Magnesiumsulfat als Neuroprotektion bei frühen Frühgeburten?

Mehrere Studien sind in letzter Zeit zu diesem Thema publiziert worden, die die Diskussion um den Einsatz von Magnesiumsulfat in dieser Indikation belebt haben:

1. Die kleinste (Magnet trial) und auch kontroverseste Studie erfasste Einlings- und Zwillingsschwangerschaften vor der 34. Schwangerschaftswoche mit vorzeitigen Wehen (VW) oder vorzeitigem Blasensprung (VB). 92 Schwangere wurden randomisiert zu Magnesium oder Placebo als Tokolyse. 52 wurden zwecks Neuroprotektion randomisiert. Die Unterschiede waren nicht signifikant, der Trend sprach eher gegen Magnesiumsulfat. (Mittendorf, R. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 186:1111–1118)
2. Die australasische Multicenterstudie (ACTOMg SO_4) randomisierte Schwangere mit fortgeschrittenem Muttermundsbefund bei gleichzeitiger Wehentätigkeit vor der 34. SSW. Man plante eine 24-stündige Gabe von $MgSO_4$. Nach 24 Stunden waren gerade noch 70 von 535 Pat. in der Placebogruppe und 70 von 535 Pat. in der Therapiegruppe nicht entbunden. Bei 24 % der Neugeborenen in der Placebogruppe fand man eine Cerebralparese (CP), bei 19,5 % in der Therapiegruppe. Grobmotorische Störungen waren ebenfalls mit 17 % seltener unter $MgSO_4$ als mit Placebo (22,7 %). (Crowther, C.A. et al. JAMA 2003; 290:2669–2676)
3. In der Magpie Studie, wo es primär um die Prophylaxe einer Eklampsie ging (unter $MgSO_4$ signifikant, d.h. 58 % weniger Eklampsien) studierte man 2895 Kinder nach der Geburt und fand keine statistisch signifikanten Unterschiede punkto Mortalität und neurosensorische Störungen zwischen den Gruppen. (BJOG 2007; 114:289–299)
4. In der PREMAG Studie, einer Multicenterstudie aus Frankreich, erhielten 352 Schwangere vor der 34. Schwangerschaftswoche $MgSO_4$, 336 Placebo. Die CP-Rate war signifikant tiefer in der $MgSO_4$-Gruppe (1,9 % vs. 3,5 % , RR 0,55. CI 0,32 bis 0,95). (Marret, S. et al. Pediatrics 2008; 121:225–226)
5. Die grösste Studie kam zu den deutlichsten Ergebnissen. (BEAM Trial, N. Engl. J. Med. 2008; 359:895–905. Sie betraf 2241 Risikoschwangere mit Frühgeburtsrisiko vor der 32. SSW. Während die perinatale Mortalität in der Therapiegruppe etwas höher war (9,4 % bei $MgSO_4$ vs. 8,5 % in der Kontrollgruppe), fand man mittelschwere und schwere CP-Fälle statistisch signifikant seltener unter $MgSO_4$ (1,1 % vs. 3,5 %) (RR 0,55, CI 0,32–95). (Rouse, D. J. et al. N. Engl. J. Med. 2008; 359:895–905)

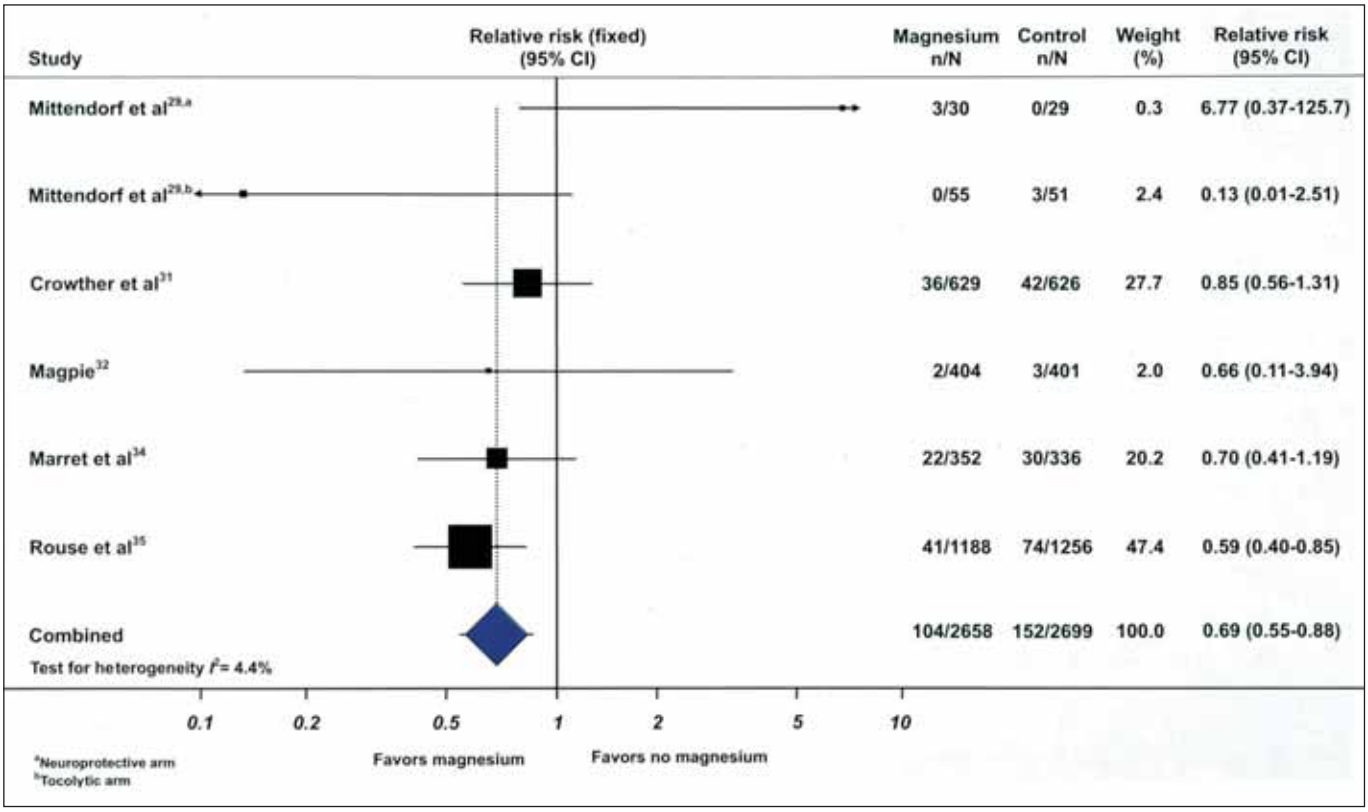
Im Juni diesen Jahres wurden zwei Metaanalysen, welche diese Studien zusammenfassen, durchgeführt (Doyle, LW. Obstet. Gynecol. 2009; 113:1327–1333, Conde-Agudelo A, Romero R. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200:595–609). Beide kommen zum Schluss, dass $MgSO_4$ bei frühen Frühgeburten eine neuroprotektive Wirkung hat (Verminderung von mittelschweren und schweren CP). Bei einer Reduktion auf ein RR von 0,61 bzw. 0,64 (Abb. 1).

Kernaussagen

- Magnesiumsulfat zur Neuroprotektion (Vermeidung von Zerebralparese) bei frühen Frühgeburten ist mindestens so effizient wie zur Vermeidung von Eklampsie.
- Die Indikationsstellung (Abb. 2) ist ähnlich der zur Lungenreifung.
- Durchführung gemäss Vorgaben aus dem „BEAM“-trial.

Kommentar
Eine klare Sache also? Keineswegs. Zum Teil kontradiktorische Kommentare folgten diesen Veröffentlichungen. Trotzdem ist es unwahrscheinlich, dass nach der gross angelegten und teuren BEAM-Studie noch grössere folgen werden.

Abb. 1. Metaanalyse zur Neuroprotektion von $MgSO_4$.



Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 595–609

D.J. Rouse, der Lead-Autor der BEAM-Studie argumentiert deshalb aus meiner Sicht überzeugend (Am. J. Obstet. Gnyecol. 2009; 200:610–612), dass es sich hier um eine ähnliche Ausgangslage wie seinerzeit bei den Kortikosteroiden zur Induktion der fetalen Lungenreifung handele.

Bereits 1972 wurde zum ersten Mal eine positive Wirkung auf RDS und perinatale Mortalität publiziert. Weitere positive Berichte folgten.
Aber erst 1994 nach einer National Institute of Health Konsensuskonferenz wurde es Standard. Der Kritikpunkt an der BEAM-Studie, dass unter $MgSO_4$ zwar das CP-Risiko von 3,2 % auf 1,8 % (RR 0,56) sank, aber die Mortalität erhöht sei (9,5 % vs. 8,6 %) relativiert sich nach Ausschluss der Neugeborenen mit schweren Missbildungen (8,3 % vs. 8,1 %).

Während andere meinen, dass es nicht überragend sei, dass – wie berechnet – 63 Frauen vor der 32. Schwangerschaftswoche mit $MgSO_4$ behandelt werden müssen, um einen mittelschweren bis schweren CP-Fall zu verhindern, argumentiert Rouse logisch, dass diese Zahl (numbers needed to treat, NNT mit 63 günstig abschneidet im Vergleich mit der im Magpie trial berechneten Zahl von 100 Frauen, die behandelt werden müssen um einen Fall von Präeklampsie zu vermeiden. Diese

1. Indikationen

- Schwangere vor der 32. SSW mit Blasensprung,
- Solche mit vorzeitiger Wehentätigkeit mit intakten Membranen mit drohender Geburt und
- Schwangere, deren Geburt innerhalb 24 Stunden aus fetaler Indikation indiziert ist (z. B. schwere Retardierung u. a.).

2. Magnesiumdosierung entsprechend dem BEAM trial:

- 6 g Bolus innerhalb von 20 bis 30 Minuten gefolgt von einer Infusion von 2 g/Stunde während 12 Stunden.
- Wenn nach 12 Stunden keine unmittelbare Geburt mehr droht, Stopp der Infusion mit der Absicht sie wieder zu starten, wenn eine Geburt erneut droht.
- Erneuter Bolus, falls mindestens 6 Stunden seit dem Stopp der Infusion verflossen sind.

Abb. 2. Indikation und Durchführung der Neuroprotektion mit Magnesiumsulfat

Indikation für $MgSO_4$ ist trotzdem rasch zum Standard geworden.

Dazu kommt, dass heute auch wieder $MgSO_4$ als Tokolytikum propagiert wird nach einer Cochrane Review (King J et al. 2003) sowie einer Uebersicht im Green Journal (Pride PG, Obstet. Gynecol. 2009; 114:669–673), da es nicht weniger wirksam sei als Betamimetika, Ca-Kanalblocker oder COX-Inhibitoren.

Nebenbei erwähnt, zeigen zahlreiche prospektiv randomisierte Studien, dass mit keinem Tokolytikum die Frühgeburtlichkeitsrate gesenkt werden kann. Trotzdem wird diese breitflächig nicht nur als Kurzzeittokolyse (Wirksamkeit erwiesen) sondern auch für längere Zeit eingesetzt (auch von uns).

Rouse rechnet vor: 2 % der Kinder in den USA werden vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren. Wenn man konsquent $MgSO_4$ den 75 % , die spontan gebären, gäbe und $MgSO_4$ so wirksam wäre wie im BEAM trial, kämen allein in den USA pro Jahr 1000 Kinder weniger mit der wirklich schlimmen Diagnose CP zur Welt. In Anbetracht der Tatsache, dass man die Nebenwirkungen von $MgSO_4$ eigentlich gut im Griff hat, überzeugt mich diese Empfehlung. Falls man $MgSO_4$ im Sinne einer Neuroprotektion verwendet, sollte dies allerdings gemäss den Studienprotokollen erfolgen. Indikation (ähnlich wie bei Kortikoidgabe zur Lungenreifeinduktion) und Durchführung siehe Abb. 2.

Michael K. Hohl

Brustkrebs und Hormonersatztherapie (HRT): Gestagensubstanz und Applikationsmodus beeinflussen das Risiko

Der Zusammenhang zwischen postmenopausaler Hormonersatztherapie und einem erhöhten Brustkrebsrisiko ist mittlerweile hinreichend belegt, ohne dass alle für eine Therapie wichtigen Fragen geklärt sind. Das betrifft nicht nur das Risikoausmass selbst, welches als relatives Risiko zwischen 1.24 und 2.70 angegeben wird (Menopause 2005; 12:668–678) sondern auch den Anwendungsmodus (kontinuierlich oder sequentiell) sowie den Einfluss unterschiedlicher Gestagene. Offen ist auch die Frage, ob die transdermale Anwendung besser ist, als die perorale Applikation.

Genau diesen Fragen ist man in einer Case-Control-Studie nachgegangen (Obstet. Gynecol. 2009; 113:65–73). Zur Auswertung kamen dabei 221521 Frauen, welche in Finnland in der Zeit zwischen 1994 und 2000 mindestens 6 Monate lang eine Östrogen-Gestagen Kombinationstherapie gekauft hatten. Diese Datenerfassung ermöglicht ein für ganz Finnland geltendes Medikamenten-Re-imbursement-Register, welches nicht nur die Zeitdauer registriert, sondern darüber hinaus auch das jeweils gekaufte Medikament. Der Zusammenhang zwischen Medikamentenkauf- und einnahme sollte in Finnland hinreichend gegeben sein, da von den Patientinnen die Kosten für eine HRT in der Regel selbst übernommen werden. Gleichzeitig konnte die erfasste Population über das nationale Cancer-Register in Bezug auf die Brustkrebsinzidenz überprüft werden. Die erhobenen Daten wurden verglichen mit der Brustkrebsinzidenz in der übrigen Bevölkerung.

Von den 113 082 neubehandelten Frauen hatten 77 % eine sequentielle und 23 % eine kontinuierliche HRT. Darüber hinaus überwog bei diesen Frauen die perorale Applikation. Von den verschiedenen applizierten Gestagentypen waren Norethisteronazetat (43 %), Medroxiprogesteronazetat (30 %) und Dihydrogesteron (12 %) so häufig, dass für deren Risiko eine sinnvolle Subgruppenanalyse durchgeführt werden konnte.
Für das Gesamtbrustkrebsrisiko war ein Anstieg erst nach 3 Jahren Anwendungsdauer zu verzeichnen, wobei der lobulär-invasive Typ bereits vorher als Risikoerhöhung nachweisbar war. Insgesamt stieg die Brustkrebsratio mit steigender Anwendungsdauer an und hatte nach 10 Jahren ein relatives Risiko von 2.07 (1.84–2.30) erreicht.
Bei einer Einnahmedauer von mehr als 5 Jahren zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko für die sequentielle Progesteronanwendung gegenüber der kontinuierlichen. Im Gegensatz dazu gab es keinen Unterschied zwischen transdermaler und peroraler Anwendung.
Norethisteronazetat hatte nach fünfjähriger Einnahmezeit ein höheres Brustkrebsrisiko (2.03; 1.88–2.18) als Medroxiprogesteronazetat (1.64; 1.94–1.79). Dihydroprogesteron zeigte nach einer Behandlungsdauer zwischen 3 und 5 Jahren keinen signifikanten Anstieg (1.22; 0.83–1.72).
Bei der Analyse der verschiedenen Brustkrebstypen war das lobuläre Mamma-Karzinom nach 10 Jahren Anwendungsdauer signifikant häufiger anzutreffen. Stadienbezogen gab es keine Unterschiede.

Kernaussagen

Bezogen auf das Brustkrebsrisiko unter einer Hormonersatztherapie…

- bietet die transdermale Applikation keinen Vorteil.
- schneidet eine sequentielle Therapie gegenüber einer kontinuierlichen Hormonapplikation signifikant besser ab.
- beinhalten Norethisteronazetat-haltige Medikamente ein höheres Risiko als Medroxiprogesteronazetat.
- könnte Dihydroprogesteron gegenüber beiden anderen Substanzen im Vorteil sein.

Kommentar
Auch wenn mittlerweile eine generelle Hormonersatztherapie nach der Menopause aus guten Gründen obsolet ist, lässt sich im Einzelfall auch eine länger dauernde Hormonersatztherapie zur Behandlung von Menopausenbeschwerden nicht umgehen.
Braucht es eine Östrogen-Gestagenkombination, dann stellt sich für den behandelnden Arzt die Frage nach der geringst möglichen Risikoerhöhung. Diese Studie belegt und bestätigt gleichzeitig andere Studien darin, dass eine kontinuierliche E2-Gestagengabe mit einem signifikant höheren Risiko verbunden ist als eine sequentielle. Sie räumt auch mit Spekulationen auf, die der transdermalen Applikation eine günstigere Brustkrebsrisikokonstellation zuweisen (Gynecol. Endocrin. 2006; 22:303–317). Transdermale und perorale Applikation schneiden nämlich in dieser Studie gleich schlecht ab. Auch fand sich bezogen auf die Brustkrebsstadienverteilung kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.
Was das unterschiedliche Risiko für Norethisteronazetat und Medroxiprogesteronazetat anbelangt, bestätigen die finnischen Daten eine Studie aus Deutschland, die ebenfalls für Norethisteronazetathaltige Präparate ein signifikant höheres Brustkrebsrisiko nachweisen konnten (Int. J. Cancer 2008; 123:933–941). Es darf darüber spekuliert werden, ob ein solcher Effekt eine qualitativ unterschiedliche Wirkung der beiden Substanzen am Brustdrüsenkörper widerspiegelt oder ob es nur aus der Tatsache resultiert, dass Norethisteronazetathaltige Medikamente, zum Beispiel bei der kontinuierlichen Applikationsform, doppelt soviel Substanz abgeben, wie Medroxiprogesteronazetathaltige Medikamente.
Das bessere Abschneiden von Dihydroprogesteron gegenüber den beiden synthetischen Gestagenen ist ebenfalls bemerkenswert, bezieht sich aber aufgrund der Fallzahlen bisher nur auf ein Intervall von 3 bis 5 Jahren. Zwischen 5 und 10 Jahren ist für Dihydroprogesteron das errechnete relative Risiko weiterhin sehr gering, bei den wenigen Fällen (8 Brustkrebserkrankungen in der Medikamentengruppe, 7 in der Vergleichsgruppe) noch nicht geeignet, den Zufall ausschliessen zu können. Immerhin bestätigen diese Trends Daten einer anderen Gruppe (Breast Cancer Res. Treat. 2008; 107:103–111).

Bernhard Schüssler

Unterschiedliche Entitäten des Vulvakarzinoms?

Die Vulvakarzinome bei jüngeren Frauen unterscheiden sich vom „klassischen“ Vulvakarzinom der älteren Frau. Dies gilt für die stadienbezogenen Überlebensraten ebenso wie für die Pathogenese. Dies wird in einer aktuellen Studie der Daten aus den USA (SEER) bei 6 965 Frauen mit einem Vulvakarzinom deutlich (S. Kumar et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200:e52–55). 1 345 Frauen (19.3 %) waren bei der Diagnosesstellung unter 50, 5 620 Frauen (80.7 %) über 50 Jahre alt.
Im Ergebnis zeigte sich bei den jüngeren Frauen eine signifikant höhere 5-Jahres Überlebensrate (87.5 %) im Vergleich zu den älteren Frauen (52.2 %). Bei jüngeren Frauen fanden sich häufiger frühe Stadien und auch die operative Therapie wurde häufiger eingesetzt (bei älteren Frauen häufiger noch Radiatio). Auch in dieser Studie zeigte sich, dass die Faktoren Alter, Rasse, Stadium, Differenzierungsgrad und operative Therapie das Überleben beeinflussen. Aber auch unter Berücksichtigung der Risikofaktoren bestätigte sich der Überlebensvorteil jüngerer Frauen.

Kernaussagen

- Bei einem Vergleich jüngerer und älterer Frauen mit einem Vulvakarzinom zeigt sich ein deutlich bessere Prognose für Frauen unter 50 Jahren.
- Ein Teil der schlechteren Prognose bei älteren Frauen ist auf die inadäquate Primärtherapie zurück zu führen.
- Der Anteil von Frauen unter 50 Jahren beträgt in den USA bereits 19.3% und nimmt weiter zu.

Kommentar
Das Alter ist bei Karzinomen der Frau von prognostischer Bedeutung, so ist die Prognose jüngerer Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom besser, beim Mammakarzinom hingegen schlechter als im Alter. Nun zeigt sich bei einer multivariaten Analyse auch ein besseres Überleben junger Frauen beim Vulvakarzinom.

Die Entwicklung des Vulvakarzinoms zeigt derzeit zwei unverkennbare Trends:
1. *die Häufigkeit des Vulvakarzinoms nimmt zu und*
2. *jüngere Patientinnen werden zunehmend häufiger betroffen.*

Nach den vorliegenden Studien das Vulvakarzinom der jüngeren Frau ist fast immer mit dem Nachweis von HPV assoziiert.

Der Nachweis von HPV DNA gilt als prognostisch günstiger Faktor. Bei der älteren Frau hingegen entsteht das Karzinom auf dem Boden sklerosierender und hyperplastischer Hautveränderungen.
Hat das eine praktische Konsequenz? Durchaus. Bedenkt man, dass ca. jedes fünfte Vulvakarzinom bei Frauen unter 50 Jahren auftritt, dann gilt es unklare Veränderungen auch bei jüngeren Frauen ***immer bioptisch abzuklären****! Bei der jüngeren Patientin mit einem Vulvakarzinom und HPV Nachweis lassen sich 5- Jahresüberlebensraten erzielen, die mit dem Zervixkarzinom vergleichbar sind, in der vorliegenden Studie 87.5%. Bei älteren Frauen sind die Heilungsraten steigerungsfähig bei konsequenter Operation -was heute in den meisten Fällen möglich ist – und natürlich früher Erkennung des Vulvakarzinoms.* *H. Peter Scheidel*

DuoferFol®
Eisen und Folsäure
Vor, während und nach der Schwangerschaft

- Optimale **Wirkung**
- Sehr gute **Verträglichkeit**
- **Folsäure** beugt Neuralrohrdefekten vor
- **Eisen** füllt die Eisenspeicher
- **Vitamin C** begünstigt die Aufnahme von Eisen

Z: Folsäure, Eisenfumarat, Eisenglukonat, Vitamin C. **I:** Prophylaxe und Behandlung einer Eisenmangelanämie mit erhöhtem Folsäurebedarf. **D:** 1–2 FT täglich. **KI:** Eisenüberladung und -verwertungsstörungen, Unverträglichkeit. **UAW:** leichte gastrointestinale Störungen, seltene allergische Reaktionen. **P:** 40 und 100 Filmtabletten. Verkaufskategorie C. Andreabal AG, 4054 Basel. Ausführliche Informationen im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Kassenpflichtig

DuoferFol®