch m. and. Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen anw., zytotox.. **Stand d. Inform.:** 09/2013.

Verschreibungspflichtig. Janssen-Cilag GmbH, 41470 Neuss.