

Gynäkologische Endokrinologie

Organ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische
Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin und der Deutschen Menopause Gesellschaft

Elektronischer Sonderdruck für O. Hiort

Ein Service von Springer Medizin

Gynäkologische Endokrinologie 2012 · 10:190–192 · DOI 10.1007/s10304-012-0501-y

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

W. Birnbaum · L. Marshall · B. Köhler · M. Bals-Pratsch · A. Richter-Unruh · S. Kropf · O. Hiort

Östradiol und Testosteron bei erwachsenen gonadektomierten 46,XY-Patientinnen

Vergleich der klinischen und metabolischen Effekte bei kompletter
Androgenresistenz

Gynäkologische Endokrinologie 2012 · 10:190–192
 DOI 10.1007/s10304-012-0501-y
 Online publiziert: 21. Juni 2012
 © Springer-Verlag 2012

Redaktion

M. Birkhäuser, Basel
 O. Ortman, Regensburg,
 A.O. Mueck, Tübingen

W. Birnbaum¹ · L. Marshall¹ · B. Köhler² · M. Bals-Pratsch³ · A. Richter-Unruh⁴ · S. Kropf⁵ · O. Hiort¹

¹ Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck, Lübeck

² Abteilung für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie, Charité Berlin, Berlin

³ Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin, Regensburg

⁴ Endokrinologikum Ruhr, Bochum

⁵ Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg

Östradiol und Testosteron bei erwachsenen gonadektomierten 46,XY-Patientinnen

Vergleich der klinischen und metabolischen Effekte bei kompletter Androgenresistenz

Kontakt zur CAIS-Studie

Bei Interesse an der Studie bitten wir um Kontaktaufnahme mit Studienleitung oder -koordination.

Leiter der klinischen Prüfung (LKP)

Prof. Dr. O. Hiort
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
 Campus Lübeck
 Ratzeburger Allee 160
 23538 Lübeck
 hiort@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Studienkontakt

Dr. W. Birnbaum (Koordination)
 L. Marshall (psychologische Betreuung)
 cais_studie@paedia.ukl.mu-luebeck.de
 Tel.: 0451/500–5134
 http://www.cais-studie.de

DSD-Formen gehören zu den seltenen bis sehr seltenen Erkrankungen. Das Thema „Intersexualität“ wird in der Öffentlichkeit heute stärker als früher wahrgenommen, nicht zuletzt, da der Ethikrat des Deutschen Bundestags diesen Bereich auf Bestreben der Betroffenen hin ausführlich bewertet und klare Handlungsempfehlungen ausgesprochen hat. Der Ethikrat fordert u. a. klinische Studien für eine verbesserte Behandlung von Menschen mit DSD [5]. Hier stellen wir das Studienprotokoll einer laufenden klinischen Studie vor, mit dem Ziel weitere Teilnehmerinnen in Deutschland zu erreichen.

Hintergrund und Rationale

Die komplette Androgenresistenz [“complete androgen insensitivity syndrome“ (CAIS)] zeichnet sich durch einen Funktionsverlust der Androgenwirkungskaskade aus, sodass bei einem 46,XY-Chromosomensatz ein komplett weiblicher äußerer Phänotyp entsteht [1, 3]. Die Hoden sind entweder intraabdominell lokalisiert oder es liegen Leistenhoden vor. In der Pubertät steigen die Testosteronwerte steil an. In dieser Phase zeigen 46,XY-Mädchen mit CAIS eine Brustentwicklung, die einer manchmal leicht verzö-

gerten weiblichen Pubertätsentwicklung entspricht. Genital- und Achselbehaarung fehlen bei CAIS typischerweise vollständig. Die Brustentwicklung wird auf eine Aromatisierung des Testosterons in Östradiol im peripheren Gewebe zurückgeführt. Verbleiben die Gonaden in situ, liegen die Östrogenwerte im Erwachsenenalter anscheinend im unteren weiblichen Referenzintervall, die Testosteronwerte hingegen im oberen männlichen Referenzintervall. Eine fehlende Übereinstimmung der pränatalen Diagnostik mit dem phänotypischen Geschlecht kann ebenso wie Leistenbrüche im Säuglings- bzw. Kindesalter oder eine primäre Amenorrhö Anlass zur weiteren Diagnostik geben. Verschiedene Mutationen des X-chromosomal lokalisierten Androgenrezeptorgens liegen der CAIS zugrunde.

➔ Vielen Betroffenen mit CAIS ist in der Vergangenheit eine Entfernung der Gonaden zum Zeitpunkt der Pubertät angeraten worden.

Die Studie wird gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF; Kennzeichen 01KG1003).

Besonderheiten oder Störungen der Geschlechtsentwicklung [“differences/disorders of sex development“ (DSD)] bezeichnen eine große Gruppe von Patienten mit Fehlbildungen der Urogenitalorgane, die durch eine Abweichung zwischen chromosomalem, gonadalem und äußerem Geschlecht definiert sind. Die Prävalenz ist unterschiedlich, aber fast alle

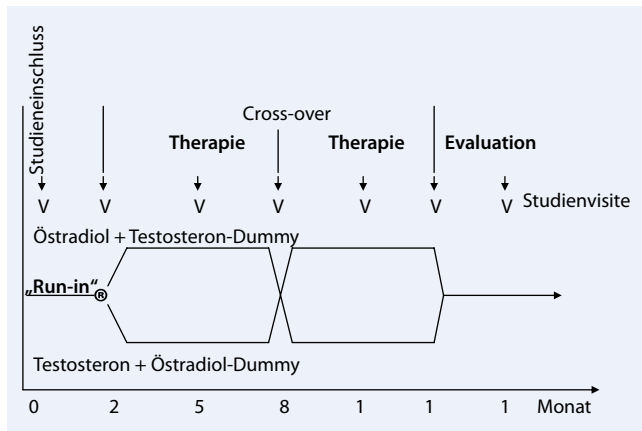


Abb. 1 Studienablauf

Der Grund dafür war ein überschätzt erhöhtes Risiko für eine maligne Entartung [4]. Die nachfolgende hormonelle Substitutionstherapie wurde aber nicht dem vor der Gonadektomie bestehenden Hormonprofil angepasst. Stattdessen erfolgte eine Substitution nach weiblichem Standardschema meist nur mit Östradiol [2]. Innerhalb der Selbsthilfegruppen und in klinischen Verlaufsstudien klagen viele 46,XY-Frauen mit CAIS unter dieser Medikation über eine eingeschränkte Lebensqualität. In Selbstversuchen führten CAIS-Frauen eine Testosteronsubstitution durch, unter der sie nach eigenen Angaben eine bessere Lebensqualität erreichten.

Studiendesign

Die CAIS-Studie ist als multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie im Doppel-Dummy- und Cross-over-Design angelegt, bei der der Einsatz einer Hormonersatztherapie mit Testosteron vs. Östradiol an Patientinnen mit CAIS geprüft wird. Sie wird finanziert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

Organisiert und koordiniert wird die Studie durch das Hormonzentrum der Universität zu Lübeck; 3 weitere Zentren in Berlin, Bochum und Regensburg beteiligen sich an der Durchführung und werden Probandinnen betreuen.

Zum jetzigen Zeitpunkt haben alle beteiligten Ethikkommissionen unsere Studie positiv bewertet. Die Teilnehmerinnen können nun beginnen.

Primäres Studienziel ist die Prüfung, inwiefern sich die Effekte von Östradiol

und Testosteron auf die allgemeine Lebensqualität unterscheiden. Dafür wird die psychische Summenskala des Short-Form(SF)-36-Fragebogens herangezogen.

Sekundäre Studienziele sind:

- der Vergleich der Spiegel und Ausscheidungsprodukte von Testosteron, Östradiol und anderen Sexualhormonmetaboliten zwischen beiden Behandlungen,
- eine Untersuchung der Effekte unterschiedlicher Hormonspiegel auf Parameter des Fett- und Glukosestoffwechsels,
- die Prüfung auf Unterschiede in den Effekten von Östradiol und Testosteron auf die allgemeine [körperliche Summenskala des SF-36- und Brief-Symptom-Inventary(BSI)-Fragebogens] und sexuelle Lebensqualität [deutsche Fragebogenversion des Female Sexual Function Index (FSFI-d)],
- die Untersuchung des Androgenrezeptors auf eine mögliche Restaktivität und deren Korrelation mit den Effekten von Testosteron sowie
- der Vergleich der Östradiol- und Testosterontherapie hinsichtlich der Nebenwirkungsrate.

Studienablauf

Im Rahmen der Studie werden Testosteron (Testogel 50 mg) und Östradiol (Gynokadin 1,5 mg) für jeweils 6 Monate gegeben (Behandlungsphase 1 und 2). Sie werden in Gelform auf die Haut aufgetragen. Vor Beginn der Studienmedikation ist eine 2-monatige Einleitungsphase (Run-in) vorgesehen, in der alle Teilneh-

merinnen Östradiol (Gynokadin 1,5 mg) erhalten, unabhängig davon, welches Medikament sie zuvor eingenommen haben. Dies dient der Vereinheitlichung der Vorbehandlung.

Es finden 7 Besuche im Prüfzentrum zu folgenden Zeitpunkten statt

(Abb. 1):

- zu Beginn der Studie,
- nach der 2-monatigen Run-in-Phase,
- nach 3 und 6 Monaten der Behandlung mit dem einen Hormonpräparat (Studienmedikation 1),
- nach 3 und 6 Monaten der Behandlung mit dem anderen Hormonpräparat (Studienmedikation 2) sowie
- eine Abschlussuntersuchung 3 Monate nach Beendigung der Studienmedikation.

Patienten

Eingeschlossen werden können erwachsene Patientinnen im Alter von 18–55 Jahren mit CAIS bei 46,XY-Karyotyp. Der Nachweis einer Mutation im Androgenrezeptorgen sollte vorliegen bzw. im Rahmen der Erstvorstellung veranlasst werden. Die Gonadektomie sollte >1 Jahr vor Studieneintritt durchgeführt worden sein. Für eine statistische Auswertung der Studie sind 30 Patientinnen in die Studie einzuschließen, von denen mindestens 25 die Studie abschließen müssen. Rekrutierungsbeginn war am 1. November 2011, bislang konnten 7 Probandinnen die Studie beginnen. Der Rekrutierungsschluss ist spätestens für Ende 2012 vorgesehen.

Ausblick

Die geplante Studie ist die erste kontrollierte Arzneimittelstudie an Patientinnen mit CAIS. Sie ist damit beispielhaft für das Vorgehen bei seltenen Erkrankungen aus diesem Formenkreis. Sie wird weitreichende Erkenntnisse zu den Wirkungen von Hormonen bringen und möglicherweise zu völlig neuen Empfehlungen zur Hormonersatztherapie bei CAIS und eventuell auch bei anderen DSD-Formen führen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. O. Hiort

Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
hiort@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L et al (2000) Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85:658–665
2. Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI, Hiort O (2011) Hormonal management of complete androgen insensitivity syndrome from adolescence onward. *Horm Res Paediatr* 76:428–433
3. Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA (1999) Androgen insensitivity syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR et al (Hrsg) *GeneReviews™* [Internet]. University of Washington, Seattle/WA. (Aktualisiert: 6. Oktober 2011)
4. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF (2006) Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91:554–563
5. Deutscher Ethikrat (2012) „Intersexualität“. Stellungnahme. Deutscher Ethikrat, Berlin. ISBN 978-3-941957-27-5. <http://www.ethikrat.org/intersexualitaet>

Augenärztliche Behandlung in der Schwangerschaft



Kinderwunsch ist in unserer Gesellschaft bei abnehmenden Geburtenraten ein zentrales Thema. Frauen mit vorbestehender Krankengeschichte sind zudem leicht verunsichert. Welche Risiken bestehen für das Kind wenn notwendige Behandlungen auch während Schwangerschaft und Stillzeit fortgesetzt werden müssen? Wie hoch ist das Risiko von Augenveränderungen der Mutter durch die Geburt? Die Zeitschrift *Der Ophthalmologe* informiert in Heft 3/2012 über Besonderheiten der augenärztlichen Betreuung von Patientinnen mit Augenerkrankungen während der Schwangerschaft und beleuchtet dabei auch die Möglichkeiten medikamentöser Therapien.

Die Schwerpunkte des Leitthemenheftes sind:

- Ophthalmika während Schwangerschaft und Stillzeit
- Einfluss des Geburtsmodus auf vorbestehende Augenerkrankungen
- Führung von Patientinnen mit Augenerkrankungen während der Schwangerschaft. Diabetes, Glaukom, Uveitis

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 35,- € zzgl. Versandkosten bei:
Springer Customer Service Center GmbH
Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221-345-4303
Fax: +49 6221-345-4229
E-Mail: leserservice@springer.com

PS: Vieles mehr rund um Ihr Fachgebiet finden Sie auf www.springermedizin.de

Martin Kowallik (Langenfeld)

Sexuell übertragbare Infektionen

Beim rationalen Umgang mit Infektionserkrankungen, die durch Geschlechtsverkehr übertragen werden, geht es nicht nur darum, Krankheit zu mildern oder zu heilen, sondern darum, Infektionen wo möglich zu verhüten und durch die Therapie von Infektionen, den Ausbruch von Krankheit zu verhindern.



Erfreulich ist beispielsweise der durch aktuelle Studien belegte Befund, dass eine wirksame HIV-Therapie die Infektiosität so weit senkt, dass dieser Effekt sogar epidemio-

logisch gemessen werden kann. „Therapie als Prävention“ ist somit nicht mehr nur Schlagwort, sondern durch Fakten belegte Realität.

Aufgrund interessanter aktueller Entwicklungen widmet sich Ausgabe 01/2012 von *Der Hautarzt* dem Leitthema „Sexuell übertragbare Infektionen“ u. a. mit folgenden Beiträgen:

- HIV-Infektion
- Diagnostik und Therapie von Chlamydia trachomatis-Infektionen
- Humane Papillomaviren (HPV) bei Kopf-Hals-Karzinomen

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 35,- € zzgl. Versandkosten bei:
Springer Customer Service Center GmbH
Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221-345-4303
Fax: +49 6221-345-4229
leserservice@springer.com

P.S. Vieles mehr rund um Ihr Fachgebiet finden Sie auf www.springermedizin.de

Dirk-Andre Clevert (München)