

In vino veritas

Resveratrol als Option bei Endometriose?

Die in Deutschland möglichen Therapien der Endometriose sind kostenintensiv und in vielen Ländern nicht erhältlich. Ein kostengünstiger und nebenwirkungsarmer Therapieansatz könnte die Verwendung von Resveratrol sein.

Die in Deutschland von den Krankenkassen zugelassenen Therapieoptionen der Endometriose (EM) bestehen in der offenen oder laparoskopischen operativen Sanierung, der medikamentösen Behandlung mit Dienogest sowie mit GnRH-Analoga. Im Off-Label-Use finden orale Kontrazeptiva im Langzyklus sowie das Levornogestrel freisetzende IUD bzw. Kombinationen der o.g. Präparate breite Anwendung. Eine medikamentöse Therapie wie in Deutschland ist relativ budgetintensiv und in vielen Ländern der Welt für betroffene Frauen nicht einfach erhältlich, was auch für die operativen Behandlungstechniken gilt.

Ein alternativer Therapieansatz könnte die Verwendung von Resveratrol (RSV, 3,4',5-trihydroxy-trans-stilbene), einem Phytoalexin aus dem Rotwein, sein. RSV wird durch die Stilbene-Synthese biosynthetisiert, die in der Weintraube und verschiedenen anderen Pflanzen nachweisbar ist [7–9]. RSV beeinflusst verschiedene Stoffwechselwege auf molekularer und zellulärer Ebene [7–9].

RSV und experimentelle EM-Therapie

Die meisten Untersuchungen wurden im Tiermodell durchgeführt. So wurde gezeigt, dass RSV in immundefizienten Nacktmäusen die Entwicklung von EM-Implantaten hemmt und die Invasivität von humanen endometrialen Stromazellen (HES) reduziert [10]. In einer randomisierten Studie mit BALB/c-Mäusen zeigte sich, dass RSV zu einer Hemmung der Angiogenese führt, die mit einer Reduktion der Mikrogefäßdichte sowie der

EM-Implantate einhergeht. CD31+-Endothelzellen und Ki67+-Stroma- und Epithelzellen wurden durch RSV verringert [11]. In einem ähnlichen experimentellen Ansatz wurden die Effekte von RSV und Epigallo-3-Catechin-Gallat (Grüner-Tee-Extrakt) verglichen. Beide Behandlungsoptionen führten zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl sowie des Volumens der EM-Läsionen, verringerten die Zellproliferation und die Gefäßdichte, steigerten jedoch die Apoptose. Zudem reduzierten beide Präparate in humanen Endometriumeptithelzellen (EEC) die Proliferation und induzierten Apoptose in Primärkulturen [12]. Im Rattenmodell wurde gezeigt, dass es zu einer signifikanten Größenreduktion der Implantate, einer signifikanten Abnahme der VEGF-Konzentrationen sowie von MCP-1 in der Peritonealflüssigkeit kam. Die VEGF-Konzentration war im Serum erniedrigt, was auch für die VEGF-Expression im Endometrium galt. In den EM-Läsionen der RSV-Gruppe gab es histologische Auffälligkeiten [13]. Ähnliche tierexperimentelle Befunde wurden im Vergleich von RSV- und Leuporelinacetat-(LA)-Behandlungen publiziert [14].

In einem anderen Ansatz erhielten Ratten 30 mg/kg RSV i.m. für 14 Tage (Gruppe 1) während die Tiere der zweiten Gruppe 1 mg/kg s.c. LA erhielten und in Gruppe 3 beide Präparate appliziert wurden (RSV und LA). Die vierte Gruppe erhielt keine Medikation. Nach zwei Wochen wurden Größe, Histopathologie und die Expression von Matrix-Metallo-

NATUM

Arbeitsgemeinschaft für Naturheilkunde, Komplementärmedizin, Akupunktur und Umweltmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

www.natum.de

Informationen und Kongressankündigungen

Geschäftsstelle:

Katrin Harling
Bosdorfer Str. 20
27367 Hellwege

Tel. (0 42 64) 8 37 45 42

Fax (0 42 64) 8 37 79 46

E-Mail:

info@natum.de

Die Veröffentlichung der Beiträge dieser Rubrik erfolgt in Verantwortung der NATUM.

proteinasen (MMP-2, MMP-9) und VEGF untersucht. In Plasma und Peritonealflüssigkeit wurden die Konzentrationen von Interleukin (IL)-6, IL-8 und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) analysiert. Es zeigte sich, dass die EM-Implantatvolumina, das histopathologische Grading und die Immunreaktivität gegenüber MMP-2, MMP-9 und VEGF signifikant reduziert waren. In Plasma und Peritonealflüssigkeit waren die Level von IL-6, IL-8 und TNF- α signifikant verringert (Gruppe 1 und 2 im Vergleich zu Gruppe 3 und 4). RSV allein soll ein wirksames Agens für die EM-Behandlung sein und eine Alternative zu LA darstellen. Die Autoren wiesen auf effektverringende Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Gabe von RSV und LA im Tiermodell (33 Sprague-Dawley-Ratten) hin [15]. Unter dem Aspekt einer chronischen Inflammation wurden in humanem Endometrium und Endometriomen der Einfluss von RSV auf den Sirtuin-1-Signaltransduktionsweg untersucht (RT-PCR, IHC) und gezeigt, dass RSV die TNF- α -induzierte IL-8-Freisetzung dosisabhängig unterdrückt, während Sirtinol-1 die IL-8-Freisetzung steigert [16]. 12 Patientinnen mit Dysmenorrhö, die unter EE+DRSP nicht schmerzfrei waren, erhielten zusätzlich 30 mg RSV. Darunter kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Schmerz-Scores bei 82% der Frauen nach zweimonatiger Einnahme. Außerdem wurde die Expression der COX-2 und der Aromatase p450 im Endometrium von 16 Frauen mit EE+DRSP und 26 Frauen mit EE-DRSP + RSV untersucht und gezeigt, dass die Hemmung der COX-2- bzw. Aromatase-expression in der Gruppe EE+DRSP+RSV größer war als in der Gruppe mit EE+DRSP [17].

Zusammenfassung

RSV verfügt über zahlreiche klinisch hochinteressante Wirkmechanismen, wie z.B. Hemmung des Zellzyklus, Antioxidanz, Apoptoseinduktion, Antiinflammation, Antiproliferation, Angiogenesemodulation, Metastasierungs-hemmung (über MMP, TIMP-2, Vimentin), Beeinflussung der Expression und Funktion von Wachstums- und Transkriptionsfaktoren sowie von verschiedenen Proteinkinasen [7, 8]. Der Einsatz des als

Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland frei erhältlichen RSV bei Endometriose sollte zeitnah in prospektiven randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien untersucht werden. Dazu sind folgende einfache Untersuchungsansätze denkbar:

A. Dienogest vs. Dienogest + RSV vs. RSV,

B. GnRH α vs. GnRH α + RSV vs. RSV,

C. COC/POP nonstop vs. OC/POP nonstop + RSV vs. RSV

sowie bei symptomatischer Adenomyosis uteri: LNG-IUD vs. LNG-IUD + RSV vs. RSV.

Für die Ansätze A–C kämen noch adjuvante Optionen hinzu, zum Beispiel sechs Monate Dienogest oder LA gefolgt von RSV. Wie immer müssen folgende Faktoren bei Endometriose berücksichtigt werden: Stadium der Erkrankung (rASRM-Score, ENZIAN Score, EFI Score), Phänotyp der Erkrankung (peritoneale EM, ovarielle EM, tiefinfiltrierende EM), Aktivität der EM (z.B. Ki-67-Expression) sowie der aktuelle oder prospektive Kinderwunsch [1, 3]. Sollten sich die experimentellen In-vitro- und In-vivo-Daten in aussagekräftige Studien umsetzen lassen, so wäre der therapeutische Einsatz von RSV primär, aditiv oder adjuvant, aber auch im Sinne der primären Prävention sicher, effektiv und kostengünstig. Man könnte diese nebenwirkungsarme Therapieoption einer breiten Bevölkerung (z.B. auch in der zweiten und dritten Welt) anbieten.

Literatur bei den Verfassern

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. med. habil. Dr. phil. Dr. h. c. mult. Andreas D. Ebert

Praxis für Frauengesundheit, Gynäkologie und Geburtshilfe
Nürnberger Str. 67, 10787 Berlin
E-Mail: info@prof-ebert.de

Ko-Autoren:

Prof. Dr. med. Matthias David
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Islam Magalov
Azerbaijan Medical University, Baku

Prof. Dr. med. Tatjana Makarenko
Medizinische Universität Krasnojarsk
Russische Föderation

Prof. Dr. med. Alexander Pashov
Immanuel-Kant-Universität Kaliningrad
Russische Föderation

Zertifizierung Ganzheitliche Gynäkologische Onkologie

Modul A (Mamma-Ca.):

20. Februar 2016

Modul B (Endometrium-/Ovarial-Ca.):
28. Mai 2016

Modul C (maligne Erkrankungen der Zervix uteri, Vulva, Vagina und Vorstufen):
24. September 2016

Universitätsfrauenklinik Essen

Information/Anmeldung

www.natum.de/ggo

Internationaler Kongress TCM im Dialog

26.–27. Februar 2016

Ort

Congress Center Mannheim

Information/Anmeldung

www.TCM-im-Dialog.de

Internationaler Kongress Geburtshilfe im Dialog

26.–27. Februar 2016

Ort

Congress Center Mannheim

Information/Anmeldung

www.Geburtshilfe-im-Dialog.de

Komplementärmedizinische Behandlung von Mammakarzinom-Patientinnen

(Kurs im Rahmen des FOKO)

3. März 2016

Ort

Düsseldorf

Engadiner Ärztefortbildung

10./11. März 2016

Ort

Scoul, Schweiz

Information/Anmeldung

www.sinct.org/seminare

8. Warnemünder Tage für Komplementärmedizin

Schwerpunkt: Therapie des Mamma-Ca

15.–17. April 2016

Ort

Rostock-Warnemünde, Institut für Prävention und Gesundheitsförderung
Mecklenburg-Vorpommern GmbH

Information/Anmeldung

Tel.: 07261 9467-26