

Aktuelles zur Fitness

Körperliches Training bei depressiven Erkrankungen

Wussten Sie, dass körperliches Training ähnlich wirksam ist wie eine Psycho- und/oder Pharmakotherapie?

Je intensiver das Training, desto wirksamer (dies gilt für alle Formen des Trainings). Dies zeigte eine grosse Metaanalyse von 218 randomisierten Studien mit total 14170 Menschen mit depressiven Erkrankungen.

Unabhängig von Komorbiditäten war der Effekt recht bedeutsam, z. B.:

- Gehen oder Joggen –0.62 (CI: 80–45)
- Krafttraining –0.44 (CI: 69–29)
- Yoga –0.55 (CI: 73c–36)
- Tai Chi oder Qigong –0.42 (CI: 0.65–0.21)

Einzel- wie Gruppentraining war gleich gut (Noetel, M. et al., BMJ 2024; 384: e075847).

Die Autoren empfehlen deshalb intensives körperliches Training als Teil eines Therapiekonzeptes bei allen Depressionen.

Tanzen

Wussten Sie, dass, wer kein Fitness mag, sein Gewicht auch beim Tanzen reduzieren kann?

Dies zeigte eine Metaanalyse von zehn randomisierten Studien mit 646 Teilnehmenden (321 im Tanzprogramm, 331 in der Kontrolle). Das durchschnittliche Alter war $48,2 \pm 5$ Jahre. Allerdings kamen fünf Frauen auf einen Mann. Das Programm sah 3× wöchentliche Tanzperioden von mehr als 60 Minuten vor. Die Effizienz war allerdings eher bescheiden. Reduktion des BMI um einen Punkt (Zhang, Y. et al., PLOS 2024 doi.org.10.1371/ journal.pone.0296089).

Kommentar

Eine Alternative für alle, die Fitnesscenter nicht mögen, und besser als nichts. Allerdings, wer geht 3× wöchentlich mehr als eine Stunde lang tanzen?

Fitness durch eine Pille: Ein Traum oder bald Realität?

Bei Mäusen sind sogenannte „Mimetika“ erfolgreich eingesetzt worden. Diese „Wunderdrogen“:

- reduzierten das Gewicht,
 - verbesserten den Lipidstoffwechsel,
 - verstärkten die Muskulatur,
 - verbesserten die Herzfunktion,
- ohne dass die Mäuse etwas dazu tun mussten!

Die Ergebnisse eines dieser neuen Mimetika (SLU-PP-332) wurden kürzlich publiziert. Dieses Mimetikum ist ein Agonist des Estrogen-Related Receptor (ERR) Alpha, Beta und Gamma Nuclear Receptor, der ein aerobisches Exercise-Programm aktiviert. Bei Mäusen erhöhte das den Energieverbrauch und die Verbrennung von Fettsäuren. Dies reduzierte das Gewicht und erhöhte die Insulinsensitivität (Billon, C. et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 2024; 388:232).

Sogenannte „Exercise-Mimetika“ (EM) wirken an den Mitochondrien und aktivieren mitochondriale Gene, was zu mehr Mitochondrien führt, die nicht nur Glukose, sondern auch Fettsäuren verbrennen.

Bei Mäusen führte das auch zu einer Verbesserung der Ausdauerleistung (Fitness).

Derzeit startet man mit der Substanz AJP0367 erste Untersuchungen mit Menschen.

Erfolgsversprechend ist auch das EM SLU-PP-332, bei dem bereits Menschen mit Herzinsuffizienz erfolgreich behandelt wurden (Xu, W. et al., Circulation 2024; 149:227).

Kommentar

Wenn sich zeigt, dass diese EM auch bei Menschen erfolgreich sind, ist dies der Traum von allen Couch-Potatoes: Essen was du willst und gleichzeitig abnehmen, rumsitzen und gamen oder Social Media konsumieren.

mieren, dabei Gewicht verlieren und Muskeln erhalten wie ein Bodybuilder.

Brave new (decadent!) World!

Michael K. Hohl

Medikamentöse Behandlung der chronischen Hypertonie in der Schwangerschaft

In den letzten Jahren gab es einige randomisierte Studien, welche die Behandlung v. a. der vorbestehenden Hypertonie in der Schwangerschaft etwas evidenzbasierter gestaltet haben. Dazu gehören die CHIP (1) und die CHAP (2)-Studien. Diese wurden in der Ausgabe 2/22 der FHA bereits thematisiert. Die Resultate dieser Arbeiten sind in viele Guidelines eingeflossen und es wird nun allgemein empfohlen, den Blutdruck bei Frauen mit vorbestehender Hypertonie und auch bei solchen mit Gestationshypertonie, $<140/90$ mm Hg zu halten. Letztere waren in den Untersuchungen zahlenmässig unterrepräsentiert und eigentlich nur in der CHIP-Studie untersucht worden. (1) Jedenfalls sollte man den Blutdruck soweit als möglich kontrollieren bzw. kontrolliert behalten mit einem diastolischen Blutdruck <85 mm Hg (Abb. 1). Der durchschnittliche systolische Blutdruck lag bei 133 mm Hg bei der Gruppe mit „tight control“ und 138 mm Hg bei den Frauen mit „less tight control“. Wie bereits erwähnt, haben diese zwei Studien zeigen können, dass wir erstens nicht Angst haben müssen, das perinatale Outcome zu verschlechtern (1, 4) und zweitens auch die maternale Morbidität damit signifikant gesenkt wird (weniger schwere Hypertonien, weniger Propf-Präeklampsien mit schweren Zeichen, weniger vorzeitige Plazentlösungen). (1, 2) In der CHIP-Studie wurde v. a. Labetolol und Methyldopa und in der CHAP-Studie Labetolol und Nifedipin verwendet. Welches ist nun das bessere Medikament? Subanalysen (2, 4) aus beiden randomisierten Studien zeigen, dass diese drei Stoffklassen ähnlich gut wirken, die gesetzten Blutdruckziele auch zu

erreichen. Als Randbemerkung sei erwähnt, dass das Methyldopa nicht gestorben ist und dass Frauen unter Nifedipin nicht weniger Frühgeburten hatten.

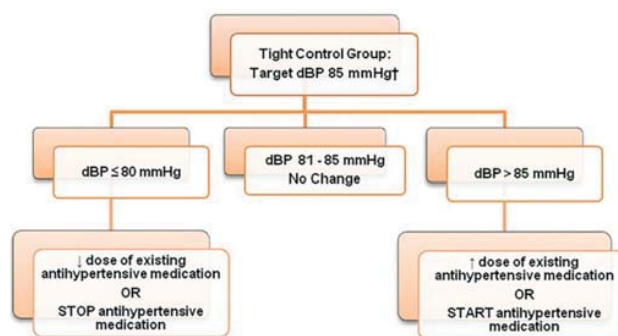


Abb. 1. Behandlung der Hypertonie nach dem diastolischen Blutdruckwert (aus Ref. 4)

Literatur

1. Magee LA et al., N Engl J Med. 2015; 372:407–17
2. Tita AT et al., N Engl J Med 2022; 386:1781–92
3. Sanusi AA et al., Obstet Gynecol. 2024; 144:126–34
4. Laura A. Magee et al., Pregnancy Hypertension. 2019; 8:156–62

Luigi Raio

Dienogest oder LNG-IUD bei Adenomyosis uteri interna

Die Adenomyosis uteri interna ist eine schwierig konservativ zu behandelnde Erkrankung. Neben der symptomatischen Therapie ist vor allem die Applikation von Gestagenen zielführend. Doch in welcher Form sollten diese zum Erreichen des bestmöglichen Effektes verabreicht werden? In einer Metaanalyse wurde nun die orale Gabe von Dienogest versus einer Therapie mit LNG-IUD verglichen. Hier zeigte sich Dienogest insgesamt effektiver in der Schmerzreduktion sowie in der Reduktion des Uterusvolumens. Bezüglich der Blutungskontrolle scheint dagegen das

LNG-IUD effektiver zu sein. Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Mastodynie, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Libidoverlust etc. traten in vergleichbaren Häufigkeiten auf (Akhigbe RE et al., Eur Journ Obst & Gyn and Reprod Biol 2024; 300:230–39).

Kommentar

Letztlich ist die Therapie der Endometriose und auch der Adenomyose individuell zu gestalten. Die Präferenzen der Patientinnen geben neben den führenden Symptomen vor, welcher Weg zu beschreiten ist. Dennoch sind diese Daten für die Beratung unserer Patientinnen sehr hilfreich.

Martin Heubner

Krause-Körperchen: Zentral für die sexuelle Empfindung

Vor Kurzem wurde bei Mäusen nachgewiesen, dass Ansammlungen von sogenannten Krause-Körperchen

in Klitoris und Penis Vibrationen und sanfte Berührungen aufnehmen und dabei eine zentrale Rolle beim sexuellen Verhalten spielen.

Der Krause-Endkolben besteht aus einem isolierten sensorischen Nerven, eingepackt in einen mit Flüssigkeit gefüllten Sack von Schwannschen Zellen, umgeben von einer Kapsel aus Bindegewebe (Abb. 1). Vibrationen zwischen 40 und 80 Hertz verändern die Oberfläche und stimulieren den sensorischen Nerven mittels eines Ionenkanalproteins (PIEZO2). Der Reiz geht über das Rückenmark bis in das Gehirn. In der vorliegenden Studie fand man fünfmal mehr Krause-Körperchen in der Klitoris als im Penis (in der Vagina fehlten sie völlig). Die Nervenendigungen enden im Rückenmark an einem anderen Ort als die umgebenden Hautnerven, und zwar unmittelbar neben dem spinalen Ejakulationszentrum. Durch elektrophysiologische Experimente und Calcium-Bildgebung fanden man eine optimale Aktivierung der Krause-Körperchen bei 40 bis 80 Hertz. Diese

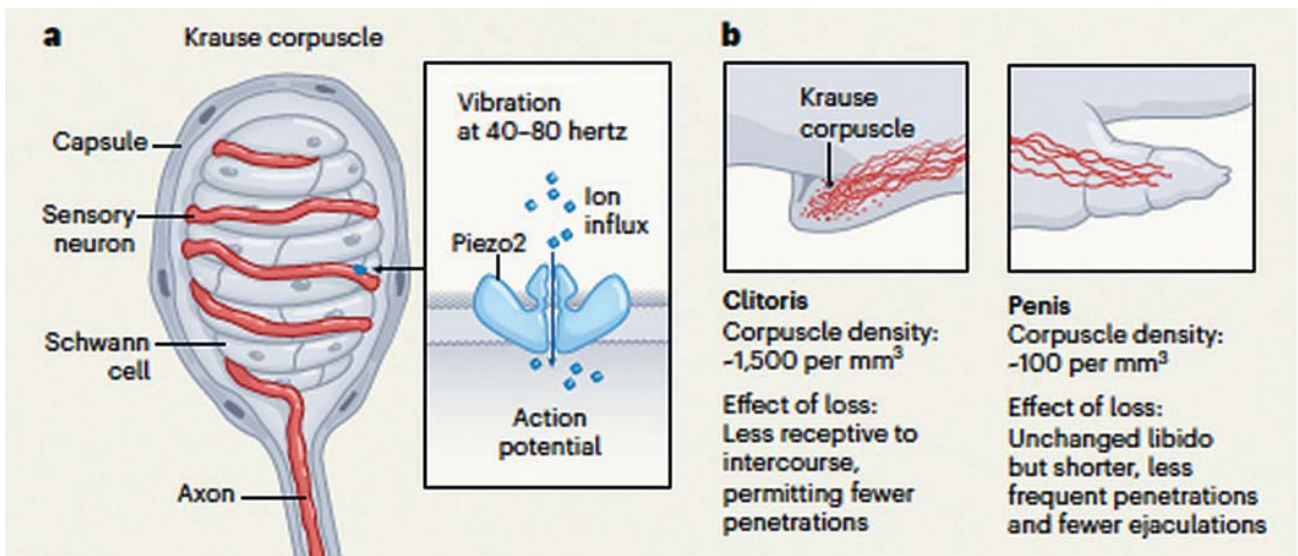


Abb. 1. Krausekörperchen (aus Nature, News and Views)



Frequenzen werden auch bei innigem Hautkontakt erzeugt. Im Experiment führten optische und mechanische Reize beim Penis zu einer Erektion und bei der Klitoris zu einer Vaginalkontraktion (ein Mass für die sexuelle Erregung). Genetisch erzeugte Mäuse-riche ohne Krause-Körperchen penetrierten und ejakulierten wesentlich seltener. Krauselose Mäusinnen erlaubten weniger Penetrationen (Qi, L. et al., Nature 2024, doi.org/10.1038/s41586-024-7528-4).

Kommentar

Die Krause-Körperchen der Genitalien wurden vor 160 Jahren zuerst beim Menschen entdeckt, kommen aber bei verschiedenen Säugetieren vor. Über das Krause-Körperchen wusste man lange sehr wenig, weniger als über seine Verwandten, die Pacini-, Meissner- und Ruffini-Körperchen. Diese kommen vor allem in den Fingern vor und erlauben das Ertasten von Texturen und Strukturen. Die vorliegenden Experimente zeigen, dass die Krause-Körperchen eine zentrale Rolle bei der sexuellen Empfindung spielen. Diese und weitere Forschungen führten zu einer wesentlichen Enttabuisierung dieser intimen und so zentralen Themen der Sexualität. Eine interessante Beobachtung oder der Bezug zum Menschen: Die in den vorliegenden Experimenten gefundenen „wirksamen“ Frequenzen von 40 bis 80 Hertz finden sich in vielen Sexspielzeugen. Empirische Entdeckung ohne wissenschaftlichen Background!

Michael K. Hohl

Hilft jetzt die D-Mannose in der Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfekte oder nicht????

Also ich dachte (... und denke!) noch immer, dass D-Mannose eine sehr gute Alternative bei rezidivierenden unkomplizierten Harnwegsinfekten ist. Aber dann! Im April ging ein Aufschrei durch die urogynäkologische Welt, als diese hier kommentierte Studie herauskam, die – auf den ersten Blick in guter Quali-

tät – von einem renommierten Journal herausgegeben, schlussfolgerte, dass D-Mannose so einfach nicht wirksam ist?

Ein Grund, diese Studie etwas genauer zu beleuchten ...

Wie gesagt, gut publiziert im JAMA Int, stammt diese Studie aus England und wurde in Hausarztpraxen durchgeführt.

Patientinnen mit korrekter Diagnose rezidivierender Harnwegsinfekte wurden eingeladen, an dieser Studie teilzunehmen, in der randomisiert entweder 2 Gramm D-Mannosepulver oder eine adäquate Menge Placebo oral eingenommen wurde.

Der primäre Endpunkt war die Anzahl klinisch vermuteter weiterer Harnwegsinfekte über eine Beobachtungsdauer von sechs Monaten.

303 Patientinnen wurden in die D-Mannosegruppe randomisiert und 295 in die Placebogruppe.

In der Placebogruppe hatten 51% der Patientinnen, in der D-Mannosegruppe 55% der Patientinnen in dem Beobachtungszeitraum mindestens einen klinisch vermuteten Harnwegsinfekt, was keinen statistisch signifikanten Unterschied ergab. – Die Schlussfolgerung war, dass D-Mannose in der Gruppe der Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten nicht empfohlen werden sollte.

Kommentar

Meine Güte – ich war initial schockiert, widersprach diese Studie doch völlig der bestehenden Evidenz und vor allem auch meiner klinischen Praxis! Ein Grund, die Studie genauer anzuschauen.

Also erstmal: Sieht auf den ersten Blick alles solide und gut aus, grosse Studie, multizentrisch, randomisiert, sicherlich adäquat gepowert, SUPER!

Aber dann kam der zweite Blick, und wie wir alle wissen, ist dieser zweite Blick sowohl in der Liebe als auch bei Studien vermutlich der Wichtigere. Was mir als erstes negativ ins Auge stach, war der Endpunkt – „klinisch vermuteter Harnwegsinfekt“??? Hinter der Klinik eines Harnwegsinfektes können sich bequem OAB (Reizblase), interstitielle Zystitis oder bladder pain syndrome, Vaginalinfekte oder eine ganze Menge anderes verstecken, deswegen machen wir ja auch bei rezidivierenden Harnwegsinfekten immer einen Urinstatus und eine Urinkultur! FEHLT hier leider in dieser Studie.

Des Weiteren – fast noch schlimmer! – war die tatsächliche Einnahme der D-Mannose. Zwei Drittel der Frau haben das Studienmedikament wenigstens 3× pro Woche eingenommen – das geht ja gar nicht – das ist ja eine totale Unterdosierung der Mannose und entspricht meiner Meinung nach dem Vergleich eindeutig zu wenig D-Mannose gegen Placebo.

Also – trotz grosser Patientinnenzahl, trotz verführerischem Titel in einer renommierten Zeitschrift, trotz urogynäkologischem Aufschrei: Sorry, guys, diese Schlussfolgerungen dürfen wir leider aus diesen Daten gar nicht ziehen.

Qualitativ bessere Studien mit solide diagnostizierten Harnwegsinfekten und adäquater Compliance bei der Einnahme von D-Mannose werden in Zukunft die Frage der Effektivität beantworten, die hier vorliegende leider nicht.

Und ... bis dahin bleibt bei uns die D-Mannose im Programm zur Therapie und Prophylaxe der unkomplizierten Harnwegsinfekte!

(Hayward, H. et al JAMA Intern Med. 2024;184:619–28)

Annette Kuhn

Betablocker und Risiko für small for gestational age (SGA)

Wie Sie sehen, habe ich mich bei dieser Ausgabe der FHA etwas mit dem Blutdruck bzw. dessen Behandlung in der Schwangerschaft auseinandergesetzt. Im ersten „Für Sie kommentiert“ ging es um Blutdrucksenkung bei Frauen mit chronischer oder Gestationshypertonie. In der aktuellen Recherche geht es um Frauen, welche Betablocker brauchen, weniger um den Blutdruck zu senken, als mehr, um Arrhythmien vorzubeugen, oder bei Herzinsuffizienz, bei Myokardischämien, bei Kardiomyopathien, wegen pulmonaler Hypertonie oder Aortopathien. Diese Frauen werden international im „Registry of Pregnancy And Cardiac disease“ (ROPAC) aufgenommen. Zwischenzeitlich sind 5739 (Stand 1/2024) Frauen in diesem Register gelistet. 15.2% erhielten Betablocker, meist Metoprolol, aber auch Bisoprolol, Carvedilol, Propranolol, Atenolol oder Labetolol. Schwangere Frauen mit Herzproblemen und unter Betablocker hatten ein beinahe doppelt so hohes Risiko, ein SGA-Kind zu gebären als solche ohne Betablocker (15.3% vs. 9.3%; OR 1.7 [95%CI 1.3–2.1]). Das Risiko war am höchsten mit Atenolol, während bei Labetolol und Propranolol das Risiko niedrig war. Diese Zahlen sind interessant. Verglichen mit der Inzidenz von SGA-Kindern in der Gruppe von Frauen mit Hypertonie (CHIP und CHAP) von bis 30% (2) überrascht das doch etwas. Das könnte dafür sprechen, dass wir hier tatsächlich mit einer medikamenteninduzierten Problematik konfrontiert sind. Bei Frauen mit „nur“ Hypertonie ist die Ursache einer Wachstumsstörung am ehesten bedingt durch eine frühe Plazentainsuffizienz. Mir ist nicht ganz klar, wieso bei Betablockade die Inzidenz von kleinen Kindern erhöht ist. Es kann gut sein, dass die medikamentöse Herzfrequenzsenkung zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens führt und dies eine placentare Minderperfusion induziert. Auch die Inzidenz von Präeklampsie ist deutlich unterschiedlich in den

zwei Kollektiven (Hypertonie vs. maternale Herzprobleme: 47% [2] vs. 3.3% [1]). Was nicht gut differenziert wurde, ist, dass Frauen unter Betablockern schwerere Herzprobleme hatten als die anderen. Jedenfalls scheint eine zu frühe Blutdruckbeeinflussung, d. h. ohne Vorliegen einer Hypertonie und bereits früh in der Schwangerschaft, sicherlich ungünstig für die Entwicklung des uteroplazentaren Kreislaufes.

Literatur

1. Ramlakhan KP et al., Int J Cardiol. 2024; 410:132234.
2. Laura A. Magee et al., Pregnancy Hypertension. 2019; 8:156–62

Luigi Raio

Komplettierende axilläre Lymphonodektomie zur Identifikation eines pN2–3-Status als Indikation für eine adjuvante Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren: eine post-hoc Analyse der randomisierten, Phase-3 SENOMAC-Studie

Diese post-hoc-Analyse der SENOMAC-Studie untersucht die Vor- und Nachteile einer kompletierenden Axilladissektion (cALND) zur Identifikation von Patientinnen, die von einer adjuvanten Abemaciclib-Therapie bei frühem, luminalem Brustkrebs profitieren könnten.

Adjuvante CDK4/6-Inhibitoren wie Abemaciclib verbessern das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) bei luminalem Brustkrebs mit hohem Risiko. Hohes Risiko ist definiert durch das Vorhandensein von ≥ 4 positiven Lymphknoten oder 1–3 positiven Lymphknoten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie G3 oder Tumorgröße > 5 cm. Für Patientinnen mit kleinen Tumoren (T1–2), niedrigem Tumorgrading und begrenztem Befall der Wächterlymphknoten (1–2 befallene SN) ist die einzige Möglichkeit, um Patien-

tinnen für eine Abemaciclib-Behandlung zu identifizieren, die cALND, bei der mehr als vier befallene Lymphknoten nachgewiesen werden können. Allerdings ist die cALND mit einer erheblichen Armmorbidität verbunden, insbesondere Lymphödemen, die die physische Armfunktion und die Lebensqualität beeinträchtigen.

Die SENOMAC-Studie ist eine Phase-3-Studie, in der Patientinnen mit klinisch nodal-negativen T1–T3-Mammakarzinomen und 1–2 Makrometastasen in der Sentinellymphonodektomie (SLNE) entweder eine komplettierende ALND erhielten oder nur die SLNE.

In der post-hoc-Analyse wurden Patientinnen mit luminalem, östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und kleinen Tumoren (< 5 cm) mit niedrigem Grading (G1/G2) untersucht. Bei diesen kleineren, gut bis mässig differenzierten Tumoren ist die Indikation zum Einsatz von Abemaciclib von der Anzahl befallener Lymphknoten abhängig, da in der MonarchE-Studie nur für Patientinnen mit vier oder mehr betroffenen Lymphknoten in diesem Setting ein Vorteil nachgewiesen worden war. Ziel der Analyse war es, die Schäden (Arm-Morbidität) und den potenziellen Nutzen (iDFS-Verbesserung) durch eine cALND zu vergleichen, wenn diese alleinig zur Indikationsstellung einer adjuvanten Abemaciclib-Behandlung eingesetzt würde.

Von den 1705 analysierten Patientinnen erhielten 802 eine cALND und 903 nur eine SLNE. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten traten schwere oder sehr schwere Einschränkungen der Armfunktion deutlich häufiger in der cALND-Gruppe auf (13%) im Vergleich zur SLNE-Gruppe (4%). Um ein iDFS-Ereignis durch eine adjuvante Abemaciclib-Therapie zu verhindern, müssten 104 Patientinnen

eine cALND erhalten, wobei neun von ihnen eine schwere Arm-Morbidität entwickeln würden.

Kommentar

Eine komplettierende ALND als Routineverfahren – nur um potenzielle Patientinnen zu identifizieren, die von einer adjuvanten Abemaciclib-Therapie profitieren könnten – sollte vermieden werden. Die cALND ist mit einem substanziellen Risiko für schwere oder sehr schwere Armmorbidität assoziiert.

Literatur

De Boniface J et al. Lancet Oncol 2024; 25:1222–30

Cornelia Leo

Hormontherapie nach 65: eine gute Option für die Meisten

Die vorliegende Studie basiert auf den Daten von 10 Mio. Frauen unter Medicare zwischen 2007 und 2020.

Die überwiegend positiven Effekte einer Hormontherapie (HT) über 65 sind abhängig von der Art des Präparats (Estradiol) der Applikationsart (transdermal, transvaginal) und Dosierung.

Die Autoren kamen zum Schluss, dass sie im Vergleich zum „never use“ oder Hormonstop vor 65 Jahren eine Östrogen-only-Anwendung bei über 65-jährigen mit folgenden statistisch signifikanten Reduktionen verbunden war:

- Mortalität (19%)
- Mamma-CA 16%!!
- Lungenkrebs 13%
- Kolorektal-CA 12%
- Thromboembolien 5%

- Vorhofflimmern 4%
- Herzinsuffizienz 5%
- Akuter Myokardinfarkt 11%
- Demenz 2%

Östrogen plus Progestin reduzierte die Risiken signifikant für:

- Endometrium-CA 45%
- Ovarial-CA 21%
- Ischämische Herzerkrankung 5%
- Herzinsuffizienz 5%
- Thromboembolische Komplikationen 5%

Wie steht es mit dem erhöhten Mamma-CA Risiko?

Eine Kombination von E und P erhöhte das Mamma-CA-Risiko auf 10–19%. Die Autoren führen aus, dass niedrigere transdermale Östrogene (enthalten Estradiol) diese Risiken weitgehend eliminieren.

Allerdings stellten die Autoren auch fest, dass im Beobachtungszeitraum von 14 Jahren (2007–2020) die Einnahme von HT bei Seniorinnen von 11,4% auf 5,5% sanken. Gleichzeitig hat Estradiol weitgehend konjugierte Östrogene ersetzt, eine vaginale oder transdermale Applikation die orale (Baik, S.H. et al., Menopause 2024; 31:363–71).

Kommentar

Trotz diesen beruhigenden positiven Daten bleibt die Menopausenhormontherapie umstritten. Dies ist vor allem der viel zitierten WHI-Studie aus dem 2002 zu verdanken, welche das Management in der MP grundlegend erschüttert und negativ beeinflusst hat, wegen Krebsangst und Furcht vor Herzerkrankungen. Heute gilt es wieder viel mehr, über neuere Forschungsergebnisse zu informieren und falsche Meinungen richtigzustellen.

Dies gilt vor allem auch für Hausärzte und Apotheker, die Hormonverschreibungen oft negativ beurteilen oder schräg ansehen.

Die WHI-Studie, welche nach heutiger Ansicht sowohl in Dosierung wie auch Präparatwahl als obsolet angesehen wird, muss nach wie vor fest in den Köpfen sitzen. Zusammenfassend darf man feststellen, dass Menopausenexpertinnen, welche à jour sind mit der aktuellen Literatur, Frauen eher zu einer HT motivieren, wegen der vielen Vorteile die damit verbunden sind:

- *Reduktion der Mortalität,*
- *Verbesserung der Knochengesundheit,*
- *vaskuläre und vulvovaginale sowie kognitive Vorteile.*

Es ist allerdings zu befürchten, dass die Mehrheit der Nichtspezialisten (vor allem Hausärzte) weiterhin keine Hormontherapien bei älteren Frauen rezeptieren.

Michael K. Hohl

