

In dieser Ausgabe:

Fachliteratur

Menopause

CORA-Studie – HRT und KHK-Risiko
Estrogentherapie und Koronararterienverkalkung

Vermehrt primäre Hyperparathyreose bei postmenopausalen Frauen mit Unterarmfraktur?

Mammakarzinom

Hereditäres Mammakarzinom bei Trägerinnen einer *CHEK2*-Keimzellmutation

Wie verändert sich die mammo-graphische Dichte unter einer postmenopausalen Hormonersatztherapie?

Schwangerschaft

Einfluss körperlicher Aktivität von Schwangeren auf das fetale Wachstum

Schwangerschaftsverdrängung – Merkmale betroffener Frauen

Fortbildung

RNA-Interferenz

Gezieltes „Stummschalten“ von Genen kann Krebswachstum stoppen

Supportivtherapie

Empfehlungen zum Einsatz von G-CSF in der Praxis



auch im Internet: www.topgyn.info

Anzeige

Fachliteratur

Gyn-Obstet-Kompakt

- 68_Körperliche Aktivität senkt das Mortalitätsrisiko – welche Rolle spielt die Genetik?
- 68_Einfluss körperlicher Aktivität von Schwangeren auf das fetale Wachstum
- 69_Sind bei Adolescentinnen unter der Anwendung oraler Kontrazeptiva physische und psychische Nebenwirkungen zu erwarten?
- 70_Wie beeinflussen intrauterines und postnatales Wachstum den Eintritt der Menarche?

Menopause

- 71_Vermehrt primäre Hyperparathyreose bei postmenopausalen Frauen mit Unterarmfraktur?
- 71_CORA-Studie – HRT und KHK-Risiko
- 72_Estrogentherapie und Koronararterienverkalkung
- 73_Hormontherapie und Brustkrebs: Erste Daten der deutschen Auswertung
- 75_Wie verändert sich die mammographische Dichte unter einer postmenopausalen Hormonersatztherapie?

Mammakarzinom

- 74_Hereditäres Mammakarzinom bei Trägerinnen einer *CHEK2*-Keimzellmutation

Schwangerschaft

- 88_Schwangerschaftsverdrängung – Merkmale betroffener Frauen

Kongresse/Berichte

27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

- 76_Erhöhtes Reexzisionsrisiko für Patientinnen mit hoher mammographischer Dichte nach brusterhaltender Op. bei primärem Mammakarzinom
- 76_Behandlung von Aromatasehemmer-induzierten muskuloskelettalen Beschwerden
- 76_Estrogenrezeptorstatus disseminierter Tumorzellen beim Mammakarzinom
- 76_Kieferosteonekrosen bei Bisphosphonattherapien in der gynäkologischen Onkologie

77_Vergleich der Häufigkeit axillärer Rezidive und der operationsbedingten Morbidität nach Sentinel Lymph Node Biopsy und konventioneller axillärer Dissektion beim Mammakarzinom

77_Überwachung der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms mittels Bestimmung zirkulierender epithelialer Tumorzellen

77_Akzeptanz der prophylaktischen bilateralen Mastektomie und der prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie bei Trägerinnen einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation

77_Compliance von Brustkrebspatientinnen bei adjuvanten endokrinen Therapien

Reproduktionsmedizin: 23. Jahreskongress der ESHRE

84_Inseminationen mit Donorsperma erfolgreicher
Erstmals GnRH-Antagonist zur Protektion der Fertilität getestet

84_Ältere Frauen und Kinderwunsch:
„Baujahr“ alleine für Fertilität nicht maßgebend

85_PID reduziert Erfolgsraten bei älteren Frauen

85_Entstehen monozygote Zwillinge doch nicht beim Hatching?

85_Mehr Malformationen bei Kryo-ICSI-Kindern

85_Dem Auslandstourismus „auf den Zahn gefühlt“

86_Immuntherapie bei habituellen Aborten nicht hilfreich

86_Bei IVF mehr Jungen, bei ICSI mehr Mädchen

87_Eizellen bei fünfjährigen Mädchen punktiert

87_Paare nur in jedem zwölften Fall freiwillig kinderlos

Fortbildung

RNA-Interferenz

78_Gezieltes „Stummschalten“ von Genen kann Krebswachstum stoppen

Supportivtherapie

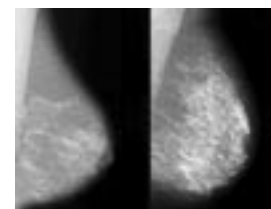
82_Empfehlungen zum Einsatz von G-CSF in der Praxis

Pharmaforum

Impressum



72_Koronararterie



75_Mammographisches Erscheinungsbild der Brustdichte.



78_Caenorhabditis elegans



Titelbild

Körperliche Aktivität senkt das Mortalitätsrisiko – welche Rolle spielt die Genetik?

Wegen ihrer positiven Wirkung auf die Gesundheit – speziell die kardiovaskuläre – und die Lebenserwartung wird körperliche Bewegung allgemein empfohlen. Unklar ist, ob hierbei die genetische Veranlagung eine Rolle spielt. Daher wurde der Einfluss der Gene auf die Beziehung von körperlicher Aktivität und Sterblichkeit mit Daten des schwedischen Zwillingsregisters neu untersucht (Carlsson S, et al., 2007):

Alle gleichgeschlechtlichen Zwillinge, die zwischen 1926 und 1958 geboren sind und 1970 in Schweden gelebt haben, erhielten per Post einen Fragebogen. Für die Untersuchung wurden 13 109 Zwillingspaare ausgewählt, die vollständig Auskunft geben konnten über Fakten, die ihren Lebensstil betreffen wie ihre körperlichen Aktivitäten, ihre Rauchgewohnheiten und ob sie ein mono- oder dizygotisches Erbmuster haben. Insgesamt waren 5 240 Zwillinge in der Studie eineiig und 7 869 zweieiig. Ihre körperliche Aktivität wurde in die Kategorien wenig, mäßig und hoch eingeteilt.

Positiver Einfluss körperlicher Aktivität auf Mortalitätsrisiko beruht nicht auf genetischer Selektion

Im Untersuchungszeitraum, der 690 355 Menschenjahren entsprach, traten 1 800

Todesfälle auf. Bei 683 waren Herz-Kreislauf-Krankheiten beteiligt.

Das relative Risiko der Gesamtsterblichkeit verringerte sich bei Männern mit hoher körperlicher Aktivität um 36 % gegenüber solchen mit geringer Aktivität, bei Frauen um 25 %. Noch ausgeprägter verringerte sich das Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität. Bei körperlich sehr aktiven Männern nahm es um 45 % ab und bei Frauen um 66 %.

Bei den Zwillingen mit unterschiedlichen Bewegungsgewohnheiten war bei den Aktiveren das Mortalitätsrisiko insgesamt um 20 %, das Risiko für einen kardiovaskulären Tod um 32 % geringer. Bei den zweieiigen Zwillingen war der Unterschied weniger stark ausgeprägt.

FAZIT: Die Ergebnisse der Zwillingsstudie bestätigen den positiven Einfluss

körperlicher Aktivität auf das Mortalitätsrisiko, und schließen zugleich genetische Selektion als Grund für den Zusammenhang aus.

→ Nach den Ergebnissen einer finnischen Zwillingsstudie spielt die genetische Veranlagung für den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Mortalitätsrisiko eine Rolle (Kujala UM, et al. 2002). Auch in mehreren anderen Untersuchungen wurde gefunden, dass die Disposition für Krankheiten und die Lebensdauer erblich bedingt sind.

Differierende Daten der schwedischen und insbesondere der finnischen Studie lassen sich möglicherweise darauf zurückführen, dass die Anzahl eineiiger Zwillingspaare mit unterschiedlichen sportlichen Gewohnheiten in der finnischen Untersuchung sehr klein war.

Die aktuellen Ergebnisse unterstreichen den gesundheitlichen Wert körperlicher Aktivität für jeden Mann und jede Frau.

Im ◀

Carlsson S, Andersson T, Lichtenstein P, et al. 2007. Physical activity and mortality: is the association explained by genetic selection? *Am J Epidemiol* doi:10.1093/aje/kwm132.

Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, et al. 2002. Modifiable risk factors as predictors of all-cause mortality: the role of genetics and childhood environment. *Am J Epidemiol* 156:985-993.

Einfluss körperlicher Aktivität von Schwangeren auf das fetale Wachstum

Körperliche Aktivität während der Schwangerschaft wird als wesentlicher Faktor gesehen, durch den das Geburtsgewicht des Kindes mit beeinflusst wird. Allerdings führten diesbezügliche Untersuchungen zu widersprüchlichen Aussagen. In der vorliegenden Studie wurden die körperlichen Aktivitäten von Schwangeren, ihre Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und ihre Körpergröße jeweils einzeln als auch kombiniert mit dem fetalen Wachstumsverhältnis in Beziehung gesetzt (Perkins CCD, et al., 2007):

Bei 51 gesunden schwangeren Frauen wurde in der 20. und 32. Woche jeweils 48 Stunden lang die aerobe körperliche Aktivität anhand des Energieverbrauchs mit Hilfe eines Geschwindigkeitsmessers und eines Herzfrequenzmessers bestimmt. Zusätzlich notierten die Frauen während dieser Zeit die Intensität ihrer

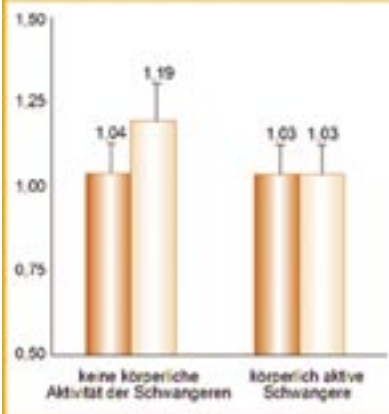
Aktivität in einem Tagebuch. Aus den individuellen Messdaten und dem Körpergewicht wurde jeweils ein "mittleres metabolisches Äquivalent" als Maß für die verbrauchte Energie berechnet und daraus auf die körperliche Aktivität während der Schwangerschaft geschlossen. Das tatsächliche Geburtsgewicht des Kin-

des geteilt durch das statistisch ermittelte mittlere Geburtsgewicht bei gleichen Einflussfaktoren ergibt das dimensionslose „fetale Wachstumsverhältnis“. Hiermit lassen sich Einflüsse auf das Geburtsgewicht unmittelbar vergleichen.

Erniedrigung des Geburtsgewichts durch körperliche Aktivität während der Schwangerschaft

Alle 51 Frauen brachten nach im Wesentlichen komplikationsloser Schwangerschaft ein gesundes Kind zur Welt. Die Geburtsgewichte lagen zwischen 2 743 und 4 943 g.

Zwischen der körperlichen Aktivität der Mutter während der Schwangerschaft und dem fetalen Wachstumsverhältnis bestand eine inverse Beziehung ($p < 0,002$), d.h. die Kinder der körperlich aktiveren Schwan-

▼ **Fetales Wachstumsverhältnis**

Das mittlere fetale Wachstumsverhältnis (fetal growth ratio) verringerte sich nur bei großen Frauen (> 1,65 m) durch körperliche Aktivität, nicht aber bei kleinen Frauen (nach Perkins CCD, et al. 2007).

geren hatten im Mittel ein geringeres Geburtsgewicht als die Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft eher inaktiv waren. Bei den Neugeborenen von Müttern in der oberen und unteren Quartile

der körperlichen Aktivität betrug der mittlere Gewichtsunterschied 608 g.

In einer Analyse, bei der zwischen großen und kleinen Frauen unterschieden wurde, zeigten sich Auswirkungen der körperlichen Aktivität auf das Geburtsgewicht des Kindes nur bei Frauen über 1,65 m (Abb.). Der Schwellenwert entsprach der medianen Körpergröße im Studienkollektiv.

Die Aussagekraft einer solchen Studie steht und fällt mit der Genauigkeit, mit der sich der Energieverbrauch der Schwangeren und damit deren körperliche Aktivität bestimmen lässt. Alle drei in dieser Studie angewandten Methoden (Accelometrie, Herzfrequenzmessung, Tagebuch) ergaben vergleichbare Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und fetalem Wachstumsverhältnis.

FAZIT: Bei größeren Schwangeren (über 1,65 m) kann sich das Geburtsgewicht des Kindes durch regelmäßige aerobe Aktivitäten während der Schwangerschaft verringern.

→ Die Körpergröße der Mutter und ihre Gewichtszunahme während der Schwangerschaft gelten als bestimmende Faktoren für das Geburtsgewicht des Kindes.

In der Studie lagen die Geburtsgewichte der Kinder im Durchschnitt über der Norm. Von negativen Auswirkungen eines durch körperliche Aktivität während der Schwangerschaft erniedrigten Geburtsgewichts auf die Gesundheit des Kindes war nicht auszugehen. In Risikopopulationen könnte das allerdings eine Rolle spielen. Andererseits zeigen die Ergebnisse, dass große Frauen durch entsprechende körperliche Aktivität ihr Risiko für Komplikationen bei der Geburt verringern können. Dass körperliche Aktivität bei kleinen Frauen keinen Wachstumseffekt zur Folge hat, erklären die Autoren mit einer physikalisch-räumlichen Einschränkung des fetalen Größenwachstums. *Im* ◀

Perkins CCD, Pivarnik JM, Paneth N, Stein AD. 2007. Physical activity and fetal growth during pregnancy. *Obstet Gynecol* 109:81-97.

Sind bei Adolescentinnen unter der Anwendung oraler Kontrazeptiva physische und psychische Nebenwirkungen zu erwarten?

In kontrollierten Studien mit erwachsenen Frauen verursachten orale Kontrazeptiva nicht mehr Nebenwirkungen als Placebo. Es wurden weder Unterschiede in der Gewichtszunahme noch vermehrte Stimmungsschwankungen gefunden. Da es für Adolescentinnen dazu bisher keine kontrollierten Studien gab, wurde die vorliegende Untersuchung durchgeführt (O'Connell K, et al., 2007):

An der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie beteiligten sich 76 Mädchen (≤ 19 Jahre), die aufgrund von Dysmenorrhoeen drei Monate lang mit einem oralen Kontrazeptivum (OC; 20 Mikrogramm Ethinylestradiol/100mg Levonorgestrel) oder Placebo behandelt wurden. Die Teilnehmerinnen hatten seit mindestens einem Jahr regelmäßige Zyklen mit einer Länge von 21 bis 35 Tagen.

In der Eingangsuntersuchung und nach drei Zyklen wurden die körperlichen Beschwerden nach MMDQ (Moos Menstrual Distress Questionnaire) und die Symptome einer Depression mittels CES-D (Center for

Epidemiologic Studies Depression Scale) erhoben. Ferner wurden Größe, Körpergewicht und Blutdruck gemessen.

Zur Feststellung der Nebenwirkungen des oralen Kontrazeptivums sollten die Teilnehmerinnen zum einen alle Nebenwirkungen und Veränderungen während der Studie in einer offenen Liste notieren. Zum anderen wurden sie nach zwölf spezifischen Nebenwirkungen befragt, die erfahrungsgemäß bei oraler Kontrazeption auftreten: Kopfschmerzen, Brechreiz, Akne, Bauchschmerzen, Rückenschmerzen, Übelkeit, Spannen oder Vergrößerung der Brust, prämenstruelles Syndrom und Blutungsanomalien.

Ähnliche Angaben zu Nebenwirkungen in der OC- und Placebogruppe

Die Teilnehmerinnen berichteten mehrheitlich über ein bis zwei Nebenwirkungen. Art und Häufigkeit der mit der Menstruation im Zusammenhang stehender und anderer Nebenwirkungen waren in der OC- und der Placebogruppe ähnlich. Insgesamt wurde keine signifikante Gewichtsveränderung gemessen. Subjektiv vermutete Gewichtszunahmen ließen sich durch Messung nicht generell bestätigen. Therapieabbrüche wegen Gewichtszunahme gab es nicht. Bei den Angaben zu den 12 OC-spezifischen Nebenwirkungen unterschieden sich OC- und Placebogruppe nicht signifikant.

Die CES-D-Werte verbesserten sich während der Studie leicht. Unterschiede zwischen der OC- und der Placebogruppe wurden nicht beobachtet. Das gilt auch für eine Subgruppe mit höherem Depressionsrisiko.

Fazit: Entgegen einer weit verbreiteten Annahme führt die „Pille“ bei Heranwachsenden nicht zu einer Gewichtszu- →

nahme. Depressionen werden durch die Medikation weder ausgelöst noch verschlimmert.

→ Auch wenn wegen der geringen Teilnehmerzahl und der kurzen Follow-up-Zeit geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppen oder Langzeiteffekte nicht aufgedeckt werden können und die Ergebnisse nur für Heranwachsende mit moderater bis schwerer Dysmenorrhoe gelten dürften, zeigt die Studie doch, dass in der untersuchten Altersgruppe keine klinisch relevanten Nebenwirkungen bei

Einnahme hormoneller Kontrazeptiva zu erwarten sind.

Tatsächliche oder befürchtete Nebenwirkungen sind der häufigste Grund für junge Mädchen, eine Behandlung mit oralen Kontrazeptiva nicht zu beginnen oder vorzeitig zu beenden. Studien zufolge beträgt die Abbruchrate ca. 50 % innerhalb der ersten sechs Monate. Bei den Mädchen steht dabei die Sorge vor Gewichtszunahme im Vordergrund. Zusätzlich ist bei Ärzten und Frauen die Meinung verbreitet, dass hormonelle Kontrazeptiva Stimmungs-

veränderungen oder sogar Depressionen verursachen. Da junge Mädchen alternativ meist keine anderen sicheren Verhütungsmethoden anwenden, ist die Folge solcher Ängste eine hohe Zahl von ungewollten Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen mit entsprechenden Nachteilen für die öffentliche Gesundheit. *Im* ◀

O'Connell K, Davis AR, Kerns J. 2007. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 75:299-304.

Wie beeinflussen intrauterines und postnatales Wachstum den Eintritt der Menarche?

In welchem Alter bei einem Mädchen der Übergang zur Geschlechtsreife einsetzt, wird auch durch die intrauterine und postnatale Entwicklung bestimmt. Im Rahmen der Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Study wurde erstmals der Frage nachgegangen, wie das Geburtsgewicht und die Gewichtszunahme in der Kindheit den Zeitpunkt des Eintritts der Menarche beeinflussen (Sloboda DM, et al., 2007):

Zahlreiche Krankheiten, die in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter auftreten, haben ihren Ursprung bereits in sehr frühen Entwicklungsphasen eines Kindes. Dies betrifft auch den reproduktiven Bereich. Als Surrogatmarker für die Beurteilung von Einflüssen auf den Entwicklungsverlauf gilt das Geburtsgewicht. Doch gibt es weder eine einheitli-

che Beziehung zwischen Geburtsgewicht und dem Eintrittsalter der Menarche noch sind die Steuerungsmechanismen bekannt. Ein gewisser Mindestanteil an Körperfett ist nötig, damit es zur Menarche kommt. Zu hohes Körpergewicht verfrüht die Pubertät und die Menarche. Starkes Wachstum in der frühen Kindheit bei geringem Geburtsgewicht scheint gesundheitliche Störungen zu fördern.

Die australische Raine Study ist eine laufende prospektive Untersuchung zum Einfluss von Ereignissen während Schwangerschaft und Geburt auf die spätere Gesundheit. Sie umfasst eine Kohorte von 2 900 Frauen ab der 18. Schwangerschaftswoche und deren Kinder, die mittlerweile bis 13 Jahre alt sind.

Geringes pränatales und verstärktes postnatales Wachstum führen zu früher Menarche

Von 776 Mädchen der Kohorte haben 349 die Menarche im Durchschnittsalter von 13,0 Jahren erreicht. Es wurde ein „relatives erwartetes Geburtsgewicht“ (EBW) als Quotient aus tatsächlichem und mittlerem Geburtsgewicht bezogen auf Größe und Gewicht der Mutter sowie das Geschlecht des

Kindes und Dauer der Schwangerschaft mit einem mittleren Wert von 1 berechnet.

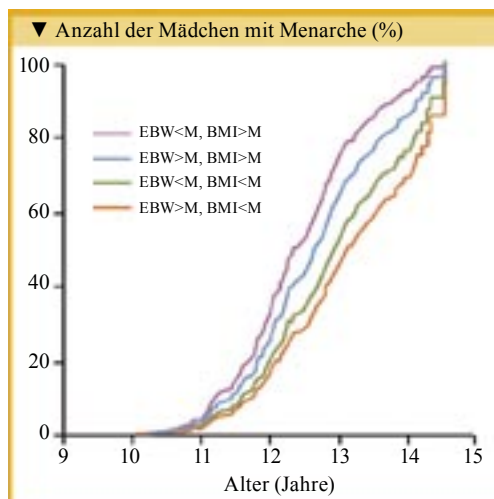
Anhand des EBW lässt sich das relative Eintrittsalter der Menarche voraussagen: Bei einem EBW unter dem Mittelwert tritt die Menarche signifikant früher ein als bei einem hohen EBW.

Eine andere unabhängige Größe zur Vorhersage des Menarche-Alters ist der BMI (Body Mass Index). Er betrug im Durchschnitt 16,3. Liegt er mit acht Jahren – nicht aber in einem früheren Lebensalter – über dem Mittelwert, so tritt die Menarche früher ein, als bei einem unterdurchschnittlichen BMI. Beide Einflüsse verhalten sich additiv. Das bedeutet, je niedriger das EBW und je höher gleichzeitig der BMI, umso früher ist mit der Menarche zu rechnen (Abb.).

Fazit: Unterdurchschnittliches Geburtsgewicht und überdurchschnittliche Gewichtszunahme im Kindesalter beschleunigen den Eintritt der Menarche.

→ Geringes Geburtsgewicht und beschleunigtes postnatales Wachstum sind Risikofaktoren für später auftretende kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Bluthochdruck. Geringes Geburtsgewicht und frühe Menarche sind Risikofaktoren für Glukoseintoleranz bei Frauen mit PCO-Syndrom. Daher könnte eine frühe Menarche ein Hinweis für das Risiko sein, später an PCO-Syndrom, metabolischem Syndrom und möglicherweise auch Brustkrebs zu erkranken. *Im* ◀

Sloboda DM, Hart R, Doherty DA, et al. 2007. Age at menarche: influences of prenatal and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 92:46-50.



Vermeehrt primäre Hyperparathyreose bei postmenopausalen Frauen mit Unterarmfraktur?

Die Ätiologie osteoporotischer Unterarmfrakturen bei postmenopausalen Frauen umfasst neben einem Estrogenmangel und altersbedingter Gebrechlichkeit weitere mögliche Ursachen für einen sekundären Knochenmasseverlust. Diesbezüglich wurden postmenopausale Frauen mit verminderter Knochendichte, die eine Unterarmfraktur erlitten hatten, auf Begleiterkrankungen untersucht, die zu einer verminderten Knochendichte führen können (Bergström I, et al., 2007):

Insgesamt 119 postmenopausale Frauen (50 bis 65 Jahre; letzte Menstruation im Mittel vor 9,5 Jahren) mit einer Handgelenkfraktur und geringer Knochenmasse T-Score -1 bis -3) wurden auf mögliche sekundäre Ursachen von Osteoporose untersucht.

Primäre Hyperparathyreose häufigste Begleiterkrankung bei postmenopausalem Knochenverlust

Insgesamt hatten 11 von 119 (9,2 %) der Studienteilnehmerinnen eine Begleiterkrankung, die zu Knochenmasseverlusten und sekundärer Osteoporose führt.

Eine Patientin hatte Zöliakie, und in zwei Fällen lag eine Hyperthyreose vor. Bei acht Frauen (6,7 %) wurde eine primäre Hyperparathyreose festgestellt. Deren Inzidenz bei Frauen mit Handgelenk-

fraktur und niedriger Knochenmasse ist demnach etwa dreimal höher als bei gesunden postmenopausalen Frauen.

Fazit: Bei postmenopausalen Frauen mit einer Unterarmfraktur und niedriger Knochendichte wurde überdurchschnittlich häufig eine primäre Hyperparathyreose diagnostiziert.

→ Bei Verdacht auf erhebliche Knochenmasseverluste sollte nach Begleiterkrankungen labordiagnostisch gefahndet werden. Primäre Hyperparathyreose ist durch erhöhte Spiegel an Kalzium und Parathormon im Serum bei normalem oder erniedrigtem Phosphat gekennzeichnet.

In einer retrospektiven Untersuchung wurde sowohl bei Männern als auch bei Frauen kein vermehrtes Vorkommen einer primären Hyperparathyreose im Zusammenhang mit Unterarmfrakturen re-

gistriert (Melton II LJ, et al. 2002). Eine weitere Studie ermittelte eine erhöhte Prävalenz an primärer Hyperparathyreose von 4,7 % bei Patienten mit einer Oberschenkelhalsfraktur (Di Monaco M, et al. 2004).

Bei einem Screening in der Bevölkerung von Uppsala (Schweden) wurde eine Prävalenz der primären Hyperparathyreose von 2,1 % ermittelt (Lundgren E, et al. 2002).

Bei Estrogenmangel reagiert der Knochen besonders empfindlich auf Parathormon. Operative Sanierung einer primären Hyperparathyreose führt zu vermehrter Knochenmasse. jfs ◀

Bergström I, Landgren B-M, Freyschuss B. 2007. Primary hyperparathyroidism is common in postmenopausal women with forearm fracture and low bone mineral density. Acta Obstet Gynecol 86:61-64.

Melton II LJ, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Khosla S. 2002. Secondary osteoporosis and risk of distal forearm fractures in men and women. Bone 31:119-125.

Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, et al. 2004. Primary hyperparathyroidism in elderly patients with hip fracture. J Bone Mineral Metab 22:491-495.

Lundgren E, Hagstrom EG, Lundin J, et al. 2004. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper range at population-based screening 8 years ago. World J Surg 26:931-936.

CORA-Studie – HRT und KHK-Risiko

Die Art und Weise wie sich eine Hormonersatztherapie (HRT) auf das Risiko für koronare Herzerkrankungen (KHK) auswirkt, erweist sich zunehmend als komplexes Geschehen. In der Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women Study (CORA-Studie) untersuchte eine Hamburger Arbeitsgruppe die Verbindung von HRT, Risikofaktoren und Lebensstil mit der Manifestation von KHK bei Frauen, die eine HRT anwenden oder ehemals bzw. nie angewandt haben (Windler E, et al., 2007):

Zwischen 1997 und 2001 wurden 200 aufeinander folgende Patientinnen mit einer koronaren Herzkrankheit (Erstdiagnose) rekrutiert. Als Kontrollgruppe fungierten 255 gleichaltrige Frauen, die aus dem Melderegister unter größtmöglicher Vermeidung eines Selektionsbias ausgesucht worden waren. Von den Teilnehmerinnen waren 87,9 % postmenopausal.

Positive Beeinflussung verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die Aufnahme in die Studie erfolgte im Durchschnitt fast 20 Jahre nach der Menopause. Sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe waren ca. 50 % Anwenderinnen und ehemalige Anwenderinnen einer HRT – ohne wesentliche Unterschiede bei den Applikationsfor-

men. Unter den Kontrollprobandinnen waren signifikant mehr gegenwärtige HRT-Anwenderinnen (32,9 % versus 20,2 %).

In der Fallgruppe wurde ein höheres Taillen-/Hüft-Verhältnis, ein höherer Lipoprotein(a)-Spiegel, ein niedrigerer HDL-Cholesterinspiegel und eine höhere Rate an Bluthochdruck sowie Insulinresistenz registriert. Unter den Kontrollen hatten gegenwärtige HRT-Anwenderinnen signifikant niedrigere LDL-Cholesterin-Werte.

HRT-Anwenderinnen sind keine „Gesundheitsapostel“

Gegenüber den Frauen, die niemals eine HRT erhalten hatten, waren unter den gegenwärtigen HRT-Anwenderinnen vermehrt Raucherinnen (28,6 % versus

34,3 %). Deren täglicher Zigarettenkonsum war zudem größer. Die höchste Prävalenz an Rauchern fand sich in der Fallgruppe unter den HRT-Anwenderinnen. Diese Frauen rauchten ungefähr doppelt so viele Zigaretten wie die Nichtanwenderinnen einer HRT in der Fallgruppe.

Frauen unter einer HRT neigten allgemein zu einer gesünderen Ernährungsweise mit mehr Obst und Gemüse sowie geringeren Mengen an Fleisch und Wurstwaren. Allerdings ergaben sich in der Fallgruppe keine signifikanten Unterschiede bei HRT-Anwenderinnen und -Nichtanwenderinnen.

Kein erhöhtes KHK-Risiko unter HRT-Anwendung

Analysen mit mehreren Variablen ergaben, dass das KHK-Risiko von gegenwärtigen HRT-Anwenderinnen 57 % geringer war als das entsprechende Risiko von Frauen, die keine HRT erhalten hatten (Odds Ratio (OR) 0,428; CI 0,206 - 0,86; $p = 0,02$).

Das KHK-Risiko der ehemaligen HRT-Anwenderinnen unterschied sich nicht signifikant vom dem der Frauen, die niemals HRT-Anwenderinnen waren (OR 1,204; CI 0,657-2,213). Nach Adjustierung für ernährungsbedingte Risikofaktoren reduzierte sich das Odds Ratio auf 0,70. Trendmäßig resultierte eine Schutzwirkung gegenüber KHK durch die stattgehabte HRT.

In keinem Fall wurde die HRT erst im Jahr vor dem Eintritt eines kardiovaskulären Ereignisses begonnen.

FAZIT: Die längerfristige HRT stand in der CORA-Studie nicht im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit

→ Die Autoren weisen auf Übereinstimmungen zwischen ihrer und der WHI-Studie mit konjugierten Estrogenen (Randomisierung zwischen 50 und 59 Jahren) hin, die sich auf den Beginn der HRT entweder während der Perimenopause oder kurz nach Eintritt der Menopause beziehen. Dieser frühe Therapiebeginn

scheint für den kardiovaskulären Benefit von entscheidender Bedeutung zu sein. Doch anders als die WHI-Studie mit konjugierten Estrogenen repräsentiert die CORA-Studie das breite Spektrum der in Deutschland gebräuchlichen, insbesondere kombinierten HRT-Formen. Dennoch weisen die Ergebnisse beider Studien in die gleiche Richtung. Dies ist ein Indiz dafür, dass es auf die Auswahl eines geeigneten Gestagens ankommt, damit die positiven Effekte des Estrogens zum Tragen kommen.

Die Daten der CORA-Studie widerlegen eine weithin gehegte Ansicht, wonach Frauen, die sich einer HRT unterziehen, besonders gesundheitsbewusst sind und einen entsprechenden Lebensstil pflegen. *jfs* ◀

Windler E, Zyriax B, Eidenmüller B, Boeing H. 2007. Hormone replacement therapy and risk for coronary heart disease. Data from the CORA study – A case control study on women with incident coronary heart disease. *Maturitas* 57:239-246.

Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. 2006. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 166:357-365.

Estrogen-therapie und Koronararterienverkalkung

Die Women's Health Initiative (WHI)-Studie mit konjugierten Estrogenen bei hysterektomierten postmenopausalen Frauen erbrachte Hinweise darauf, dass sich bezüglich koronarer Herzkrankheiten (KHK) bei Estrogen-behandelten jüngeren Frauen im Vergleich zu Placebo ein positiver Effekt ergibt. Um den Zusammenhang zwischen Estrogenen und KHK erklären zu können, wurde eine zusätzliche Untersuchung zur WHI-Studie mit konjugierten Estrogenen durchgeführt, bei der in der Gruppe der zur Zeit der Randomisierung 50-bis 59-jährigen Frauen nachträglich die Ablagerung von Kalzium in den Koronararterien gemessen wurde (Manson JE, et al., 2007):

In der Women's Health Initiative (WHI)-Studie mit konjugierten Estrogenen war für Frauen, die bei der Randomisierung zwischen 50 und 59 Jahre alt waren, das Risiko für Ereignisse (primäre Endpunkte, d.h. nicht fataler Myokardinfarkt und Tod infolge KHK) in der Interventionsgruppe gegenüber der Placebogruppe verringert (Hazard Ratio 0,63) (Hsia J, et al. 2006).

Bei den ergänzenden Untersuchungen zur WHI-Studie mit konjugierten Estrogenen (0,625 mg/die), der WHI Coronary-Artery Calcium Study (WHI-CACS), wurde bei Frauen, die beim Eintritt in die WHI-Studie zwischen 50 und 59 Jahre alt waren, ein Kalzium-Scoring der Koronararterien vorgenommen. Von den ehemaligen Teilnehmerinnen dieses WHI-Armes ließen sich 1 064 Frauen für die



WHI-CACS rekrutieren. Sie unterzogen sich 8,7 Jahre nach der Randomisierung einer computertomographischen Untersuchung des Herzens. Die Frauen waren zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt 64,8 Jahre alt. →

Signifikant geringere Koronararterienverkalkung im Interventionsarm

Zwischen Interventions- und Placebogruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, ethnischer Zugehörigkeit, traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren und Lifestyle-Variablen.

Der mittlere Kalzium-Score der Koronararterien war bei den Frauen der Interventionsgruppe (83,1) signifikant geringer als bei den Frauen in der Placebogruppe (123,1).

Bei einer multivariaten Intention-to-treat-Analyse waren die Odds Ratio für die Kalzium-Scores der Koronararterien von 0, 10 oder darüber und 100 oder darüber in der Interventionsgruppe ge-

genüber der Placebogruppe 0,78 (95 % CI: 0,58-1,04), 0,74 (0,55-0,99) bzw. 0,69 (0,48-0,98).

Die entsprechenden Odds Ratio für eine Analyse, bei der nur Frauen mit mindestens 80 %iger Einnahmetreue berücksichtigt wurden, betrugen 0,64, 0,44 bzw. 0,46.

Fazit: Verkalkte Plaques traten in den Koronararterien bei den Frauen der Estrogengruppe in signifikant geringerem Maße auf als bei den Frauen der Placebogruppe.

→ In der WHI-CACS beschränkte man sich auf Frauen, die bei der Randomisierung zwischen 50 und 59 Jahre alt waren. In dieser Altersgruppe fällt normalerweise auch die Entscheidung für oder

gegen eine HRT, so dass die Ergebnisse der Studie als klinisch relevant gelten können. Andererseits ist davon auszugehen, dass die Wirkungen der Estrogene bei einer kombinierten HRT durch das gewählte Gestagen modifiziert werden. Die Kombination mit Medroxyprogesteronazetat kann das nach Daten der WHI offenbar dazu führen, dass positive Estrogeneffekte nicht mehr zum Tragen kommen. *jfs* ◀

Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al for the WHI and WHI-CACS Investigators. 2007. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 356:2591-2602.

Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. 2006. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 166:357-365.

Hormontherapie und Brustkrebs: Erste Daten der deutschen Auswertung

Eine Hormontherapie über mehr als fünf Jahre lässt das Brustkrebsrisiko ansteigen, auch bei einer Estrogen-Monotherapie. Nach dem Absetzen sinkt die erhöhte Inzidenz relativ rasch wieder auf Normalwerte. Das sind die allerersten, vorläufigen Ergebnisse der deutschen Fall-Kontrollstudie MARIE (Mammakarzinom-Risikofaktoren-Erhebung), in der die Risikofaktoren für Brustkrebs erhoben werden.

In die Fall-Kontroll-Studie MARIE, die in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebshilfe durchgeführt wurde, gingen 3 500 Patientinnen mit Brustkrebs und 7 000 Kontrollen aus Heidelberg und Hamburg ein. Alle Patientinnen mit der Neuerkrankung Brustkrebs (invasive und In-situ-Mammakarzinome) wurden in strukturierten Interviews befragt.

Knapp 3 800 Frauen hatten nie Hormone eingenommen. Rund 6 300 gaben an, eine – überwiegend orale – Hormontherapie angewandt zu haben, 3.800 davon noch zum Befragungszeitpunkt.

Brustkrebsrisiko bei aktuellen Anwenderinnen einer Estrogen-Gestagen-Ersatztherapie am höchsten

Bei den aktuellen Anwenderinnen von Hormonen war das Brustkrebsrisiko am stärksten erhöht, bei „ever use“ lag es im Vergleich etwas niedriger, er-

läuterte Prof. Wilhelm Braendle (Hamburg) bei der Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft in Freiburg bei der mit Spannung erwarteten Präsentation. Die Inzidenz stieg mit der Dauer der Einnahme bis zu einem Intervall von 15 Jahren und fiel dann bei längerer Hormoneinnahme wieder ab.

Ein bis zwei Jahre nach Absetzen der Therapie war das Risiko sowohl bei reiner Estrogen- als auch bei kombinierter Therapie nicht mehr erhöht. Nur unter dem kontinuierlich-kombinierten Schema dauerte dieser Rückgang länger.

Verglichen mit Pflastern berechnete sich bei der oralen Therapie ein höheres Risiko, was laut Braendle vermutlich aber auf die höheren Hormondosen in älteren Tabletten-Präparaten zurückzuführen sein dürfte. Aufgeschlüsselt nach dem Typ des Gestagens in der Kombination wurde in der bisherigen Auswertung kein Unterschied festgestellt.

Erhöhtes Brustkrebsrisiko auch bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie

Anders als im reinen Estrogen-Arm der World Health Initiative (WHI)-Studie, in der kein erhöhtes Brustkrebsrisiko ermittelt wurde, lag die Inzidenz von Mammakarzinomen in der deutschen Untersuchung auch bei Monotherapie höher. Im Gegensatz zur englischen Million Women's Study, die auch unter Tibolon ein erhöhtes Risiko ausweist, fand sich in der MARIE-Studie diesbezüglich keine erhöhte Inzidenz.

„Die Resultate stimmen im Großen und Ganzen mit den Erkenntnissen der großen Studien aus England und den USA überein“, kommentierte Braendle. Wie der Referent weiter darlegte, sollen die ersten Zahlen zum relativen und absoluten Risiko einer Hormontherapie im Juni publiziert werden, die endgültige Auswertung dürfte bis Ende des Jahres dauern. Braendle zeigte sich zuversichtlich, dass die Fallzahlen groß genug sind, um auch Subgruppen-Analysen vornehmen zu können. Speziell gespannt sind die Experten dabei, ob sich dabei ein Unterschied zeigt zwischen dem Einsatz von konjugierten Estrogenen und Estradiol.

Berichterstattung: Dr. Renate Leinmüller ◀

Hereditäres Mammakarzinom bei Trägerinnen einer *CHEK2*-Keimzellmutation

Ein Teil der in der europäischen und nordamerikanischen weißen Bevölkerung vorhandenen Suszeptibilität für Brustkrebs ist auf eine Mutation im *CHEK2*-Gen, die als *CHEK2*1100delC* bezeichnet wird, zurückzuführen. Trägerinnen dieser Keimzellmutation haben ein deutlich erhöhtes Risiko, vor dem 50. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken. In einer holländischen Population wurde untersucht, wie groß der Anteil der *CHEK2*1100delC*-Trägerinnen unter den prämenopausalen Brustkrebspatientinnen ist, und ob, bzw. inwieweit sich Tumorcharakteristika und Krankheitsverlauf sowie Krankheitsergebnis von denen bei Nicht-Trägerinnen der Mutation unterscheiden (Schmidt MK, et al., 2007):

Das Studienkollektiv umfasste 1 479 Patientinnen, bei denen zwischen 1970 und 1994 in einem von drei holländischen Kliniken ein invasives Mammakarzinom operiert worden war. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren alle Frauen jünger als 50 Jahre. Zur Überprüfung der Diagnose wurden die Pathologieberichte und Krankenakten eingesehen. Für DNA-Analysen und die Bestimmung der Tumorcharakteristika standen in Paraffin

eingebettete Gewebelöcher zur Verfügung. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 10,1 Jahre.

Risiko für Zweitumor der Brust bei Vorliegen einer *CHEK2*1100delC*-Mutation deutlich erhöht

Bei den 1 479 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom vor dem 50. Lebensjahr wurde in 54 Fällen (3,7 %)

Hintergrund

CHEK2 als Suszeptibilitätsgen für Mammakarzinome

CHEK2 kodiert für ein Protein, das als Checkpoint-Kinase eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA-Schäden spielt. Bei der *CHEK2*1100delC*-Mutation liegt eine Deletion der Kinasedomäne vor, so dass die Enzymfunktion bei der Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNA während eines Innehaltens im Zellzyklus nicht mehr in vollem Umfang wahrgenommen werden kann. In Tumoren geht oft das zweite, noch intakte Allel ganz verloren. Das führt zum vollständigen Verlust der *CHEK2*-Funktion.

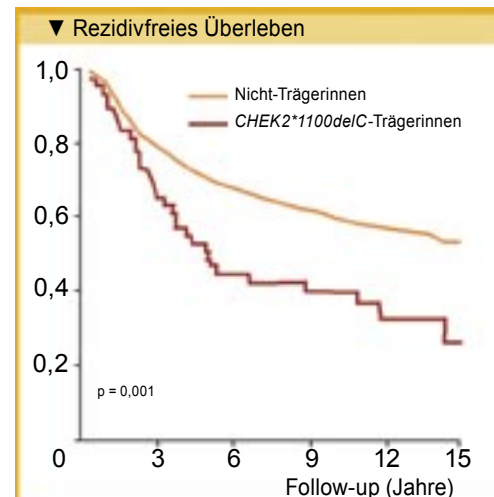
Das erste Mal berichteten Meijers-Heijboer H., et al. im Jahr 2002 über die *CHEK2*1100delC*-Mutation als wichtige Ursache von Brustkrebs. Sie ermittelten eine niedrige Penetranz der Suszeptibilität für Brustkrebs. In zahlreichen weiteren Arbeiten wurde die Prävalenz der Mutation in verschiedenen Populationen untersucht. In Deutschland ermittelten Rashid MU, et al., dass 2,3 % der Patientinnen mit einem frühen Beginn der Brustkrebserkrankung Trägerinnen der

*CHEK2*1100delC*-Mutation sind.

Das Risiko einer *CHEK2*1100delC*-Trägerin im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken, beträgt etwa 15 bis 20 %. Angesichts des relativ niedrigen Risikos und der Seltenheit der Mutante in der Bevölkerung, kommen spezielle präventive Maßnahmen kaum in Betracht. Allerdings sollten bei Brustkrebs jüngerer Frauen die *CHEK2*1100delC*-Mutation gegebenenfalls nachgewiesen werden, um durch spezifische Therapie- und Nachsorgemaßnahmen den Besonderheiten dieses hereditären Brustkrebses gerecht werden zu können. jfs ◀

Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, et al. 2002. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to *CHEK2*1100delC* in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 31:55-59.

Rashid MU, Jakubowska A, Justenhoven C. 2005. German populations with infrequent *CHEK2*1100delC* and minor associations with early-onset and familial breast cancer. *Eur J Cancer* 41:2896-2903.



Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben bei Brustkrebspatientinnen, die Trägerinnen oder Nicht-Trägerinnen der *CHEK2*1100delC*-Keimzellmutation sind (nach Schmidt MK, et al. 2007).

eine *CHEK2*1100delC*-Keimzellmutation nachgewiesen. Trägerinnen und Nicht-Trägerinnen der Mutation unterschieden sich signifikant nur bezüglich des Alters bei der Diagnosestellung ($41,6 \pm 6,5$ versus $43,1 \pm 5,1$ Jahre; $p = 0,03$). Auch die Tumorcharakteristika stimmten in beiden Gruppen im Wesentlichen überein.

Trägerinnen der *CHEK2*1100delC*-Mutation hatten gegenüber Nicht-Trägerinnen das doppelte Risiko, ein zweites Mammakarzinom zu entwickeln. Das betraf insgesamt acht Patientinnen mit sechs kontralateralen und zwei ipsilateralen Zweitumoren. Weitere Krebserkrankungen außerhalb der Brust kamen in beiden Gruppen mit annähernd gleicher Häufigkeit vor.

Verringertes rezidivfreies Überleben bei Trägerinnen von *CHEK2*1100delC*

Das rezidivfreie Überleben war bei Vorliegen einer *CHEK2*1100delC*-Mutation deutlich schlechter als bei Patientinnen ohne diese Mutation (Abb.). Die Lokalisation der Rezidive unterschied sich hingegen nicht – auch nicht die der ersten Fernmetastasierung.

Darüber hinaus wurde für die Trägerinnen von *CHEK2*1100delC* ein tendenziell schlechteres Brustkrebs-spezifisches Überleben registriert als für Nicht-Trägerinnen ($p = 0,072$). Das schlechtere

Krankheitsergebnis bei Vorliegen einer *CHEK2*1100delC*-Mutation ließ sich nicht allein durch das vermehrte Auftreten von Zweitumoren erklären.

FAZIT: Bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen mit einer *CHEK2*1100delC*-Mutation besteht ein etwa 4 %iges Risiko für ein zweites Mammakarzinom. Die Prognose für ein länger-

fristiges rezidivfreies Überleben ist gegenüber Frauen, die ebenfalls einen frühen Brustkrebs entwickelt haben, aber keine Trägerinnen der *CHEK2*1100delC*-Mutation sind, deutlich schlechter.

→ Anhand der in dieser Studie identifizierten hauptsächlichen Tumorcharakteristika bei *CHEK2*1100delC*-Trägerinnen und Nicht-Trägerinnen lässt sich nicht erklären, warum eine einzige Keimzell-

mutation, durch die die Reparatur von DNA-Schäden im Zellzyklus beeinträchtigt wird, das Risiko für Zweitumoren erhöht und zu einem deutlich schlechteren Krankheitsergebnis führt. *jfs* ◀

Schmidt MK, Tollenaar RAEM, de Kemp SR, et al. 2007. Breast cancer survival and tumor characteristics in premenopausal women carrying the *CHEK2*1100delC* germline mutation. *J Clin Oncol* 25:64-69.

Wie verändert sich die mammographische Dichte unter einer postmenopausalen Hormonersatztherapie?

Die mammographische Dichte des Brustgewebes nimmt mit dem Alter ab. Diese Abnahme beschleunigt sich normalerweise während der Perimenopause. Bei Frauen, die sich einer postmenopausalen Hormonersatztherapie unterziehen, wurde hingegen das Ausbleiben der sich beschleunigenden Abnahme der mammographischen Dichte oder sogar eine Dichtezunahme berichtet, und mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko in Zusammenhang gebracht. Unter Anwendung einer objektiven und quantitativen Methode der mammographischen Dichtemessung wurden Effekte einer postmenopausalen Hormonersatztherapie auf das Brustgewebe neuerlich untersucht (Duijnhoven FJB, et al., 2007):

Insgesamt 795 Anwenderinnen einer Hormonersatztherapie und 781 Frauen, die niemals eine Hormonersatztherapie erhalten hatten, unterzogen sich im Abstand von ein bis elf Jahren zweimal einer röntgenographischen Untersuchung der Brust. Die mammographische Dichte wurde auf den digitalisierten Aufnahmen mittels einer Computer-unterstützten Methode ermittelt.

Verzögerte Abnahme der mammographischen Dichte bei Anwenderinnen einer Hormonersatztherapie

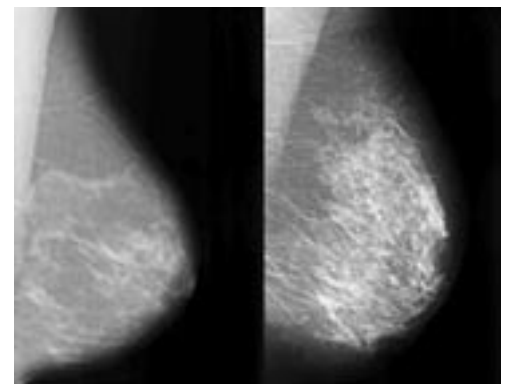
Zwischen den beiden Mammographien lagen im Mittel drei Jahre. Bei den Anwenderinnen von Hormonen betrug die Therapiedauer bis zur zweiten Mammographie durchschnittlich ein Jahr.

Die mittlere Abnahme der mammographischen Dichte betrug 7,3 % bei den Frauen, die niemals Anwenderin einer Hormontherapie waren. Frauen mit einer Estrogentherapie lagen mit 6,4 % Abnahme nur wenig darunter. Deutlich

weniger (3,5 %; $p < 0,01$) wurde für die Anwenderinnen einer Hormonersatztherapie registriert. Hierbei schien der Effekt bei einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Substitutionstherapie stärker ausgeprägt zu sein als bei einer Estrogensubstitutionstherapie. In die gleiche Richtung zielte die Dauer der Anwendung (> 1 Jahr).

Die Verteilung der absoluten Veränderungen der Brustdichte erstreckte sich bei Anwenderinnen und Nichtanwenderinnen einer Hormonersatztherapie über den annähernd gleichen Bereich: Anwenderinnen von -32,2 % bis +28,3 %, Nichtanwenderinnen von -33,9 % bis +26,0 %. Dass bei den Anwenderinnen einer Hormontherapie statistisch eine geringere Abnahme der mammographischen Dichte registriert wurde, ist auf den überproportional stark ausgeprägten Effekt bei einem kleineren Anteil der Probandinnen zurückzuführen. Die Mehrzahl der Frauen war nicht betroffen.

FAZIT: Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Substitutions-



Mammographisches Erscheinungsbild der Brustdichte: Kategorie 2 und 3 nach BI-RADS.

therapie verzögert sich der postmenopausale Übergang von einer mammographisch dichten zu einem fettreichen, weniger dichten Brustgewebe häufiger als bei Frauen, die keine Hormonersatztherapie erhalten.

→ Die Befunde zeigen, dass es bei Anwenderinnen einer Hormonersatztherapie zwar häufiger zu einer verzögerten Abnahme der Brustdichte während der Peri- und Postmenopause kommt, aber zugleich wird deutlich, dass enorme interindividuelle Unterschiede bestehen. Offenbar wirken sich neben dem Einfluss einer Hormonersatztherapie auch endogene Faktoren über die Menopause hinaus auf den Aufbau des Brustgewebes aus.

Wenn es zu einer verzögerten Abnahme der Brustdichte unter einer Hormonersatztherapie kommt, ist nicht auszuschließen, dass sich dies in einer Erhöhung der Brustkrebsrate niederschlägt. *jfs* ◀

Duijnhoven FJB, Peeters PHM, Warren RML, et al. 2007. Postmenopausal hormone therapy and changes in mammographic density. *J Clin Oncol* 25:1323-1328.



27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Lübeck, 21.-23.07.2007

Erhöhtes Reexzisionsrisiko für Patientinnen mit hoher mammographischer Dichte nach brusterhaltender Op. bei primärem Mammakarzinom

Bei hoher mammographischer Dichte (Kategorie 4 nach BI-RADS) ist das Risiko nach brusterhaltender Operation eines Mammakarzinoms, eine zweite Op. vornehmen zu müssen, deutlich erhöht.

Von 565 Brustkrebspatientinnen bei denen an der Universitätsfrauenklinik Erlangen eine brusterhaltende Operation durchgeführt worden war, mussten sich 121 Frauen zumindest zum zweiten Mal operieren lassen. In 54 Fällen ließ sich die Mastektomie nicht umgehen. Tumorgröße, Multifokalität und das Vorliegen einer extensiven In-situ-Komponente bestätigten sich als Risikofaktor für eine Reexzision. Darüber hinaus war bei einer hohen mammographischen Dichte der Kategorie 4 vermehrt die Notwendigkeit einer weiteren Op. gegeben (OR 3,2; 95 % CI 1,2-11).

Bani MR, Löhberg C, Rauh C, Breuel C, Engel J, Jud S, Papadopoulos T, Schulz-Wendland R, Beckmann MW, Fasching PA. 2007. Mammographic density has an impact on the risk for re-excision after breast conserving surgery of primary breast cancer. Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 4: DOI: 10.1055/s-2007-982913

Behandlung von Aromatasehemmer-induzierten muskuloskelettalen Beschwerden

Zur effektiven Behandlung Aromatasehemmer-assoziiierter muskuloskelettaler Beschwerden wird die gezielte und adäquate Anwendung von Analgetika bzw. Antiphlogistika empfohlen. Eine solche Symptom-orientierte Bedarfstherapie kann in zahlreichen Fällen dazu beitragen, die Einnahmetreue bei der Krebsmedikation zu gewährleisten.

Patientinnen leiden unter der Therapie mit einem Aromatase-Inhibitor nach Daten der ATAC-Studie häufiger als bei einer Tamoxifen-Therapie unter muskuloskelettalen Beschwerden (35,6 % versus 29,4 %). Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit und der sonst guten Verträglichkeit der Aromatasehemmer, ist eine Behandlung der muskuloskelettalen Beschwerden geboten – auch unter dem Gesichtspunkt, die Therapietreue damit zu stärken. In Anbetracht fehlender offizieller Empfehlungen oder Behandlungsleitlinien, empfehlen Brustkrebstherapeuten und Rheumatologen gemeinsam eine symptomatische Bedarfstherapie mit leichten Analgetika bzw. nicht-steroidalen Antirheumatika im Step-down-Verfahren, wobei hochdosiert begonnen wird mit dem Ziel völliger Schmerzfreiheit, um dann auf eine verträglichere, noch hinreichend hohe Dosis zurückzugehen.

Jonat W, Bolten W, du Bois A, Eiermann W, Gerber B, Hilfrich J, Jakschisch C, Kaufmann M, Krueger K, Kühnle H, Possinger K, Raab G,

Schneeweiss A. 2007. Behandlung von Aromatasehemmer assoziierten Arthralgien. Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 4: DOI: 10.1055/s-2007-982962.

Estrogenrezeptorstatus disseminierter Tumorzellen beim Mammakarzinom

Der Estrogenrezeptor- α (ER α)-Status von disseminierten Tumorzellen beim Mammakarzinom unterscheidet sich vielfach vom ER α -Status des Primärtumors. Hierin besteht eine mögliche Erklärung dafür, warum eine Reihe von Patientinnen mit ER α -positivem Tumor dennoch nicht auf eine adjuvante endokrine Therapie anspricht.

Die Ermittlung des ER α -Status von disseminierten Tumorzellen aus Knochenmarkaspiraten ergab nur bei 11 von 83 Frauen mit ER α -positivem Tumor auch ER α -positive disseminierte Tumorzellen.

Krawczyk N, Banys M, Becker S, Wallwiener D, Solomayer EF, Fehm T. 2007. Evaluierung des Östrogenrezeptorstatus auf disseminierten Tumorzellen beim Mammakarzinom – Erklärungsmodell für endokrine Therapieversager? Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 4: DOI: 10.1055/s-2007-982976.

Kieferosteonekrosen bei Bisphosphonattherapien in der gynäkologischen Onkologie

Die Entwicklung einer Kieferosteonekrose im Rahmen einer Bisphosphonattherapie bei Patientinnen mit malignen gynäkologischen Tumoren und Mammakarzinomen erwies sich von der Behandlungsdauer bzw. der Anzahl der Therapiezyklen abhängig. Ferner bestand ein deutlicher Zusammenhang mit einem vorausgegangenem zahnärztlichen Eingriff.

Bei einer retrospektiven Analyse aller 310 Tumorpatientinnen, die zwischen April 1999 und Mai 2006 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen eine Bisphosphonattherapie erhalten hatten, wurden zehn Fälle von Kieferosteonekrose identifiziert. Neun der zehn betroffenen Frauen hatten sich zuvor einem zahnärztlichen Eingriff unterzogen.

Vier Patientinnen mit Kieferosteonekrose hatten ausschließlich Zoledronat erhalten. In den anderen Fällen waren neben Zoledronat auch Alendronat, Ibandronat, Clodronat und Pamidronat zum Einsatz gekommen. Die mittlere Therapiedauer betrug in den Fällen mit manifester Kieferosteonekrose 29 ± 20 Monate bei durchschnittlich 27 ± 18 Behandlungszyklen. Bei den nicht betroffenen Patientinnen waren es entsprechend zwölf Monate bzw. elf Zyklen.

Beck V, Krimmel M, Hairass M, Reinert S, Solomayer EF, Fehm T. 2007. Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrosen bei Mammakarzinom-Patientinnen: Inzidenz und Risikofaktoren. Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 4: DOI: 10.1055/s-2007-982914.

Vergleich der Häufigkeit axillärer Rezidive und der operationsbedingten Morbidität nach Sentinel Lymph Node Biopsy und konventioneller axillärer Dissektion beim Mammakarzinom

Bei nodal-negativen Brustkrebspatientinnen kam es bei alleiniger Sentinel Lymph Node Biopsy im Vergleich zur konventionellen axillären Dissektion zu deutlich geringerer Morbidität. Hinsichtlich der Häufigkeit axillärer Rezidive bestand zwischen beiden Verfahrensweisen kein Unterschied.

In der retrospektiven Analyse einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten entwickelten 18 von 704 Mammakarzinom-Patientinnen (3,2 %) ein lokoregionales Rezidiv – zwei davon in der Axilla. Bei acht Frauen wurde (1,7 %) ein kontralaterales Mammakarzinom festgestellt.

Während der median 33-monatigen Nachbeobachtung entwickelten in der Gruppe mit Sentinel Lymph Node Biopsy 0,9 % der Patientinnen ein Lymphödem und 4,1 % gaben Bewegungseinschränkungen im Schultergelenk an. Bei axillärer Dissektion waren es 5,1 % bzw. 8,3 %.

Kußmaul J, Ercegovic S, Busch W, Wolf M. 2007. Häufigkeit des axillären Rezidivs nach Sentinel-Lymph-Node-Biopsie im Vergleich zur konventionellen axillären Dissektion beim Mammakarzinom. Eine retrospektive Analyse von 704 Patientinnen. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 4: DOI: 10.1055/s-2007-982979

Kußmaul J, Ercegovic S, Busch W, Wolf M. 2007. Operationsbedingte Morbidität nach Sentinel-Lymph-Node-Biopsy und konventioneller axillärer Dissektion beim Mammakarzinom. Eine Analyse von 704 Patientinnen. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 4: DOI: 10.1055/s-2007-982980.

Überwachung der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms mittels Bestimmung zirkulierender epithelialer Tumorzellen

Die Veränderung der Zahl zirkulierender epithelialer Tumorzellen spiegelt das Ansprechen des Tumors wider und ist auch zur Therapieüberwachung in der adjuvanten Situation geeignet.

Zirkulierende epitheliale Tumorzellen wurden mit einer Methode analysiert (MAINTRAC®) bei der in einem definierten Blutvolumen die epithelialen Zellen mittels fluoreszenzmarkierter Antikörper bestimmt werden. Bei der neoadjuvanten Therapie von 58 Brustkrebspatientinnen wurde ein patientenspezifisches Ansprechen insbesondere bei ER(-)-Tumoren registriert. Gutes Ansprechen stand im Zusammenhang mit einer guten Prognose. In der adjuvanten Therapie stand bei 150 Patientinnen das Wiederansteigen der Zahl zirkulierender epithelialer Tumorzellen im Zusammenhang mit der Entwicklung von Rezidiven.

Pachmann K, Camara O, Kavallaris A, Lobodasch K, Rengsbürger M, Koch A, Kroll T, Schünemann S, Pachmann U, Untch M, Höffken K. 2007. Die

Bedeutung zirkulierender epithelialer Tumorzellen (CETC) für die Therapieüberwachung in der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 4: *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 4: DOI: 10.1055/s-2007-982992.

Akzeptanz der prophylaktischen bilateralen Mastektomie und der prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie bei Trägerinnen einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation

Von insgesamt 186 Trägerinnen einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation entschieden sich 33 Frauen (17,7 %) am Brustzentrum und Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Universität zu Köln für eine prophylaktische bilaterale Mastektomie. Allerdings waren nur drei dieser Frauen (1,6 %) zum Zeitpunkt der Operation noch nicht erkrankt. Demgegenüber war die Akzeptanz einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie unter den Mutationsträgerinnen mit 78 Frauen (41,9 %) erheblich höher.

Die Daten beziehen sich auf 114 Patientinnen mit einer BRCA1- und 72 Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation. Ob von den 30 sekundär durchgeführten prophylaktischen bilateralen Mastektomien eine Risikoreduktion hinsichtlich Überleben zu erwarten ist, kann anhand der gegenwärtigen Datenlage nicht beantwortet werden.

Warm M, Rhiem K, Bosse K, Flucke U, Wappenschmidt B, Schmutzler RK. 2007. Akzeptanz der bilateralen prophylaktischen Mastektomie bei BRCA1 und BRCA2 Mutationsträgerinnen am Zentrum Köln/Bonn. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 4: DOI: 10.1055/s-2007-983027.

Compliance von Brustkrebspatientinnen bei adjuvanten endokrinen Therapien

Die Einnahmetreue von Patientinnen unter einer adjuvanten Therapie bei Brustkrebs mit dem Aromatase-Inhibitor Anastrozol war ebenso gering wie bei Frauen unter einer Tamoxifen-Behandlung.

Von je 50 unselektionierten Frauen unter einer Tamoxifen- oder Anastrozol-Therapie im mittleren Alter von 72 ± 3 bzw. 65 ± 3 Jahren waren nach $13,6 \pm 8,8$ bzw. $16,6 \pm 5,4$ Monaten unter den Tamoxifen-Patientinnen noch 40 Frauen (80 %) und unter den Anastrozol-Anwenderinnen noch 29 Patientinnen (66 %) compliant (MPR > 80 %).

Die Daten beziehen sich auf die Überprüfung der Verschreibungen. Nach eigenen Angaben nahmen alle Patientinnen ihre Medikation ordnungsgemäß ein. Die Ergebnisse bestätigen die bekannt niedrige Einnahmetreue der Medikamente bei chronischen Krankheiten.

Ziller M, Holzhauer W, Ziller V, Wagner U, Hadji P. 2007. Compliance with Tamoxifen and Arimidex in the adjuvant treatment of women with breast cancer. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 4: DOI: 10.1055/s-2007-983032. Red. ◀

RNA-Interferenz

Gezieltes „Stummschalten“ von Genen kann Krebswachstum stoppen



Keimling der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*), der Modellpflanze von Genetikern und Molekularbiologen.

Jede Menge „Schrott“ glaubte man im menschlichen Erbgut gefunden zu haben, nachdem die Sequenzierung der genomischen DNA im Rahmen des Humangenomprojekts zur Jahrtausendwende für abgeschlossen erklärt wurde. Denn den mindestens 98 Prozent der DNA, die sich zwischen den Protein-kodierenden Genen befindet, kam keine erkennbare Funktion zu. Das hat sich in jüngster Zeit so grundlegend geändert, dass der „Schrott“ im Jahr 2006 sogar mit dem Nobelpreis „vergoldet“ wurde. Die Laureaten Craig Mello und Andrew Fire, wie auch eine Reihe weiterer beteiligter Forscher, hatten erkannt, dass eine Vielzahl kleiner RNA-Moleküle in zahlreiche biologische Prozesse regulatorisch eingreift. Sie wechselwirken auf sequenzspezifische Weise mit Messenger (m)RNA und unterdrücken hierdurch die Gen-Expression post-transkriptionell. Dieser Mechanismus, der als RNA-Interferenz bezeichnet wird, lässt sich experimentell heute schon dazu nutzen, Gene gezielt „stumm“ zu schalten. Für die Zukunft verspricht man sich insbesondere auch in der Onkologie die Entwicklung therapeutischer Verfahren zum „Stummschalten“ überexprimierter Gene in maligne entarteten Zellen.

Gene, die nur als RNA ausgeprägt werden

Wer von Genen spricht, meint damit zumeist DNA-Abschnitte, die in RNA umgeschrieben und schließlich als Proteine ausgeprägt (exprimiert)

werden. Doch beim Menschen machen die schätzungsweise etwa 30 000 derartiger Gene nur einen verschwindend kleinen Teil der gesamten Erbsubstanz von ca. drei Milliarden Basenpaaren aus. Den überwiegenden Teil der DNA qualifizierte man etwas voreilig als evolutionären Schrott ab und warf ihn – wie sich Molekularbiologen und Genetiker auszudrücken pflegen – kurzerhand in den Mülleimer. Im Hinterkopf rumorte aber immer die Frage, warum diese so genannte Junk-DNA dennoch größtenteils in RNA umgeschrieben, d.h. in hohem Maße transkribiert wird.

Erst vor wenigen Jahren wurde dann erkannt, dass es zahlreiche Gene gibt, die zwar in RNA umgeschrieben (transkribiert), nicht aber in Peptide bzw. Proteine übersetzt (translatiert) werden. Fortschritte auf diesem Gebiet verzögerten sich zunächst insofern, als man glaubte, nach eher größeren

RNA-Molekülen suchen zu müssen. Erst als man sich RNA-Molekülen mit nur 22 bis 25 Nukleotiden zuwandte, nahm die Erforschung der „Nur-RNA-Gene“ richtig Fahrt auf. Man erkannte, welche wichtige Rolle solche kleinen RNA-Moleküle bei der Ausprägung des Phänotyps spielen. Zwischenzeitlich wurden bereits Hunderte solcher regulierenden kleinen RNA-Moleküle entdeckt, zahlreiche davon auch beim Menschen.

Kurze RNA-Moleküle schalten Gene „stumm“

Durch Einbringen doppelsträngiger RNA in die Nematode *Caenorhabditis elegans* (Abb. 1) wird erreicht, dass sequenzhomologe Gene erheblich reduziert exprimiert werden. Auf die Spur kleiner RNA-Moleküle (21 bis 25 Nukleotide), die durch Wechselwirkung (Interferenz) mit



Abb. 1: Fadenwürmern (Nematoden), *Caenorhabditis elegans*, injizierten die Nobelpreisträger Craig Mello und Andrew Fire doppelsträngige RNA und unterdrückten damit die Expression des Gens, das die zur RNA komplementäre DNA aufweist.

mRNA Gene „stumm“ schalten, gelangte man über Silence-Phänomene, die zunächst bei Pflanzen beobachtet wurden [1].

Wesentliches zur Entdeckung der neuen, kleinen RNA-Spezies haben experimentelle Untersuchungen zur Morphogenese der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) beigetragen. Man hatte das sogenannte Jaw-Gen entdeckt, durch dessen transkribierte, kleine RNA-Moleküle das Wachstum der Arabidopsis-Blätter gestört werden kann. Denn bei Pflanzen, die zuviel der kurzen Jaw-RNA enthalten,

folgen die Zellteilungen zu schnell aufeinander und die Blätter verziehen sich, anstatt flach zu bleiben [2].

Zwei Klassen kleiner RNA-Moleküle

Von den Sequenz-spezifischen posttranskriptionellen Regulatoren der Gen-Expression wurden zwei Klassen kleiner RNA-Moleküle entdeckt: die small interfering RNA (siRNA) und die mikroRNA (miRNA). Die Biosynthese beider RNA-Formen, ihr Einbau in einen RNA-Protein-

komplex, und dessen Fähigkeit die Bildung bestimmter Proteinprodukte auf mRNA-Ebene herunterzuregulieren ist in Abb. 2 dargestellt. Obwohl miRNA und siRNA unterschiedlichen Vorläufermolekülen entstammen, weisen sie identische biochemische Merkmale auf. Wodurch sich die Proteinanteile in den RNA-induzierten Silencing-Komplexen mikroRISC und siRISC unterscheiden ist noch nicht geklärt.

Die durch miRNA und siRNA programmierten RISC steuern unterschiedliche Ziele in der Zelle an.

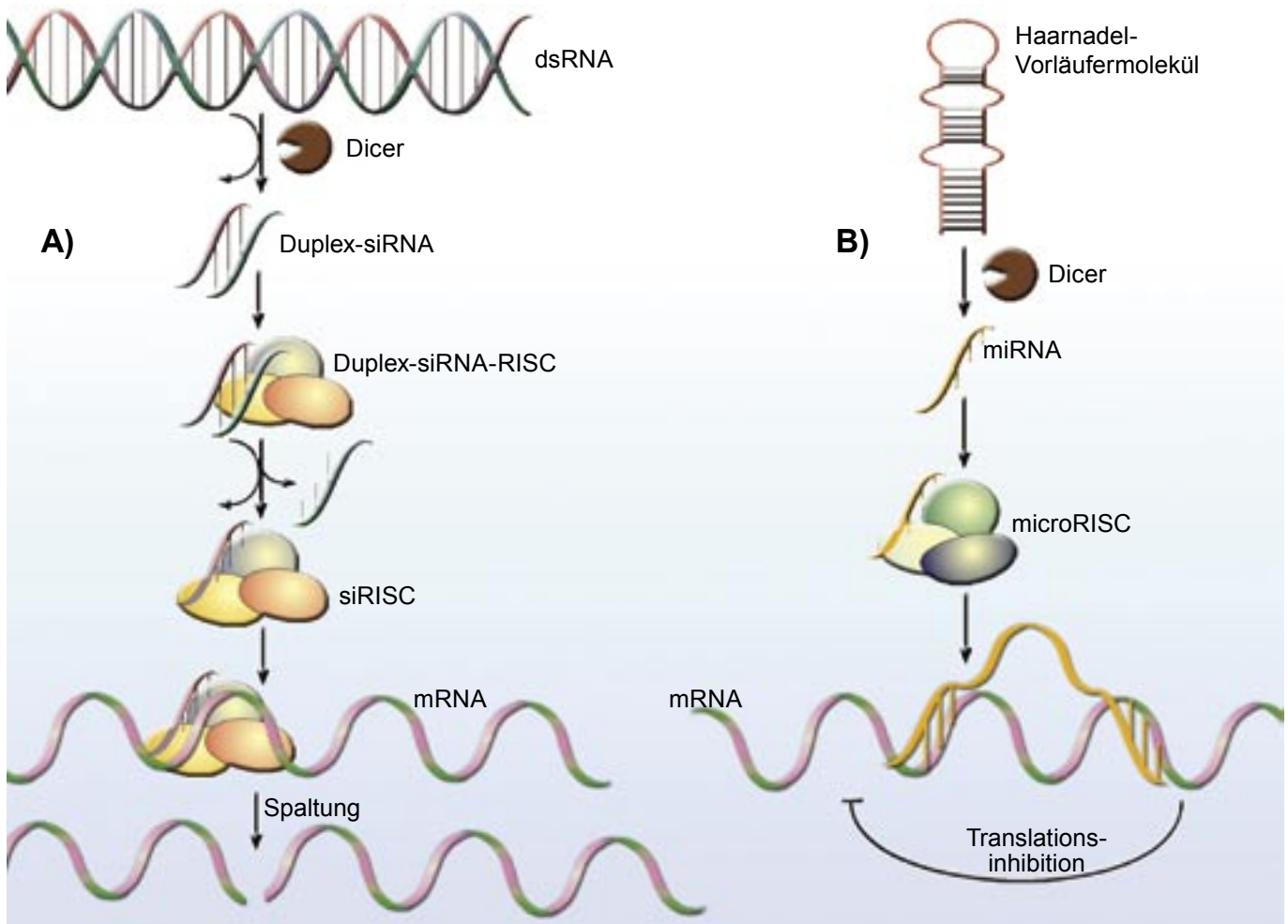


Abb. 2: Wege zur RNA-Interferenz:

A) siRNA-Interferenz

Lange doppelsträngige (ds)RNA wird durch einen „Würfelschneider“ (Dicer) zur Duplex siRNA gespalten und in einen RNA inducing silencing complex (RISC) inkorporiert. Es schließt sich das Entwinden der Duplex-siRNA an. Durch den einsträngigen Antisense-siRNA-Strang wird der RISC mit der komplementären messenger (m)RNA hybridisiert. Es resultiert die endonukleolytische Spaltung der mRNA.

B) mikro RNA-Interferenz

Haarnadel-Vorläufermoleküle werden durch den Dicer in miRNA mit ca. 22 Nukleotiden gespalten. Diese werden in einen mi-RNA-Proteinkomplex (mikroRISC) eingebaut. Dieser erkennt durch einen Sequenzabgleich die Ziel-mRNA. Die Hybridisierung der miRNA mit komplementärer mRNA führt zu einer Unterdrückung der Translation (mod. nach Dykxhoorn DM, et al. 2003 [14]).



Abb. 3: Das aktivierte Tumorsuppressor-Protein p53* entscheidet darüber, ob eine Zelle via Apoptose abstirbt, oder ob nur der Fortgang im Zellzyklus vorübergehend während der G1-Phase zur DNA-Reparatur angehalten wird. Die Induktion der Apoptose wird durch Faktoren wie Bcl-2 und Bax gehemmt bzw. gefördert. Auch durch Unterdrückung von Bax durch den Bax-Inhibitor 1 (BI-1) wird der Apoptose Mechanismus gehemmt. Werden Mammakarzinomzellen mit Anti-miRNA-21 transfiziert, erhöht sich die Apoptose-Rate.

Über mikroRNA wird die Gen-Expression reguliert, so dass sie bei Wachstums- und Differenzierungsprozessen eines Organismus Schlüsselfunktionen innehat. Die aus doppelsträngiger RNA gebildete siRNA wird bei Säugetieren einschließlich des Menschen offenbar nicht endogen gebildet. Eine ihrer grundlegenden Funktionen betrifft die Abwehr von Viren. Denn wenn virale doppelsträngige RNA zu siRNA „zerhackt“

wird, lässt sich damit die Expression viraler Proteine unterdrücken. Allerdings antworten Viren auch mit Gegenstrategien. Durch sog. genetisches Engineering lässt sich doppelsträngige RNA in Zellen einschleusen und mit Hilfe der dann gebildeten siRNA die Überexpression bestimmter Gene unterdrücken. Hierdurch eröffnen sich unter Umständen zukünftige Therapieoptionen bei verschiedenen Krebserkrankungen.

Fehlregulierte RNA-Interferenz an Bildung und Progression von Brustkrebs beteiligt? [3]

In mehreren Krebsarten wurde eine anormale Expression verschiedener miRNA nachgewiesen. Das mit einem miRNA-Array gewonnene miRNA-Expressionsmuster in malignem Brustgewebe zeigte miRNA-21 als die am reichlichsten exprimierte miRNA. Verglichen mit normalem Brustgewebe ergab sich für das Tumorgewebe eine um mehr als fünffach erhöhte Expression der miRNA-21.

Die Überexpression von miRNA-21 im Brustkrebsgewebe suggeriert, dass die miRNA als Onkogen fungiert. Um das zu überprüfen, wurde die miRNA-21 in Brustkrebszellen mit Anti-miRNA-21 in vitro ausgeschaltet. Durch den Inhibitor verringerte sich das Zellwachstum in dosisabhängiger Weise. Dieser Effekt ließ sich noch deutlich steigern, wenn zusätzlich zu Anti-miRNA-21 das Krebsmittel Topotecan, durch das die DNA-Topoisomerase I inhibiert wird, zugegeben wurde. Offenbar kommt es durch Supprimierung der miRNA-21 zu einer Sensitivierung der Tumorzellen gegenüber Anti-Krebsmitteln.

Bei In-vivo-Experimenten wurden Anti-miRNA-21 transfizierte MCF-7-Zellen in das Mammagewebe von Nacktmäusen injiziert. Die hieraus erwachsenen Tumoren wuchsen erheblich langsamer als die von nicht transfizierten MCF-7-Zellen induzierten Tumoren in Kontrolltieren. Immunhistochemische Färbungen mit Anti-Ki-67 wiesen darauf hin,

dass es sich um verlangsamtes Tumorstromwachstum aufgrund einer verringerten Proliferationsrate handelte. Insgesamt deuten die Ergebnisse auf eine wichtige Rolle der miRNA-21 in der Tumorigenese hin.

Untersuchungen des zugrunde liegenden Mechanismus zeigten, dass Anti-miRNA-21 das Zellwachstum durch Auslösen einer beschleunigten Apoptoserate supprimiert. Bei MCF-7-Zellen erhöhte sich die Zahl der Apoptosen auf fast das Fünffache, wenn sie mit Anti-miRNA-21 transfiziert waren (Abb. 4). Hiermit im Einklang steht der Befund, dass in transfizierten Zellen der Antiapoptosefaktor Bcl-2 in geringerem Umfang exprimiert wird. Sowohl die Konzentration an bcl-2-mRNA als auch die des Proteinproduktes Bcl-2 waren durch Anti-miRNA-21 erniedrigt. Hieraus wurde geschlossen, dass in Brustkrebszellen ein Protein, für das ein Zielgen von miRNA-21 kodiert, in verringertem Umfang exprimiert wird, wodurch eine erhöhte Bildungsrate von Bcl-2 resultiert. Anti-miRNA-21 bewirkte demnach das Gegenteil, indem es durch Herunterregulieren von Bcl-2 die Apoptoserate erhöht (Abb. 3).

Inhibition von FAS durch RNA-Interferenz erhöht Toxizität von Taxol bei Brustkrebszellen [4]

In einer biologisch aggressiven Unterart von Mammakarzinomen besteht eine FAS-Überexpression und damit verbunden eine Fettsäure-Synthase (FAS)-Hyperaktivität. Mit Substanzen wie dem synthetischen C75 kann die Aktivität von FAS inhibiert werden. In vitro lässt sich durch eine solche anti-metabolische Behandlung von Brustkrebszellen die Zytotoxizität von Taxol erhöhen. Der Effekt ist synergistisch, wenn beide Substanzen gleichzeitig zugesetzt werden, und additiv wenn die Behandlung nacheinander erfolgt. In gleicher Weise kann die metabolische Behandlung durch Unterdrücken der FAS-Überexpression mittels RNA-Interferenz erfolgen. Das

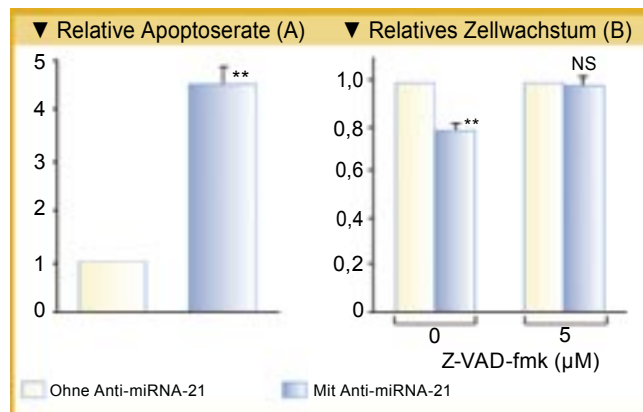


Abb. 4: (A) Anti-miRNA-21 bewirkt in MCF-7-Zellen eine um 5,5-fach höhere Apoptoserate als sie in Kontrollzellen ermittelt wurde. (B) Durch Zugabe des Caspase-Inhibitors Z-VAD-fmk ließ sich die relative Wachstumshemmung durch Anti-miRNA-21 aufheben (nach [3]).

ist zugleich ein Beweis dafür, dass die Blockade von FAS entscheidend ist, und nicht andere Wirkungen von C75 eine Rolle spielen.

Mit RNA-Interferenz wurde zudem die Rolle des p53-Tumorsuppressorproteins (TP53) bei anti-metabolischer Behandlung von Brustkrebszellen mit C75 in vitro untersucht [5]. Durch Stummschalten von p53 erhöhte sich die Apoptoserate in MCF-7-Zellen, einer Zelllinie, deren TP53-Reaktionsweg intakt ist, dramatisch. Die Autoren folgern, dass TP53 Brustkrebszellen als Sensor des Energieungleichgewichts infolge Störung des endogenen Fettsäuremetabolismus fungiert. Der Tumorsuppressor beeinflusst die Entscheidung am Checkpoint des Zellzyklus zwischen Apoptose und Wachstumsstillstand. Pharmakologische FAS-Hemmer wie C75 könnten bei Mammakarzinomen mit Verlust der TP53-Funktion von klinischen Nutzen sein.

Stummschalten von STAT3 kann Wachstum und Metastasierung von Brustkrebs hemmen [6]

Interessante Befunde am Mausmodell haben gezeigt, dass es möglich ist, die Entwicklung von Brustkrebs durch das Stummschalten bestimmter Gene wie dem für den Transkriptionsfaktor STAT3 permanent zu unterdrücken. Konstitutiv (nicht induziert, unablässig) aktivierter STAT3 ist an der Bildung zahlreicher Krebsarten wie insbesondere auch Mammakarzinomen beteiligt. Die Erzeugung von Brustkrebs bei Mäusen durch Injektion von Tumorzellen wurde gehemmt, wenn in Tumorzellen STAT3 mittels RNA-Interferenz stummgeschaltet war. Die interferierende RNA wurde in die Tumorzellen der experimentell erzeugten Mammatumore bei Mäusen durch ein Lentivirus (Retrovirus) eingeschleust. Das Ausschalten von STAT3 bewirkt, dass verschiedene Gene wie *c-myc* und das Gen für den Metastasierungsfaktor TWIST in verringertem Maße exprimiert werden.

Auch wenn eine Anwendung des beschriebenen Verfahrens beim Menschen nicht in Sicht ist, machen die Experimente doch deutlich, dass es grundlegend möglich ist, mit dauerhafter Expression der siRNA für STAT3 Wachstum und Metastasierung von Brustkrebs zu inhibieren.

Hemmung des Onkogens E6 von HPV 16 durch RNA-Interferenz [7]

Verschiedene Stämme des humanen Papillomavirus (HPV) bzw. deren Onkogene E6 und E7 spielen eine Rolle bei der Entwicklung und Progression von Zervixkarzinomen. Es wird daher nach Möglichkeiten gefahndet, die Expression von E6 und E7 zu hemmen. Nachdem sich diesbezügliche Strategien wie die Gabe von Ribozym oder Antisense-Oligonukleotiden als wenig effektiv erwiesen haben, eröffnet die RNA-Interferenz unter Umständen bessere Erfolgsaussichten. Diese Möglichkeit wurde mit HPV16-E6-siRNA transfizierten zervikalen Krebszellen (CaSki-Zellen) in vitro und in vivo getestet. Bei Nacktmäusen mit experimentell induziertem Zervixkrebs wurde die siRNA in die Bauchhöhle injiziert. Sowohl in vitro als auch in vivo verringerte sich das Zell- bzw. Tumorstadium signifikant.

Reproduktionsbiologische Bedeutung von miRNA [8]

Auch unter den vielfältigen RNA-Molekülen, die vom Spermium bei der Befruchtung in die Zygote eingebracht wird, verbirgt sich solche, die nicht für Proteinprodukte kodiert und offenbar der miRNA zuzuordnen ist. Über die Funktion solcher miRNA lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings nur spekulieren.

Da das Blockieren von Gen-Expression als wesentliche Funktion der miRNA erkannt worden ist, liegt es nahe zu vermuten, dass die aus den Spermien stammende miRNA am sogenannten Gen-Imprinting be-

teiligt ist. Dies bedeutet, dass beim Ausbilden des embryonalen Genoms bestimmte Gene von einem Elternteil „stillgelegt“ werden.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler ◀

Literatur:

- [1] Hamilton AJ, Baulcombe DC. 1999. A species of small antisense RNA in posttranscriptional gene silencing in plants. *Science* 286:950-952.
- [2] Palatnik JF, Allen E, Wu X, et al. 2003. Control of leaf morphogenesis by microRNAs. *Nature* 425:257-263.
- [3] Si ML, Zhu S, Wu H, et al. 2007. miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene* 26:2799-2803.
- [4] Menendez JA, Velloni L, Colomer R, Lupu R. 2005. Pharmacological and small interference RNA-mediated inhibition of breast cancer-associated fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) synergistically enhances taxol (Paclitaxel)-induced cytotoxicity. *Int J Cancer* 115:19-25.
- [5] Menendez JA, Lupu R. 2005. RNA interference-mediated silencing of the p53 tumor-suppressor protein drastically increases apoptosis after inhibition of endogenous fatty acid metabolism in breast cancer cells. *Int J Mol Med* 15:33-40.
- [6] Ling X, Arlinghaus RB. 2005. Knockdown of STAT3 expression by RNA interference inhibits the induction of breast tumors in immunocompetent mice. *Cancer Res* 65:2532-2536.
- [7] Niu XY, Peng ZL, Duan WO, et al. 2006. Inhibition of HPV 16 E6 oncogene expression by RNA interference in vitro and in vivo. *Int J Gynecol Cancer* 16:743-751.
- [8] Ostermeier GC, Goodrich RJ, Moldenhauer JS, et al. 2005. A suite of novel human spermatozoal RNAs. *J Androl* 26:70-74.

Reviews:

- [9] Osada H, Takahashi T. 2007. MicroRNAs in biological processes and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 28:2-12.
- [10] Blenkiron C, Miska EA. 2007. miRNAs in cancer: approaches, aetiology, diagnostics and therapy. *Hum Mol Genet* 16(R1)R106-R113.
- [11] Prasanth KV, Spector DL. 2007. Eukaryotic regulatory RNAs: an answer to the 'genome complexity' conundrum. *Genes Develop* 21:11-42.
- [12] Tang G. 2005. siRNA and miRNA: an insight into RISCs. *Trends Biochem Sci* 30:106-114.
- [13] Sioud M. 2004. Therapeutic siRNAs. *Trends Pharmacol Sci* 25:22-28.
- [14] Dykxhoorn DM, Novina Sharp PA. 2003. Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression. *Nature Reviews Mol Cell Biol* 4:457-467.
- [15] Ke X-S, Liu C-M, Liu D-P, Liang C-C. 2003. MicroRNAs: key participants in gene regulatory networks. *Curr Opin Chem Biol* 7:516-523.

Aktuelle EORTC-Richtlinien

Empfehlungen zum Einsatz von G-CSF in der Praxis

Der Granulozyten-Kolonien stimulierende Wachstumsfaktor (G-CSF) wird zur Verringerung der Inzidenz von Chemotherapie-induzierten febrilen Neutropenien seit etlichen Jahren eingesetzt. Hinsichtlich der Anwendung von G-CSF existiert aus einer großen Zahl von Studien umfangreiches Datenmaterial, das von einer Arbeitsgruppe der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) systematisch ausgewertet und in evidenzbasierte Empfehlungen zur geeigneten Anwendung von G-CSF umgesetzt wird. Unter besonderer Berücksichtigung der in Europa bevorzugt angewandten Chemotherapieregime wurde von der EORTC erstmals eine eigene Leitlinie veröffentlicht [1].

Febrile Neutropenien als schwerwiegende Komplikationen bei Tumorerkrankungen

Die Chemotherapie-induzierte febrile Neutropenie tritt meist während des ersten zytotoxischen Behandlungszyklusses auf. Sie stellt eine schwerwiegende Nebenwirkung der Krebstherapie dar, die durch eine Verringerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut gekennzeichnet ist. In den Schweregraden drei und vier kann die febrile Neutropenie zu einer lebensbedrohlichen Infektion führen, die meist die Hospitalisation der Patientin erforderlich macht.

Das Auftreten einer febrilen Neutropenie ist insbesondere mit dem Risiko behaftet, eine Dosisreduktion des Chemotherapeutikums und oder eine Zyklusverschiebung vornehmen zu müssen, was nachgewiesenermaßen zu einer Beeinträchtigung der Behandlung führt. Bei Verabreichung von unter 80 % der vorgesehenen Dosis, kann sich das für die Patientin auswirken, als ob überhaupt keine Chemotherapie verabreicht worden wäre.

Behandlung und Prävention der febrilen Neutropenie

Für die Behandlung und Prävention der febrilen Neutropenie stehen rekombinanter G-CSF und Granulozyten-Makro-

phagen-Kolonien stimulierender Wachstumsfaktor (GM-CSF) zur Verfügung. Die Gabe von G-CSF erfolgt entweder täglich wie mit Filgrastim oder einmal pro Behandlungszyklus mit pegyliertem Filgrastim (Pegfilgrastim). Daten aus zwei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien deuten auf eine überlegene Wirksamkeit von Pegfilgrastim hin.

Die Empfehlungen der EORTC zur Behandlung einer febrilen Neutropenie sind insofern restriktiv, als eine routinemäßige zusätzliche Therapie mit G-CSF in unkomplizierten Fällen von Fieber und Neutropenie als nicht zweckmäßig ein-

gestuft wird. Somit ist die Behandlung einer bestehenden febrilen Neutropenie bei Patienten mit soliden Tumoren nur in besonderen Situationen indiziert, wenn Patienten auf eine adäquate Antibiotikatherapie nicht ansprechen und lebensbedrohliche Infektionen entwickeln.

Zur Vermeidung Neutropenie-bedingter Infektionen wird der G-CSF-Prophylaxe gegenüber einer antibiotischen Prophylaxe der Vorzug gegeben. Für die vorbeugende Anwendung von G-CSF wurde eine Reihe von Richtlinien erarbeitet die den europäischen Therapieprotokollen angepasst sind. Solche Leitlinien existierten davor nur von der American Society for Clinical Oncology (ASCO) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Erstere wurden jüngst überarbeitet [2] und unterscheiden sich nur unwesentlich von denen der EORTC.

Wann sollte G-CSF gegeben werden und wer sollte es erhalten?

Das Risiko für die Entwicklung einer febrilen Neutropenie ist von verschiedenen Faktoren abhängig wie der Tumorentität, dem Chemotherapieregime und einer Reihe patientenbezogener Risikofaktoren. Ferner ist die Einbeziehung des Therapiezieles für die Beurteilung der Erfordernis einer G-CSF-Prophylaxe von Bedeutung.

Chemotherapieregime sind mit sehr unterschiedlichen Risiken für das Auftreten

Chemotherapie-assoziiertes Risiko für eine febrile Neutropenie in der Gynäkologie

Mammakarzinom

Chemotherapie-regime	FN-Risiko (%)	FN-Kategorie
AC Docetaxel	5-25	> 20 %
Doxorubicin/Docetaxel	33-48	> 20 %
Doxorubicin/Paclitaxel	21-32	> 20 %
TAC	21-24	> 20 %
A → T → C (dosisdicht + G-CSF)	2	Dosisdichte Chemotherapie
AC → T (dosisdicht + G-CSF)	2	Dosisdichte Chemotherapie
AC	10-20	10-20 %
Docetaxel	16-17	10-20 %
FEC 120	9-14	10-20 %
Cyclophosphamid/Mitoxantron	11	10-20 %
CMF	0-3	< 10 %

Ovarialkarzinom

Chemotherapie-regime	FN-Risiko (%)	FN-Kategorie
Docetaxel	33	> 20 %
Paclitaxel	22	> 20 %
Topotecan	10-18	10-20 %

Zervixkarzinom

Chemotherapie-regime	FN-Risiko (%)	FN-Kategorie
Paclitaxel/Cisplatin	28	> 20 %

(mod. nach [1])

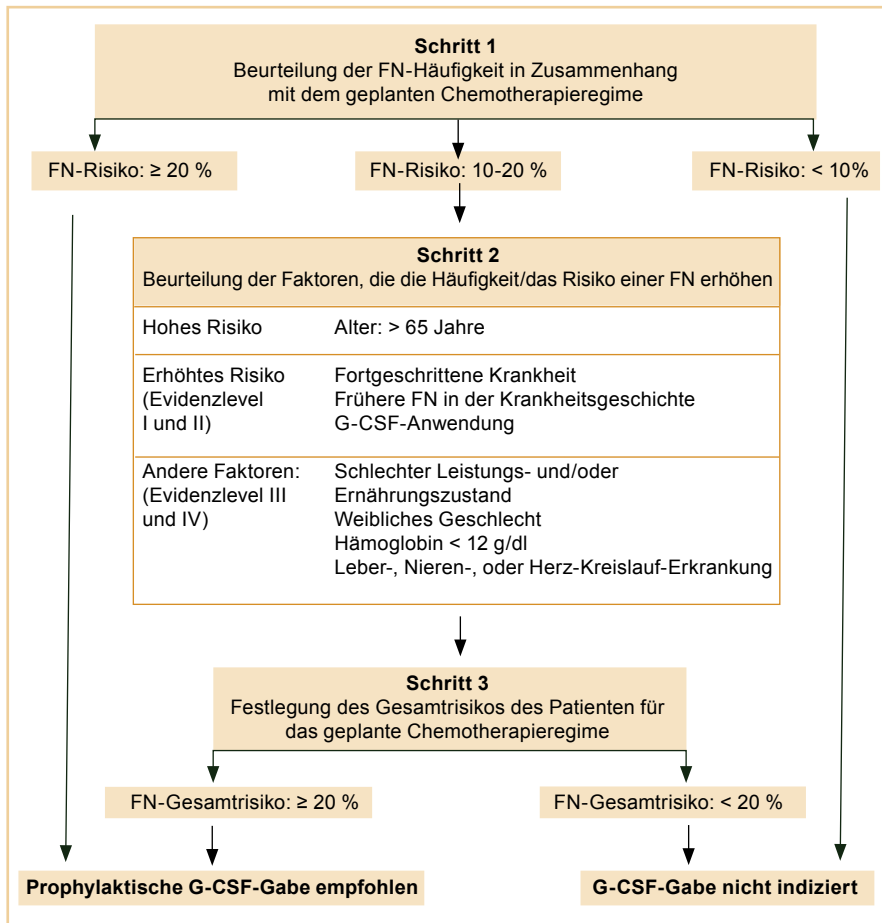


Abb.: Algorithmus zur Beurteilung des Risikos für eine febrile Neutropenie von Patienten, um eine Entscheidung hinsichtlich einer prophylaktischen Gabe von G-CSF treffen zu können. FN = febrile Neutropenie (nach Aapro MS et al. 2006).

einer febrilen Neutropenie verbunden. Die entsprechenden Risiken in Verbindung mit traditionell in der Gynäkologie eingesetzten Chemotherapien sind in der Tabelle zusammengestellt.

Das individuelle Risiko für die Entwicklung einer febrilen Neutropenie ist weiter von einer Reihe patientenbezogener Risikofaktoren abhängig. Diese sollten bei der Einschätzung des Gesamtrisikos berücksichtigt werden. Insbesondere bei Patienten ab 65 Jahren ist ein erhöhtes Risiko für febrile Neutropenien einzukalkulieren. Weiterhin gehören ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, früher aufgetretene Episoden einer febrilen Neutropenie, die fehlende Anwendung von G-CSF und eine fehlende Antibiotikaphylaxe mit einem hohen Evidenzlevel zu den Faktoren, mit denen eine Risikoerhöhung verbunden ist.

In den von der EORTC veröffentlichten Richtlinien wird die Primärprophyla-

xe mit G-CSF ab dem ersten Zyklus einer Chemotherapie empfohlen, wenn die zu erwartende Rate an febrilen Neutropenien 20 % übersteigt [1]. Liegt das Risiko bei einer Chemotherapie zwischen 10 % und 20 %, sollten patientenbezogene Risikofaktoren mit berücksichtigt werden (Abb.). Bei einem Risiko für eine febrile Neutropenie unter 10 % ist eine Primärprophylaxe mit G-CSF nicht indiziert.

Zu Beginn jedes nachfolgenden Behandlungszyklus sollte das Risiko für eine febrile Neutropenie und damit die Indikation zur G-CSF-Prophylaxe neu bewertet werden.

Eine weitere Empfehlung zum notwendigen Einsatz von G-CSF bezieht sich auf Fälle in denen von dosisintensiven oder dosisintensiven Chemotherapiestrategien ein Überlebensvorteil zu erwarten ist. Ferner ist die primäre G-CSF-Prophylaxe indiziert, wenn sich durch Reduzieren der chemotherapeu-

tischen Intensität oder Dosisdichte bekanntermaßen die Prognose verschlechtern würde.

Deutliche Qualitätsverbesserung bei Umsetzung der Leitlinien erwartet

Das Risiko einer Chemotherapie für Tumorkranken so niedrig wie möglich zu halten, ist als gesellschaftliche Verpflichtung anzusehen. Hierzu trägt im besonderem Maße auch der fachgerechte Einsatz von G-CSF zur Verringerung neutropenischer Komplikationen bei. Im Sinne der Qualitätsverbesserung besitzt die lokale Implementierung des Leitlinienkonformen Vorgehens zur Verbesserung der therapeutischen Konsequenzen insbesondere im Vollstadium der Krebserkrankung einen hohen Stellenwert. Ferner gibt evidenzbasiertes Handeln Sicherheit und stärkt das Vertrauen von Patienten und Klinikpersonal.

Wie sich die Umsetzung lokaler Leitlinien bezüglich einer G-CSF-Prophylaxe auf die Behandlung von Brustkrebspatientinnen unter adjuvanter Chemotherapie auswirkt, wird am Beispiel dreier amerikanischer onkologischer Praxen deutlich: Eine Dosisreduktion war nur noch in 4 % statt wie zuvor in 10 % der Fälle notwendig. Der Anteil notwendiger Zyklusverschiebungen sank von 52 auf 28 % und der von Hospitalisierungen von 6 % auf 0 [3].

jfs ◀

Literatur:

- [1] Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. 2006. EORTC-Richtlinien zur Anwendung des Granulozyten-koloniestimulierenden Faktors zur Reduktion der Inzidenz von Chemotherapie-induzierten febrilen Neutropenien bei erwachsenen Patienten mit Lymphomen und soliden Tumoren. Eur J Cancer 42:2433-2453; doi:10.1016/j.ejca.2006.05.002.
- [2] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 24:3187-3205.
- [3] White N, Maxwell C, Michelson J, Bedell C. 2005. Protocols for managing chemotherapy-induced neutropenia in clinical oncology practices. Cancer Nurs 28:62-69.

Quelle: Vortrag von PD Dr. med. M. Reiser beim 9. Münchener Fachpresse-Workshop „Supportivtherapie in der Onkologie – Unverzichtbarer Bestandteil der modernen Tumorthherapie“, am 4. Juli 2007 in München.



23. Jahreskongress
1.-4. Juli 2007
in Lyon

Inseminationen mit Donorsperma erfolgreicher

Daten zu Inseminationen wurden von 19 EU-Ländern an das zentrale Register gemeldet, Deutschland fehlt auf dieser Liste. Bei Frauen unter 40 Jahren lagen die Erfolgsraten mit Donorsperma deutlich höher als bei homologer Insemination (18,7 versus 12,6 %).

Wie zu erwarten zeigte sich bei älteren Frauen aufgrund der schlechteren Ausgangssituation – zur Neige gehender Eizellpool – eine mit 8,2 % deutlich verminderte Schwangerschaftsrate, und es fand sich auch kein Unterschied mehr zwischen heterologer und homologer Insemination.

Als erfreulich niedrig wertete Professor Anders Andersen hierbei die Mehrlingsraten: Die Zwillingsrate (11,5 %) war nur halb so hoch wie bei IVF/ICSI-Zyklen, die Drillingsrate war mit 1 % vergleichbar. „Das häufig gebrauchte Argument, wonach die Mehrlingsrate insbesondere durch die Inseminationen gesteigert wird, lässt sich aufgrund dieser Daten nicht halten.“

Erstmals GnRH-Antagonist zur Protektion der Fertilität getestet

In Australien wurde erstmals ein GnRH-Antagonist bei jungen Patientinnen (18-35 Jahre) mit unterschiedlichen Krebsformen eingesetzt, um die Follikel in den Ovarien vor hohen Dosen von Cyclophosphamid zu schützen.

Dr. Kate Stern (Melbourne) hat parallel zu den Chemotherapie-Zyklen jeweils im Abstand von vier Tagen dreimal Cetrorelix (3 mg) injiziert. Die Ovarfunktion wurde dadurch unterdrückt, normalisierte sich jedoch nach jedem Chemotherapie-Zyklus wieder: Die FSH-Spiegel waren bei 73 % der Patientinnen angestiegen, fielen aber in der Folge wieder ab. In 94 % der Fälle traten innerhalb ei-

nes Jahres wieder spontane Ovulationen auf.

Als Vorteil gegenüber den – bisher ebenfalls experimentell eingesetzten – GnRH-Agonisten bei Krebs-Patientinnen nannte die Australierin den schnellen Wirkeintritt ohne „Flare-up“-Effekt und die verminderten Nebenwirkungen (keine klimakterischen Beschwerden wie bei Depot-Agonisten). Nur 6 % der Frauen hatten länger dauernde Nebenwirkungen angegeben – in keinem Fall schwerwiegende.

Die Australier stellen derzeit den Bericht über die fünfjährige Nachbeobachtung zusammen und hoffen, an die Pilotstudie eine Placebo-kontrollierte Untersuchung mit jeweils 100 Frauen pro Arm anschließen zu können.

Ältere Frauen und Kinderwunsch „Baujahr“ alleine für Fertilität nicht maßgebend

Manche Frauen altern langsamer als andere, und das nicht nur optisch. Auch die Follikelreserve der Ovarien nimmt unterschiedlich schnell ab, was bei der Verwirklichung des späten Kinderwunsches ausschlaggebend sein kann.

Der Anteil von Frauen, die erst im höheren Alter erstmals schwanger werden, nimmt stetig zu. Bei manchen klappt die Konzeption „reibungslos“, andere brauchen jedoch ärztliche Hilfe, um ihren Kinderwunsch zu realisieren. Denn im Alter von 35 Jahren ist der Eizellpool stark „ausgedünnt“ und die Ovarien sprechen zudem auch

schlechter auf eine Stimulation mit Gonadotropinen an.

Ganz erheblich sind die individuellen Varianzen zwischen chronologischen und biologischen Alter, wie Prof. Julian Jenkins als Medizinischer Direktor der MerckSerono anhand von individuellen Verläufen des follikelstimulierenden Hormons (FSH) über eine Zeitspanne von fünf Jahren aufzeigte (Abb. 1). Eine schlechte Stimulierbarkeit bei FSH-Zyklen weist nach seinen Worten auf ein höheres biologisches Alter hin – in diesen Fällen ist die Dosissteigerung offensichtlich nur von limitiertem Nutzen. „Es mehren sich jedoch die Hinweise darauf, dass hier der Zusatz von LH bei der Stimulation sinnvoll sein könnte“, erklärte er.

Weltreport 2003 mit fast 700 000 Zyklen

Die assistierte Reproduktion ist in den Ländern mit der niedrigsten Geburtenrate generell am breitesten verfügbar – mit der Ausnahme von Israel. Dieses Fazit zog der Pariser Epidemiologe Professor Jacques de Mouzon aus den Daten die von 54 Ländern im Jahr 2003 an das Welt-Register gemeldet wurden. Mit 667 771 Zyklen und 135 186 Geburten bildet diese Datensammlung geschätzte 60-75 % der weltweiten Aktivitäten ab.

Über die Hälfte der Zahlen (55 %) kommen aus Europa, gefolgt von Nordamerika (19 %). Seit Bestehen des Registers sind rund 3,5 Mio. IVF- und ICSI-Kinder zur Welt gekommen.

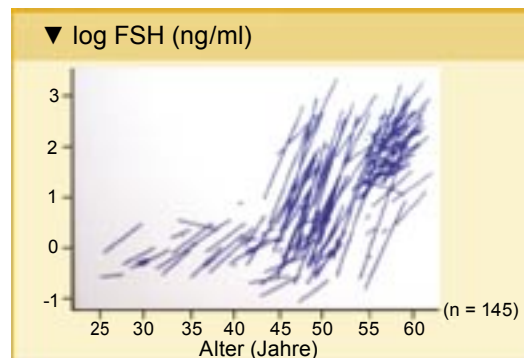


Abb. 1: Individuelle Verläufe des follikelstimulierenden Hormons (FSH) gemessen über eine Zeitspanne von fünf Jahren zeigen ganz erhebliche individuelle Varianzen zwischen chronologischem und biologischem Alter (nach Fernell RJ et al. 2007. Menopause 14: 29-37).

Wie in Europa haben auch weltweit die Zyklen zugenommen, in denen Pronukleus-Stadien oder Embryonen nach Kryokonservierung übertragen wurden. Diese „Kryozyklen“ machen inzwischen über 15 % der Behandlungen aus. Bei Eizellspenden (4 %) ist der Zuwachs weniger ausgeprägt.

Die invasive Methode der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) hat bei den Verfahren mittlerweile die „Oberhand“ gewonnen – sicherlich nicht immer berechtigt, kommentierte de Mouzon. In Europa, Australien und Neuseeland liegt der ICSI-Anteil bei 56 %. Mit 95 % ist der Mittlere Osten hier Spitzenreiter, gefolgt von Lateinamerika (75 %) und Nordamerika (63 %).

Die kumulativen Schwangerschaftsraten (Frisch- und Kryozyklen) bezifferte der Referent auf 24 %, die Geburtenraten auf 17 %. Die Zahl der Frauen im Alter über 40 Jahre liegt seit etwa drei Jahren konstant bei rund 15 %.

PID reduziert Erfolgsraten bei älteren Frauen

Anders als erhofft steigert die Präimplantationsdiagnostik (PID) die Erfolgsraten in der assistierten Reproduktion nicht – zumindest nicht bei älteren Frauen.

Mit steigendem Alter der Frauen nehmen Fehlgeburten aufgrund von Chromosomenfehlverteilungen spürbar zu. Wenn vor der Übertragung ein „genetischer Check“ auf Aneuploidien durchgeführt wird und ausschließlich adäquat ausgestattete Embryonen zum Transfer kommen, müsste theoretisch die Schwangerschaftsrate ansteigen. In der Praxis ist dies offensichtlich aber nicht der Fall, wie eine Doppelblind-Studie in Amsterdam zeigte.

Sowohl die Schwangerschaftsraten (12. SSW) als auch die Geburtenraten waren nach drei Zyklen IVF mit PID niedriger als bei den Kontrollen ohne PID (25 versus 37 %; 24 versus 35 %). Die Untersuchung umfasste 408 Frauen im Alter zwischen 35 und

41 Jahren. „Die Technik sollte deshalb nicht routinemäßig angewandt werden“, kommentierte Dr. Sebastiaan Mastenbroek die Ergebnisse.

Entstehen monozygote Zwillinge doch nicht beim Hatching?

Monozygote Zwillinge entstehen bei der assistierten Reproduktion mit 15 gegenüber 3 Paaren pro tausend Geburten signifikant häufiger als in Spontan-Schwangerschaften. Bisher war als Mechanismus ein „Splitting“ des Embryos beim Schlüpfen durch die Zona angenommen worden. In den ersten Zeitraffer-Aufnahmen bei 33 überzähligen Embryonen wurde jetzt eine andere Ursache beobachtet.

Dr. Dianna Payne hat in Japan aufgetaute 2- bis 10-Zeller während ihrer Entwicklung bis zur Blastozyste verfolgt. Nachdem die innere Zellmasse sichtbar wurde, kollabierten fast alle (25 der 26) Blastozysten mindestens einmal und reexpandierten dann wieder – oder auch nicht. „Die nicht Überlebenden waren in der Regel größer und kollabierten häufiger“, so eine erste Tendenz. 17 der 33 Embryonen entwickelten sich bis ins volle Blastozystenstadium, 11 schlüpften teilweise oder komplett. In 15 Fällen kann es zur Degeneration, 11 Mal in direkter Folge eines Kollaps ohne nachfolgende Reexpansion.

In dieser Untersuchung wurde in keinem Fall ein Embryo-Splitting während des Schlüpfens beobachtet – die gängige These für die monozygote Zwillingsbildung bei verlängerter Kultur. Dagegen konnte die Referentin anhand der Zeitraffer-Aufnahmen zeigen, dass es beim Kollabieren der Blastozysten zu einer „Trennung“ der inneren Zellmasse kommen kann – nach Reexpansion weist die Blastozyste dann zwei getrennte innere Zellmassen auf. „Möglicherweise ist dieser Prozess des Kollabierens eine Folge unserer wohl nicht optimalen Kulturbedingungen“, spekulierte Payne.

Mehr Malformationen bei Kryo-ICSI-Kindern

Kinder, die nach dem Transfer kryokonservierter ICSI-Embryonen auf die Welt kommen, weisen eine mehr als doppelt so hohe Fehlbildungsrate auf wie IVF-Kinder „aus dem Eis“. Das haben die Kliniker der Freien Universität Brüssel in einer prospektiven, konsekutiven Kohortenstudie mit 1 793 ICSI- und 574 IVF-Kindern aus den Kryozyklen der vergangenen zehn Jahre ermittelt.

Die Rate der Major-Fehlbildungen lag im ICSI-Kollektiv bei 6,4%, im IVF-Kollektiv bei 3,1% (RR 2,1). Ein derartiger Unterschied zwischen IVF- und ICSI-Kindern hatte sich beim Vergleich von normalen Zyklen – in denen die Embryonen frisch zurückgesetzt wurden – nicht gezeigt, erklärte Frau Dr. F. Belva.

Über die Ursachen konnte die Referentin nur spekulieren, wobei sie eine Selektion aufgrund der Wachstumsgeschwindigkeit oder aber den Einfluss des ICSI-Procédere zur Diskussion stellte. Möglicherweise, so Prof. Heribert Kantenich (Berlin), könnte durch das technisch bedingte Injektionsloch in der Zona Kryoprotektivum ins Innere der Zelle eindringen und den Embryo schädigen.

Anders als in Frischzyklen, wo in beiden Gruppen urogenitale Malformationen etwas häufiger waren, habe sich bei der pädiatrischen Untersuchung keine Häufung von Fehlbildungen an einem bestimmten Organ gezeigt, betonte Belva. Aus praktischer Sicht wurde angesichts des höheren Risikos ein pränatales Screening angeraten.

Dem Auslandstourismus „auf den Zahn gefühlt“

Rund 850 bis 1 000 Patienten wählen für eine Präimplantationsdiagnostik (PID) den Weg ins Ausland, ein weiterer Grund ist die Eizellspen-

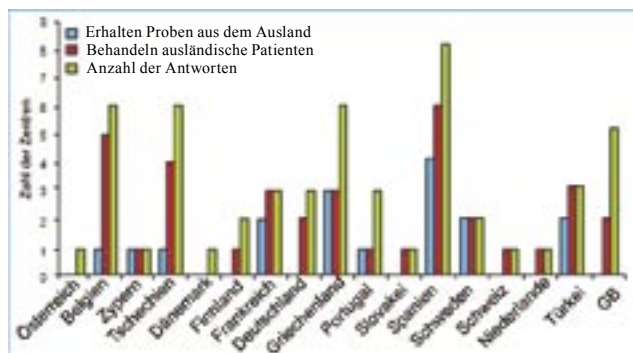


Abb. 2: Von 53 europäischen PID-Zentren gaben 36 an, ausländische Patienten zu betreuen (Abb.). Am häufigsten „beansprucht“ werden Zentren in Spanien (332), hier werden mehr aus- als inländische PID-Paare behandeln.

de. Ein Viertel der Paare gehen diesen Weg notgedrungen, weil die Maßnahme im eigenen Land verboten ist. Für ein Fünftel zählt die Verfügbarkeit und für 14 % der Preis, erläuterte der Medizinrechtler James Davies (Newcastle) eine Online-Umfrage.

Von 53 europäischen PID-Zentren gaben 36 an, ausländische Patienten zu betreuen (Abb. 2). Am häufigsten „beansprucht“ werden Zentren in Spanien (332), hier werden mehr aus- als inländische PID-Paare behandelt. In Belgien (127) ist der Anteil gleich verteilt. Gut im „Geschäft“ sind dagegen Tschechien (110) und Zypern (150), berichtete der Brite weiter.

Problematisch ist laut Davies allerdings die Tatsache, dass ein Großteil der Zentren eine mangelnde Qualitätskontrolle aufweist: Nur ein Drittel nimmt an externen Qualitätskontrollen teil. Zusätzlich scheinen bisher nur wenige die Richtlinien der EU-Direktive „Gewebe“ umgesetzt zu haben. Dazu kommt die fehlende Nachbetreuung, was wiederum Informationen über die Kinder erschwert oder unmöglich macht.

Wie der Jurist weiter darlegte, trauen sich Ärzte in Irland, der Schweiz und Deutschland aufgrund der Gesetzeslage offensichtlich nicht, Paare über die Möglichkeiten im Ausland zu informieren. In Irland wiederum müssen sich Patienten mit dem Zentrum im Ausland selbst in Verbindung setzen; danach kann dieses beim heimischen Zentrum die Patientendaten anfordern.

Diese Situationen stuft der Jurist als äußerst ungünstig ein, da Patienten ausgerechnet in einer sehr vulnerablen Phase, in der sie auf medizinischen Rat und Fachverstand angewiesen sind, weitgehend auf sich selbst gestellt bleiben. „Die einzelnen Länder müssen für sich selbst entscheiden, wie sie dieses Problem am besten lösen. Sie sollten dabei auch die Option einer europäischen Harmonisierung bedenken und eher eine vernünftige Regelung als ein Verbot anstreben.“

Immuntherapie bei habituellen Aborten nicht hilfreich

Immunologische Therapieformen sind bei der Behandlung habitueller Aborte (RSA) nicht wirksam und die Bestimmung der natürlichen Killerzellen in der klinischen Routine ist nicht gerechtfertigt. Der Kinderwunsch dieser Frauen darf nicht ausgenutzt werden, um teure Untersuchungsmethoden und experimentelle Behandlungsformen „an den Mann (die Frau) zu bringen“. Für diese klaren Statements erntete Dr. T.C. Li (Sheffield) tosenden Applaus.

Beim Antiphospholipidsyndrom ist der Effekt von Azetylsalizylsäure in Kombination mit Heparin gut belegt. Niedermolekulare Heparine sind bei gleicher Wirksamkeit einfacher zu handhaben. Diese Medikation sollte nicht mit der Entbindung beendet werden, sondern aufgrund der erhöhten Thrombosegefahr über weitere sechs Wochen fortgeführt werden, empfahl Li gestützt auf seine eigenen Erfahrungen.

Insgesamt bemängelte der Referent bei habituellen Aborten ein Zuviel an Diagnostik: Sowohl ein oraler Glukose-Toleranztest als auch die Bestimmung von Prolaktin und HBA_{1c} seien nicht hilfreich. Auch das Angebot einer PID wegen möglicher Chromosomenanomalien lehnte der Referent ab, da das Problem der chromosomalen Mosaik in den einzelnen Blastomeren nicht gelöst ist.

Alle Formen der Immuntherapie werden vom Royal College of Obstetricians and Gynaecologists und der American Society for Reproductive Medicine als nicht hilfreich eingestuft. Auch für den Nutzen von Immunglobulinen fehlen Beweise. Dafür ist diese Behandlung teuer und birgt das Risiko von Infektionen, so der Referent.

Natürliche Killerzellen im peripheren Blut wiederum sind laut Li bei habituellen Aborten in geringerer Zahl zu finden als bei wiederholten Implantationsversagern. „Und sie spiegeln nicht den Status der uterinen Natürlichen Killerzellen wider“, die durchaus relevant sein könnten.

„Insgesamt gesehen ist die engmaschige und emphatische Betreuung (tender loving care) dieser Frauen die beste Therapie und führt bei 80% auch zum Erfolg“, schloss Li seinen Vortrag.

Bei IVF mehr Jungen, bei ICSI mehr Mädchen

Das Geschlechterverhältnis bei Kindern aus assistierter Reproduktion hängt in erster Linie von der angewandten Methode ab – aber auch vom Alter der Eltern und der Indikation.

Für diese Aussagen hat Dr. J. Dean (Sydney) alle Kinder aus den australischen und neuseeländischen Registern der Jahre 2002 bis 2004 ausgewertet. Bei insgesamt knapp 22 000 geborenen Kindern – knapp 12 000 davon nach ICSI – ergab sich ein Geschlechterverhältnis (Rate ♂:♀) von 103, also ein Überschuss an Jungen. Bei getrennter Betrachtung standen die Chancen auf einen Stammhalter nach ICSI jedoch deutlich schlechter (97,6) als nach IVF (110,4). Diese signifikanten Unterschiede zeigten sich allerdings nur bei Einlingen, bei Mehrlingen war das Verhältnis ausgeglichen.

Weniger Jungen kommen bei ICSI auch zur Welt, wenn diese wegen idiopathischer Sterilität oder aber aufgrund eines primär weiblichen Faktors

vorgenommen wird. Bei männlicher Indikation war der Unterschied im Verhältnis der Geschlechter bei ICSI und IVF nicht signifikant, bei fertilen Männern dagegen noch ausgeprägter (IVF 110,5, ICSI 96,2) zu Ungunsten von Stammhaltern.

Eizellen bei fünfjährigen Mädchen punktiert

Selbst bei Mädchen im Kindesalter haben israelische Reproduktionsmediziner Eizellen in den Ovarien gefunden. Bei Kindheitstumoren bieten manche Kliniker deshalb schon bei Mädchen ab drei Jahren die Option, Eizellen zu punktieren und Ovargewebe einzufrieren.

„Zu unserer Überraschung haben wir schon bei sehr jungen Mädchen Follikel gefunden – bei einer Fünfjährigen mit Wilms-Tumor konnten wir sieben Eizellen gewinnen, bei einer Zehnjährigen mit Ewing-Sarkom sogar 17“, berichtete Dr. Ariel Revel (Jerusalem). In seiner Studie zur Protektion der Fertilität von jugendlichen Karzinompatientinnen beträgt das mittlere Alter allerdings 16 Jahre. In allen Fällen sei es dabei gelungen, Eizellen (durchschnittlich 8,5) zu gewinnen.

Die Reproduktionsmediziner lassen diese Oozyten dann in Kultur reifen, was bei 41 von 130 Eizellen gelang. Danach werden sie bis zur „weiteren Verwendung“ eingefroren. Zusätzlich wurde in allen Fällen eine unilaterale Oophorektomie vorgenommen.

Dies wiederum fand aus ethischer Sicht im Auditorium keinen ungeteilten Beifall. Die Entnahme eines ganzen Ovars bedeutet mit Sicherheit, dass die Patientin mit einer vorzeitigen Menopause rechnen muss. Andererseits fehlen exakte Daten, ob und in welchem Ausmaß die Funktion der Eierstöcke durch die unterschiedlichen Formen der Chemo- und/oder Strahlentherapie dauerhaft geschädigt werden, kritisierten Diskutanten.

Berichterstattung: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Neue Studie des Berlin-Instituts und Allensbach-Umfrage bringen es an den Tag:

Paare nur in jedem zwölften Fall freiwillig kinderlos

Die Reproduktionsmedizin kann einen bescheidenen, aber messbaren Beitrag gegen die „Geburtenkrise“ in Deutschland leisten, weist eine aktuelle Studie des Berlin-Instituts aus. Nach neuen Umfragen in der Bevölkerung haben weniger als ein Zehntel der Kinderlosen bewusst die Entscheidung gegen Kinder getroffen: Häufig kam einfach die erwünschte Schwangerschaft nicht zustande.

Ein knappes Drittel (30 %) der repräsentativ befragten 25- bis 59-Jährigen sind kinderlos – aber nur 8 % freiwillig. Fast jeder Vierte (22 %) wünscht sich nach einer Allensbach-Umfrage ein Kind, Kinderlose dabei mit 13% häufiger als Eltern (9 %). Jeder Siebte wollte früher einmal ein – erstes oder zusätzliches – Kind. Zusammen ergibt dies 36 % der Befragten mit früherem oder aktuellem Kinderwunsch – hochgerechnet 12,8 Millionen Frauen und Männer.

Ursache für die Kinderlosigkeit ist zum Großteil (46 %), dass der „richtige“ Partner fehlt, erläuterte Dr. Steffen de Sombre die von MerckSero unterstützte Befragung von über 3 000 Bürgern. Jeweils ein Viertel der Befragten mit aktuellem Kinderwunsch gaben berufliche und finanzielle Gründe für die Entscheidung gegen den Nachwuchs an.

Medizinische Probleme in jedem 10. Fall

In mehr als jedem 10. Fall (13 %) berichteten die Befragten über Probleme bei der Konzeption. Dieser Anteil ist bei denjenigen mit früherem Kinderwunsch erheblich höher: Bei über einem Drittel (34 %) hat es mit dem Schwangerwerden nicht geklappt. „Das weist auf einen beachtenswerten Anteil medizinischer Probleme

hin“, erklärte Dr. Reiner Klingholz vom Berlin-Institut. „Schätzungsweise sind insgesamt rund 1,4 Millionen Männer und Frauen betroffen.“

Vier von fünf Frauen haben deswegen einen Arzt aufgesucht, aber nur jede dritte einen Facharzt für Reproduktionsmedizin, ergab eine Umfrage bei 300 Paaren mit länger als einem Jahr bestehendem Kinderwunsch. Zwei Drittel hoffen einfach, dass es auch ohne spezifische Therapie „noch klappt“. Die IVF wird zwar von der Hälfte der Befragten akzeptiert, 76 % stufen sie aber als „letzte Chance“ ein. Die Kosten entpuppten sich als relativ nachrangig, nur 9% gaben hier finanzielle Probleme an.

Dr. Bettina Pfüller vom Kinderwunschzentrum der Charité in Berlin wies in diesem Zusammenhang auf den Auslandstourismus hin, der häufig finanziell bedingt sei. Viele Patientenpaare kämen allerdings enttäuscht zurück, weil die effektiven Kosten dann allerdings doch höher als erwartet ausfielen.

Die finanzielle Selbstbeteiligung bei IVF- und ICSI-Zyklen hat zu einem massiven Rückgang der Behandlungen geführt. Dass sich die Paare als Folge aber auch erst in einem höheren Alter für diese Techniken entscheiden, schmälert zusätzlich die Erfolgsaussichten. Wie Klingholz vorrechnete, lag der Anteil der IVF-Kinder an der Gesamtzahl der Neugeborenen im Jahr 2002 noch bei 1,9 % (2003: 2,6 %) und fiel bis 2005 auf 1,0 % ab. In Dänemark liegt er viermal so hoch.

Berichterstattung: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: Pressekonferenz des Berlin-Instituts: Ungewollt kinderlos: Was kann die moderne Medizin gegen den Kindermangel in Deutschland tun?, am 27. Juni 2007 in Berlin.

Schwangerschaftsverdrängung – Merkmale betroffener Frauen

Beim Negieren bzw. Verdrängen einer Schwangerschaft erreicht die Tatsache der Gravidität nicht die Bewusstseinsebene der Schwangeren – im Extremfall bis zur unerwartet einsetzenden Geburt. In einer Berliner Studie wurde untersucht, ob sich spezifische Merkmale bei betroffenen Frauen finden lassen, anhand derer gefährdete Frauen erkannt werden könnten (Wessel J, et al. 2007):

In der auf ein Jahr angelegten prospektiven Studie wurden Frauen rekrutiert, die angaben, 20 Wochen oder darüber hinaus eine Schwangerschaft nicht wahrgenommen zu haben, und bei denen bis dahin keine ärztliche Diagnose hierüber vorlag. Hieran waren alle 19 Berliner Entbindungskliniken und fünf geburtshilfliche und Hebammen-Praxen beteiligt.

Mit den Frauen wurde ein Interview möglichst während der ersten drei Tage nach der Geburt geführt und zusätzliche Informationen den Patientenunterlagen entnommen. In allen eingeschlossenen Fällen wurde sichergestellt, dass es sich um Verleugnen der Schwangerschaft handelte.

Verschiedene soziodemographische Merkmale der Mütter mit Schwanger-

schaftsverdrängung wurden analysiert und mit denen einer Kontrollgruppe aus dem Berliner Geburtenregister verglichen. In der Fallgruppe waren 12,3 % der Mütter noch in der Ausbildung gegenüber 4,7 % in der Kontrollgruppe.

Schwangerschaftsverdrängung – kein bestimmter Frauentyp prädestiniert

Im Laufe der einjährigen Studiendauer wurden in Berlin 65 Frauen (15 bis 44 Jahre) rekrutiert, bei denen eindeutig ein Verleugnen der Schwangerschaft stattgefunden hat. Nur 21 dieser Frauen waren nie zuvor schwanger gewesen. Bei 24 Frauen wurde die Schwangerschaftsdiagnose erst nach Einsetzen der Wehen gestellt. In drei dieser Fälle erfolgte die Geburt plötzlich und unerwartet zu Hause.

Eine große Mehrheit der Frauen (83 %) hatte einen festen Partner, und 42 Frauen lebten mit dem Partner in einer ehelichen oder nicht ehelichen Gemeinschaft. Drei Minderjährige lebten noch bei ihren Eltern.

Diagnostizierte psychische Störungen (Schizophrenie) lagen nur bei drei der Frauen vor. Bei zwei weiteren ergaben die Interviews offensichtliche Anzeichen von Persönlichkeits- oder Verhaltensstörungen. Obwohl keine Intelligenztests durchgeführt wurden, zeigten drei Frauen Anzeichen einer leicht verminderten Intelligenz. Vier Frauen waren Drogen- bzw. Alkoholabhängig, und bei fünf Frauen lag ein Medikamentenmissbrauch vor.

Die Fall- und Kontrollgruppe unterschied sich signifikant bezüglich des Herkunftslandes. Nur 9,2 % der Fälle betraf Frauen nicht deutscher Herkunft. In der Kontrollgruppe waren es 27,8 %. Signifikante Unterschiede ergaben sich auch beim Beschäftigungsstatus: In der Fallgruppe waren 27,7 % Sozialhilfeempfänger, während es in der Kontrollgruppe 5,2 % waren.

FAZIT: Das Kollektiv der Frauen mit verdrängter Schwangerschaft repräsentierte keinen spezifischen Frauentyp. Psychische Störungen sind nur in Ausnahmefällen ursächlich.

→ Das Phänomen der Schwangerschaftsverdrängung ist weiter verbreitet als vielfach angenommen wird. Auch Ärzte und medizinischen Personal sollten sich dieser Tatsache bewusst sein und bei Symptomen, die auf eine Schwangerschaft hindeuten könnten, eher misstrauisch werden – auch wenn ihnen Frauen versichern, nicht schwanger zu sein.

Schwangerschaftsverdrängung ist kein so seltenes, exotisches Ereignis wie vielfach angenommen wird. Das Vorkommen wurde mit einem Fall auf 475 Geburten angegeben (Beier KM, et al. 2006).

ifs ◀

Hintergrund:

Verheimlichte und verdrängte Schwangerschaften

Von einer verheimlichten Schwangerschaft wird gesprochen, wenn die Frau sich ihrer Umstände voll bewusst ist, aber ihre Umgebung hierüber täuschen will. Dies kann aus sehr unterschiedlichen Motiven heraus erfolgen. Zumeist besteht ein schwieriger psychosozialer Hintergrund. Oft spielen familiäre religiöse oder moralische Tabus eine gewichtige Rolle. Aus Angst, ihre Schwangerschaft könne aufgedeckt werden, versäumen die Frauen meist eine frühe fachmedizinische Untersuchung. Solche Schwangerschaften sind immer mit einem erhöhten Risiko behaftet. Komplikationen wie geringes Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit treten vermehrt auf.

Beim Verdrängen einer Schwangerschaft wird die bestehende Gravidität nicht bewusst wahrgenommen. Bei betroffe-

nen Frauen besteht die tief verwurzelte Grundhaltung, nicht schwanger zu sein. Dieser Verdrängungsmechanismus ist so fest verwurzelt, dass es der Schwangeren gelingt Angehörige, ihr soziales Umfeld und vielfach auch ihren Arzt (nicht Gynäkologe) mit einzubeziehen, in dem Sinne, dass keiner Verdacht schöpft. Insbesondere die Fehldiagnose eines Arztes kann als suggestive Bestätigung dazu beitragen, die Frau in ihrer autosuggestiven Wunschvorstellung, nicht schwanger zu sein, zu bestärken.

Für die Nichtwahrnehmung einer Schwangerschaft kann das Fortbestehen eines, wenn auch unregelmäßigen menstruellen Blutungsmusters eine nicht zu unwesentliche Rolle spielen. Bisher ist keine schlüssige endokrinologische Erklärung hierfür bekannt.

Wessel J, Gauruder-Burmester A, Gerlinger C. 2007. Denial of pregnancy – characteristics of women at risk. Acta Obstet Gynecol 86:542-546.

Beier KM, Wille R, Wessel J. 2006. Denial of pregnancy as a reproductive dysfunction: a proposal for international classification systems. J Psychosom Res 61:723-730.

Adäquate Versorgung mit Folat und DHA in der Schwangerschaft

Was kann die Mutter während der Schwangerschaft und Stillzeit tun, damit sich ihr Kind optimal entwickelt? Dazu stellten Experten auf einem Pressegespräch der Merck Selbstmedikation den gegenwärtigen Wissensstand rund um die Nährstoffe Folat und Docosahexaensäure (DHA) dar.

Nur wenige Frauen im geburtsfähigen Alter haben einen optimalen Erythrozytenfolatspiegel

Der Bedarf schwangerer Frauen an Folat ist mit empfohlenen 600 µg Folatäquivalente pro Tag gegenüber dem nicht schwangeren Frauen um 50 % erhöht. Die tatsächliche Aufnahme von Frauen im gebärfähigen Alter liegt mit 225 µg deutlich darunter. Indikator einer ausreichenden Folatversorgung ist die Folatkonzentration in den mütterlichen roten Blutkörperchen. Allerdings hatten in einer diesbezüglichen Untersuchung nur 13 % der Frauen im gebärfähigen Alter einen optimalen Erythrozytenfolatspiegel, berichtete Prof. K. Pietrzik (Bonn). Eine Supplementierung mit Folat bzw. Folsäure perikonzeptionell ist nach Auffassung der Fachgesellschaften unerlässlich. Darüber hinaus müsse Frauen während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit generell empfohlen werden, Folat bzw. Folsäure zu substituieren. Ein Ausgleich des zumeist vorhandenen Defizits über massive Veränderungen im Ernährungsverhalten findet nach Pietrzik in der Praxis so gut wie nicht statt.

Polymorphismus in einem Enzym des Folatstoffwechsels als Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen

Das Enzym 5,10-Methylen-THF-Reduktase (MTHFR) katalysiert die Bil-

dung von 5-MTHF, der hauptsächlichen Folatform im menschlichen Organismus. Ein Polymorphismus im *MTHFR*-Gen, bei der in Position 677 ein Cytosin gegen ein Thymin ausgetauscht ist, verringert die Enzymaktivität. Homozygote Träger der thermolabilen Punktmutation (ca. 10 bis 12 % der Bevölkerung) haben eine um 70 % verminderte MTHFR-Aktivität. Bei heterozygoten Trägern (ca. 40 % der Bevölkerung) beträgt die Reduktion der Enzymaktivität etwa 30 %.

Bei einer deutlich verringerten Aktivität von MTHFR wie bei homozygot betroffenen der Punktmutation kommt es zu einer Erhöhung des Homocysteinspiegels. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte. Ferner wurden unter Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen vermehrt homozygote Trägerinnen der MTHFR-Mutation nachgewiesen. Daher ist es vorteilhaft, die Wirkform 5-Methyl-THF direkt zu verabreichen (siehe Schema). Metafolin® ist die stabile Kalziumverbindung von 5-Methyl-THF.

Omega-3-Fettsäure DHA wichtig für die kognitive, motorische und visuelle Entwicklung des Kindes

Frauen sollten während der Schwangerschaft und in der Stillzeit täglich mindestens 200 mg DHA aufnehmen, um das Kind im Mutterleib und später über die Muttermilch ausreichend mit der essenziellen, hochungesättigten Omega-3-Fett-

säure versorgen zu können, zitierte Prof. B. Koletzko (München) eine Konsensempfehlung von Experten aus aller Welt. Er erläuterte ferner, dass DHA in der Muttermilch überwiegend aus Körperspeichern und nicht direkt aus der aktuell verzehrten mütterlichen Nahrung stammt. Daher sei es sinnvoll, dass Schwangere bereits frühzeitig eine ausreichende Menge an DHA erhalten.

DHA ist ein wesentlicher Membranbaustein und macht mehr als 20 % der Lipide des Gehirns aus. Bereits während der Fetalzeit beeinflusst DHA die Entwicklung des Nervensystems und spielt somit für die kognitive, motorische und visuelle Entwicklung des Kindes eine wichtige Rolle.

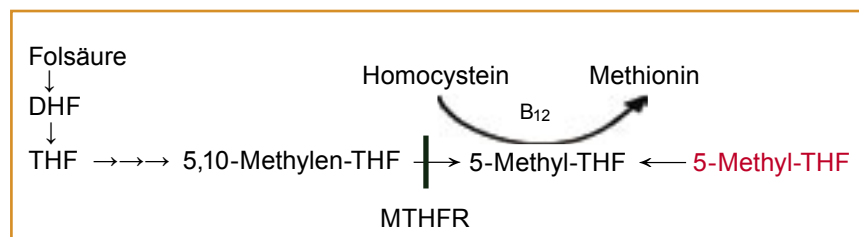
Der Entwicklungsstand des Kindes kann heute bereits während der Schwangerschaft festgestellt werden. Wie der Fet auf akustische Reize bereits ab der 20. SSW reagiert, lässt sich mittels Magnetenzephalographie (MEG) registrieren. Diesbezüglich erläuterte Dr. H. Preißl (Tübingen), dass die Latenzzeit, nach der bei normalen Schwangerschaften eine Gehirnantwort auf einen Ton erfolgt, mit zunehmender Schwangerschaftsdauer abnimmt. Mit zunehmender Verschaltung der Neuronen erhöht sich die Übertragungsgeschwindigkeit von Informationen. Bei einer Mangelversorgung über die Plazenta reduzierte sich die Latenz hingegen nicht. Ferner erläuterte der Physiker, dass Feten ab der 28. SSW bereits Töne unterscheiden können.

Komplette Versorgung mit Folat und DHA ab der 13. SSW

Für eine adäquate Versorgung werden der und stillender Mütter mit Folat und DHA wurden bei der Merck Selbstmedikation beide Nährstoffe in einen Produkt kombiniert, Fembion® 400 Folsäure Plus Metafolin® + DHA. Das diätetische Lebensmittel ist bereits seit 15. Juni 2007 exklusiv in Apotheken für Frauen ab der 13. SSW und in der Stillzeit erhältlich.

Red. ◀

Quelle: Pressegespräch „Neue Erkenntnisse zu DHA und Metafolin®: Babies nicht nur gesund, sondern auch gescheit“ am 07. Juni in München, Veranstalter Merck Selbstmedikation, Darmstadt.



Gegen Impflücken bei Diphtherie, Tetanus, Polio und Pertussis

Eine aktuelle Verbraucherumfrage des Meinungsforschungsinstituts TNS Emnid1 bestätigt die seit langem von Experten angemahnten schlechten Impfraten bei Erwachsenen. Experten diskutierten daher beim Pressegespräch „Vier gewinnt“ der Sanofi Pasteur MSD GmbH, Leimen, am 14. Juni 2007 in Dresden die Bedeutung eines vereinfachten Impfplans für Erwachsene.

Pertussis bei Erwachsenen: weder selten noch harmlos

„Laufende epidemiologische Analysen der Meldezahlen von Pertussiserkrankungen aus den neuen Bundesländern haben ergeben, dass heute circa 70 % der Pertussiserkrankungen nicht bei Säuglingen und Kleinkindern, sondern bei Jugendlichen und Erwachsenen auftreten. 1980 waren es noch weniger als 5 %“, so Prof. Dr. Christel Hülße, Direktorin des Landesgesundheitsamtes Mecklenburg-Vorpommern (i.R.) in Rostock, und Mitglied der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut in Berlin. Eine aktuelle Sentinelstudie zur Abschätzung der Pertussishäufigkeit ergab zudem, dass jeder zehnte Patient mit Husten (> 7 Tage) unerkannt mit *Bordetella pertussis* infiziert war. Hülße erläutert damit Zahlen, wonach „jedes Jahr hochgerechnet über 100 000 Erwachsene in Deutschland an Pertussis erkranken“.

An Pertussis erkrankte Erwachsene haben mit erheblichen Symptomen wie lange anhaltendem, quälendem Husten und in seltenen Fällen mit gravierenden Komplikationen wie beispielsweise Pneumonien, Rippenfrakturen und Leistenbrüchen zu kämpfen. Außerdem sind Erwachsene die Ansteckungsquelle Nummer eins für ungeschützte Säuglinge, bei denen Pertussis lebensbedrohlich sein kann.

Aufgrund epidemiologischer Erhebungen geht man davon aus, dass der Impfschutz nach der Grundimmunisierung mit azellulären Pertussis-Impfstoffen nach fünf bis sieben Jahren nachlässt. Für Vorschulkinder (fünf bis sechs Jahre) und für Jugendliche im Alter von neuen bis 17 Jahren ist daher gemäß STIKO-

Empfehlung eine Auffrischimpfung gegen Pertussis vorgesehen.

„Allerdings, so die Forderung vieler Ärzte, sollte die STIKO zusätzlich die Einführung der generellen Pertussis-Auffrischimpfung im Erwachsenenalter alle zehn Jahre mit einem Kombinationsimpfstoff anstreben“, so Prof. Dr. Michael Pietsch (Mainz), Mitglied der Impfkommission in Rheinland-Pfalz.

Große Impflücken beim Standardimpfschutz

Darüber hinaus weist Pietsch auf den insgesamt schlechten Impfstatus bei Erwachsenen hin. Nach einer TNS-EMNID-Umfrage wurden in den vergangenen zehn Jahren 76 % der Erwachsenen im Alter von über 18 Jahren gegen Tetanus, 33 % gegen Diphtherie, 11 % gegen Pertussis und 34 % gegen Polio geimpft. „Diese sehr unterschiedlichen Impfraten unterstreichen die Notwendigkeit, verstärkt Kombinationsimpfstoffe anzuwenden“, so Pietsch. „Denn nur so sind in naher Zukunft große Impflücken effizient zu schließen.“ Besonders überraschend sei dabei das Umfrageergebnis, wonach nur jedes zweite Praxisteam gegen Pertussis geimpft ist und damit der Verantwortung, die Infektionskette zu unterbrechen, nicht nachkommt.

Poliomyelitis: Aus den Augen aus dem Sinn

Ein Blick auf die Polio-Impfraten zeigt, dass auch die aktuellen Empfehlungen der STIKO zur Polio-Immunsierung noch nicht ausreichend umgesetzt werden. Die von Pietsch präsentierten Zahlen zeigen, dass trotz der erweiterten STIKO-Empfehlung aus dem Jahr 2002 Ärzte in den

vergangenen fünf Jahren nur bei einem Drittel der Patienten, den Polio-Impfschutz überprüft haben. „Für eine vollständige Grundimmunisierung sind seit 2002 nach Empfehlung der STIKO wenigstens vier dokumentierte Impfungen nötig“, erklärt Prof. Frank von Sonnenburg (München), Mitglied der STIKO. „Und diese vierte Impfung ist es, die den meisten Erwachsenen noch immer fehlt“. Der Polio-Impfstatus von Erwachsenen solle deshalb standardmäßig überprüft und aktualisiert werden.

Auch die weltweite Polio-Situation mit zunehmenden Erkrankungsfällen in den vergangenen drei Jahren bietet keinen Anlass zur Sorglosigkeit. Von Sonnenburg weist darauf hin, dass, „auch wenn Polio in Deutschland und Europa als ausgerottet gilt, das Virus von Reisenden und Migranten jederzeit wieder nach Deutschland eingeschleppt werden kann.“ Polioviren und Krankheitsfälle treten auch in offiziell als poliofrei geltenden Ländern immer wieder auf.

Impfempfehlung: So viel wie nötig – so einfach wie möglich

„Für die konsequente Umsetzung von Impfungen sind alle Beteiligten gefordert“, so Dr. Diethard Sturm, niedergelassener Allgemeinmediziner und 1. Stellvertretender Bundesvorsitzender des Deutschen Hausärzterverbandes e.V., Hohenstein-Ernstthal. Es brauche erstens Ärzte mit engagierten und professionellen Praxisteams, die das Impfmanagement in den Arztpraxen effizient organisieren. Und zweitens, um größtmögliche Akzeptanz bei Fachgruppen wie auch Patienten zu erzielen, einfache, nachvollziehbare Impfempfehlungen der STIKO. Eine Auffrischimpfung für alle Erwachsenen gegen Diphtherie, Tetanus, Polio und Pertussis alle zehn Jahre mit einer Spritze ist sinnvoll, nachvollziehbar und praktikabel. Mit „Vier gewinnt“ jeder: Arzt, Patient und Gesellschaft“, so Sturm abschließend. *Red. ◀*

Quelle: Pressegespräch „Vereinfachter Impfplan für Erwachsene: Gegen Impflücken bei Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Polio“ am 14. Juni in Dresden. Veranstalter: Sanofi Pasteur MSD GmbH, Leimen.

Effektive Kardioprotektion bei Chemotherapien mit Anthrazyklinen

Hohes Risiko des Herzversagens nach Anthrazyklin-Therapien

Anthrazykline gehören in der Therapie solider und hämatologischer Tumoren zu den potentesten Zytostatika. Ihr Anteil in der Krebstherapie bei den Gynäkologen beträgt ca. 80 %. Allerdings treten bei der Anwendung von Anthrazyklinen neben unspezifischen Nebenwirkungen aufgrund der generellen Wirkung auf sich teilende Zellen, wie sie allen Chemotherapeutika eigen ist, auch häufig spezifische Nebenwirkungen in Form von Kardiotoxizität auf. Als akuter Effekt sind Herzrhythmusstörungen klinisch zumeist beherrschbar. Weitaus bedeutsamer – weil für die Patientin lebensbedrohlich – ist die chronische Schädigung des Myokards, die sich Monate bis Jahre nach der Krebsbehandlung bemerkbar macht. Die Lebenserwartung bei Herzinsuffizienz ist erheblich kürzer als bei Brustkrebs.

Myokardiale Schäden können bereits mit der ersten Anthrazyklin-Dosis auftreten, sind irreversibel und intensivieren sich mit jeder weiteren Dosis. Nach einer Anthrazyklin-Therapie mit einer kumulativen Dosis von 550 mg/m² kommt es

neueren Daten zufolge bei bis zu 27 % der Brustkrebspatientinnen zu kognitivem Herzversagen. In letzter Zeit nach oben korrigierte Angaben zur Prävalenz hängen auch mit der angestiegenen Beobachtungsdauer zusammen..

Anthrazykline erhöhen im Herz den oxidativen Stress

Bei einer Behandlung mit Anthrazyklinen kommt es zum Verlust von Herzmuskelzellen. Infolge der hierdurch bewirkten progressiven Dilatation der linken Herzkammer mit Fibrosierung nimmt die Wanddicke des Ventrikels ab. Die Kontraktilität des Herzens verringert sich.

Die Ursache von Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität ist nicht abschließend geklärt. Die weithin favorisierte Hypothese hierzu geht von erhöhtem oxidativem Stress aus (Abb). Dieser wirkt sich im Herz besonders negativ aus, da im Myokard im Vergleich zu anderen Geweben ein relativer Mangel an Enzymen herrscht, die den Abbau reaktiver Sauerstoffverbindungen beschleunigen. So kommt es unter anderem unter der Vermittlung von Fe³⁺-Kationen zu vermehrter Bildung der äußerst ag-

gressiven Hydroxylradikale. Diese können insbesondere DNA- und Membranschäden verursachen.

Deutliche Reduktion der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität mit Dexrazoxan

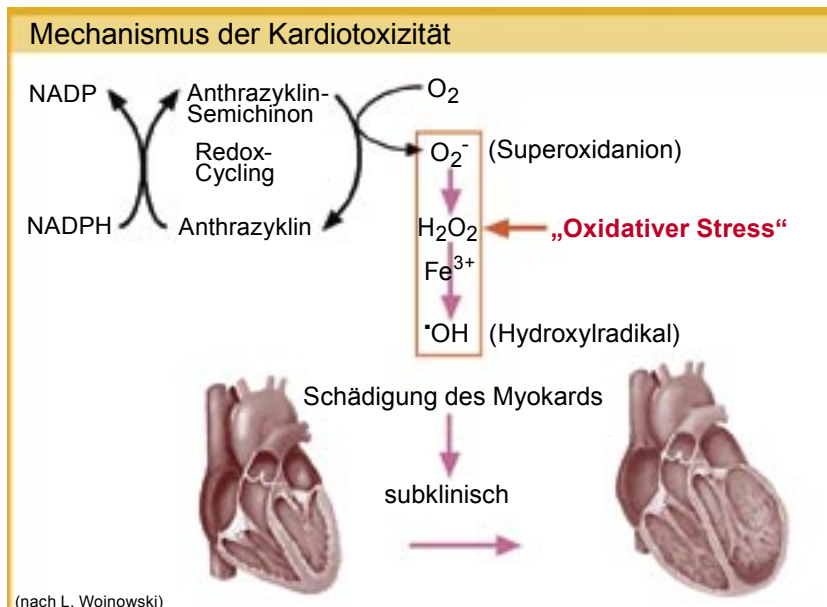
Bemühungen, die Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität durch die Entwicklung neuer Substanzen wie Epirubicin zu vermindern, brachten bislang keinen klinisch relevanten Erfolg. Pharmakologische Ansätze wie verlängerte Infusionszeiten des Anthrazyklins haben sich, bedingt durch die hohen Kosten der Patientenüberwachung, nur in der pädiatrischen Onkologie durchgesetzt. Zur Verringerung von oxidativem Stress in der Herzmuskelzelle haben sich verschiedene Antioxidantien und Radikalfänger wie Vitamin A, C und E, sowie N-Acetylcystein und Amifostin als ungeeignet erwiesen. Als kardioprotektiver Wirkstoff hat sich letztlich nur Dexrazoxan als effektiv erwiesen. Die Substanz fängt freie und an Anthrazyklin gebundene Fe³⁺-Kationen ab und verhindert so die Radikalbildung.

Dexrazoxan (Cardioxane®) ist zur Vorbeugung von chronisch kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Epirubicin oder Doxorubicin bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung sowie Patienten mit metastasierter Krebserkrankung nach vorheriger Anthrazyklin-haltiger Behandlung zugelassen. Der klinische Nutzen von Dexrazoxan wurde in zehn randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 2 000 Patienten vor allem beim Mammakarzinom nachgewiesen.

In einer Cochrane-Metaanalyse wurde keine Verschlechterung der klinisch relevanten Parameter „progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ bei Patienten, die mit Anthrazyklinen und Dexrazoxan behandelt worden waren, festgestellt.

jfs ◀

Quelle: Vortrag Prof. Dr. L. Wojnowski (Mainz) „Effektiv bei Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität: Dexrazoxan schützt das Herz der Mammakarzinom-Patientin“ beim Pressegespräch „Vorausschauend effektiv behandeln: Novartis Oncology stark bei soliden Tumoren“ am 5. Juli 2007 in Nürnberg.





7. Konferenz
der Deutschen Gesellschaft für Präventive und
Anti-Aging Medizin,
10. bis 12. Mai 2007,
München

Mit transdermalem Estradiol und mikronisiertem Progesteron die Hormontherapie optimieren

Möglichst frühzeitig und niedrig dosiert, das sind die Eckpunkte einer differenzierten Hormontherapie. Transdermal appliziert, ist bei Estrogenen ein Zehntel der oralen Dosis ausreichend bei gleichzeitig minimiertem Thromboserisiko. Mit natürlichem Progesteron als Kombinationspartner resultiert dabei nach neuesten Studienergebnissen weder eine erhöhte Thrombosegefahr noch ein gesteigertes Brustkrebsrisiko. Mikronisiertes Progesteron weist darüber hinaus einen Zusatznutzen auf: Abends eingenommen, bessern sich Einschlafstörungen und die Wachphasen im ersten Nachtdrittel nehmen um die Hälfte ab.

Prof. Alfred Wolf (Ulm) setzt zur Hormontherapie fast nur noch transdermale Estrogene ein, weil diese Applikationsform eine minimale Dosierung erlaubt. Verglichen mit den oralen Präparaten entstehen – bei erhaltener Wirksamkeit – deutlich niedrigere Serumspiegel und damit weniger Nebenwirkungen, erklärte der Experte bei einem Symposium des Unternehmens Dr. Kade im

Rahmen der 7. Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Präventive und Anti-Aging Medizin in München.

Dies fällt vor allem bei venösen Thrombosen ins Gewicht, die unter oraler Estrogengabe auf das Vierfache ansteigen. Bei transdermaler Zufuhr, beispielsweise in Form von Gynokadin® Dosiergel, nimmt dieses Risiko dagegen nicht zu. Selbst bei adipösen und prädisponierten Frauen mit Gerinnungsstörungen resultiert keine wesentliche zusätzliche Steigerung.

In diesem Kontext ist offensichtlich auch die Art des Gestagens wichtig: Wenn transdermale Estrogene mit Norpregnan-Abkömmlingen kombiniert werden, weist die aktuelle französische Fall-Kontroll-Studie ESTHER [1] ein erhöhtes Thromboserisiko aus. Das ist bei oraler Gabe von mikronisiertem Progesteron nicht der Fall.

Das natürliche Hormon als Kombinationspartner ist offensichtlich auch mit Blick auf die Brust am sichersten, wie die jüngste Auswertung der französischen Kohortenstudie E3N [2] dokumentiert: Die Studienergebnisse basieren auf den Daten von inzwischen 80 377 Frauen. Im Zeitraum zwischen 1990 und 2002 – dem jüngsten „Abfragepunkt“ – entwickelten 2 354 Patientinnen ein Mammakarzinom.

Sowohl bei der Therapie mit Estrogenen alleine (RR: 1,29) als auch der Kombination mit synthetischen Gestagenen (RR: 1,69) resultierte ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Wurden dagegen Estrogene mit mikronisiertem Progesteron kombiniert, war das Risiko nicht gesteigert (RR: 1,00). Dieser Unterschied zwischen den Gestagenen ist vor kurzem auch in die Fachinformation aufgenommen worden.

Abendliches Progesteron: Zusatznutzen bei Einschlafproblemen

Nicht wenige Frauen klagen in der Peri- und Postmenopause über erhebliche Schlafprobleme, insbesondere

beim Einschlafen. Diese Schlafstörungen sind nach Angaben von Dr. Petra Schüssler (München) keine Folge der Hitzewallungen, sondern ein eigenständiges klimakterisches Syndrom. Und sie lassen sich durch die abendliche Gabe von natürlichem Progesteron (300 mg Utrogest®) objektiv und subjektiv bessern, wie eine placebo-kontrollierte Cross-over-Studie [3] des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie gezeigt hat:

In der Polysomnographie nahmen die Wachphasen im ersten Nachtdrittel um die Hälfte ab, die Anzahl der Wachschlafphasen verkürzte sich in der ersten Nachthälfte um 27 Prozent (Abb.). Unerwartet war für die Psychiater der Befund, dass unter der Verumtherapie der REM-Schlaf zunahm, besonders ausgeprägt ebenfalls in der ersten Nachthälfte. Diese bessere Schlafkontinuität berichteten die Probandinnen im Fragebogen als „tieferen Schlaf und besseres Einschlafen“.

Die Ergebnisse ihrer Studie mit Progesteron stufte die Referentin insgesamt als eindeutiger ein als die Resultate der Schlaf-EEG-Untersuchungen, die mit Estrogenen vorliegen.

Berichterstattung: Dr. Renate Leinmüller ◀

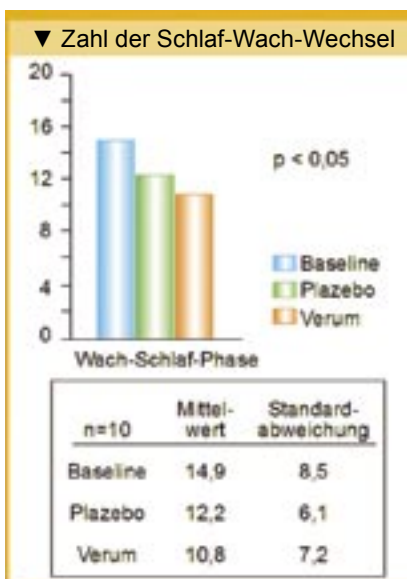


Abb.: Polysomnographie: Die Wach-Schlaf-Phasen verkürzten sich in der ersten Nachthälfte um 27 Prozent (mod. nach Schüssler P, et al. 2005).

Literatur:

- [1] Canonico M, et al. 2007. Adipositas und Risiko venöser Thromboembolie bei postmenopausalen Frauen: Unterschiedlicher Einfluss einer Hormontherapie in Abhängigkeit vom Östrogen-Verabreichungsweg. Die ESTHER-Studie. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4:1259-1265
- [2] Fournier A, et al. 2007. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Research, DOI 10.1007/s10549-007-9523-x
- [3] Schüssler P, et al. 2005. Effects of progesterone on sleep and cognition in healthy postmenopausal women. Exp Clin Endocrinol Diabetes 113:493 (P28).

Adjuvante Therapie des frühen Mammakarzinoms

Docetaxel-Wirkung vom Estrogenrezeptor-Status unabhängig

Moderne Chemotherapie-Regime, die Docetaxel enthalten, reduzieren das Rezidiv- und das Sterberisiko von Frauen mit einem frühen, noch nicht metastasierten Mammakarzinom um 20 bis 30 %. Eine Metaanalyse macht deutlich, dass Patientinnen mit einem positiven Östrogenrezeptor-Status (ER+) in gleichem Ausmaß von der Taxan-Behandlung profitieren wie ER-negative Frauen. Damit gehört der Mitose-Hemmstoff Docetaxel derzeit zu den wirksamsten Substanzen in der adjuvanten Behandlung des frühen Mammakarzinoms.

Nach Erfahrung von Prof. Dr. med. Nadia Harbeck (München) bewirkt die antineoplastische Chemotherapie eine deutliche Verbesserung der Heilungschancen in allen Altersgruppen, in allen Tumorstadien und auch unabhängig davon, ob der Tumor hormonempfindlich ist oder nicht.

Auch Frauen mit ER-positivem Brustkrebs profitieren von Taxan-Behandlung

Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit einem operablen, nodal positiven Brustkrebs. Aus früheren Studien war bekannt, dass Patientinnen mit einem positiven ER-Status deutlich weniger von einer antineoplastischen Chemotherapie profitierten als Frauen mit einem ER-negativen Tumor. In einer großen Metaanalyse, erstmals vorgestellt bei der diesjährigen ASCO-Jahrestagung, zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit von Docetaxel und dem ER-Status des Tumors [1].

In dieser Metaanalyse sind die Daten von 3 490 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom ausgewertet worden, basierend auf den Resul-

taten zweier großer randomisierter Studien [2, 4]. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmerinnen betrug 49 Jahre (23–70 Jahre). 74 % der Mammakarzinompatientinnen waren ER-positiv.

In diesen beiden Phase-III-Studien zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Docetaxel enthaltenden Regime (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid bzw. 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid und Docetaxel) über die anthrazyklinhaltigen Regime ohne Taxan (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid bzw. 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) hinsichtlich der Reduktion von Rezidivrate und Mortalität.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 bzw. 59 Monaten wurde eine Reduktion des Sterberisikos um 30 % in beiden Gruppen sowie eine Reduktion des Rezidivrisiko um 20 % (ER-positiv) und 30 % (ER-negativ) errechnet. Besonders interessant für die Münchner Gynäkologin war die Tatsache, dass das Ausmaß der ER-Expression unerheblich für die Docetaxel-Wirkung und somit auch für den Therapieerfolg war.

Hochrisikopatientinnen profitieren von adjuvanter Chemotherapie

Australische Onkologen haben in einer beim diesjährigen ASCO vorgestellten Metaanalyse 12 randomisierte klinische Studien zusammengefasst, in denen adjuvante Chemotherapie-Regime mit bzw. ohne Taxane verglichen worden waren [3]. In den auf sehr hohem Evidenz-Niveau (A oder B1) durchgeführten Studien wurden insgesamt etwa 20.000 Patientinnen mit einem operablen Mammakarzinom behandelt. In sieben der zwölf Studien war ein Chemotherapie-Regime

eingesetzt worden, das Docetaxel enthielt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 54,6 Monate.

Die Auswertung der weltweit ersten Metaanalyse zu dieser Thematik ergab, dass in den Studien mit taxanhaltigen Chemotherapien sowohl das Sterbe- als auch das Rezidivrisiko um jeweils 19 % hochsignifikant gesenkt werden konnte ($p < 0,00001$). Diese Überlegenheit der taxanhaltigen Therapie-Regime galt sowohl für den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als auch für den sekundären Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“. Eine Subgruppenanalyse, in der die beiden Taxane verglichen wurden, ergab, dass unter Docetaxel das Sterberisiko um 24 % und unter Paclitaxel um 15 % gesenkt werden konnte.

Basierend auf diesen Daten sprechen die Autoren die Empfehlung aus, dass Frauen mit frühem Mammakarzinom und moderatem bis hohem Rezidivrisiko eine adjuvante taxanhaltige Chemotherapie erhalten sollten.

Dr. Richard Roth, Kirchheim

Literatur:

- [1] Andre F. et al. 2007. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel in early breast cancer: A pooled analysis of 3,490 patients included in two randomized trials. *Journal of Clinical Oncology; ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (Supplement):537*
- [2] Martin, M. et al. 2005. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med 352:2302-2313*
- [3] Nowak, AK. et al. 2007. A meta-analysis of taxanes in adjuvant chemotherapy (ACT) of early breast cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology; ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (Supplement):545*
- [4] Roché, H. et al. 2006. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *Journal of Clinical Oncology; 24: 5664 – 5671.*

Quelle: Fachpressegespräch „Update Mammakarzinom – Innovative Therapiekonzepte mit Taxotere“ am 6. Juli 2007 auf Schlosshotel Bühlerhöhe. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Trastuzumab plus Aromatasehemmer: Neue Behandlungsoption bei metastasiertem Mammakarzinom

Ausschlaggebend für die Zulassung von Trastuzumab in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HER2- und hormonrezeptorpositivem, metastasiertem Brustkrebs waren die Ergebnisse der internationalen randomisierten Phase-III-Studie TAnDEM, an der 208 Patientinnen aus 22 Ländern beteiligt waren.

Etwa zwei Drittel aller Mammakarzinom-Patientinnen weisen einen Estrogenrezeptor-positiven Tumor auf. Bis zu 25 % dieser Frauen sind zudem HER2-positiv. Patientinnen mit Mammakarzinomen, die beide Merkmale aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko für Rezidive. In der Zulassungsstudie verdoppelte sich bei Anwendung von humanisiertem Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) zusätzlich zur endokrinen Therapie die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 2,4 auf 4,8 Monate (Kaufman, B. ESMO, Abstract no. LBA2, 2006). Die Gesamtansprechrate erhöhte sich von 6,8 auf 20,3 % ($p = 0,018$). Die Sicherheitsdaten waren in beiden Gruppen akzeptabel. Alle Patientinnen der Studie werden weiterhin auf eventuell spät auftretende Nebenwirkungen nachbeobachtet.

Red. ◀

Bisphosphonate: Kurzinfusion bei starken Knochenschmerzen

Bei Brustkrebspatientinnen, die bereits Knochenmetastasen gebildet haben, ist die dauerhafte Reduktion von Knochenschmerzen der wichtigste Anwendungszweck der Bisphosphonate. Weitere Therapieziele sind die Reduktion der Frakturrate sowie der Erhalt von Leistungsfähigkeit und die Verbesserung von Lebensqualität. In Placebo-kontrollierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass diese Therapieziele mit Ibandronat (Bondronat®) oft erreicht werden.

Bereits 6 mg des Mittels i.v. oder 50 mg oral verabreicht verringert signifikant das Risiko für Skelettkomplikationen um bis zu 40 %. Bei Patientinnen mit starken Knochenschmerzen gilt die Infusion als Therapie der Wahl. Für Ibandronat gibt es seit kurzem eine Zulassungserweiterung – und zwar für die 15-Minuten-Infusion.

Neue Studiendaten, die auf der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago präsentiert wur-

den, zeigen, dass Ibandronat in der Verabreichung als 15-Minuten-Infusion eine gleich gute Verträglichkeit und ein vergleichbar günstiges renales Profil aufweist wie bei der Verabreichung der gleichen Dosis über eine Stunde. Die Daten verschiedener Phase-III-Studien bestätigten das günstige Sicherheitsprofil von intravenösem Ibandronat in der Standarddosierung von 6 mg alle drei bis vier Wochen, wonach die Gesamtinzidenz renaler Nebenwirkungen auf Plazeboniveau lag.

Red. ◀

Fundierte, tabulos und kompetent geht Frau heute mit ihrer Sexualität um

Die „Smart Sex“ Umfrage macht deutlich: Sexuell kompetente Frauen verhüten sicher und unkompliziert.

Frauen inszenieren ihre Sexualität in der Partnerschaft heute eigenverantwortlich und selbstbewusst. Das lässt sich jedenfalls den Antworten von 70 % der 500 Frauen zwischen 15 und 40 Jahren entnehmen, die sich an einer vom renommierten Kölner Meinungsforschungsinstitut „psychonomics“ durchgeführten Umfrage beteiligt haben. Außerdem zeigte die von der Initiative „female affairs“ gestartete Umfrage, dass Frauen heute auch gerne den aktiv gestalterischen Part innerhalb der Partnerschaft übernehmen. So schaffen 48 % der Befragten aktiv einen Rahmen für Zweisamkeit, in dem der Partner und sie sich Zeit nehmen, sexuelle Lust entstehen zu lassen.

„Moderne Frauen sind sexuell selbstbewusst und wünschen sich fantasievollen, kreativen Sex“, sagte Prof. Dr. Dr. Elisabeth Merkle, niedergelassene Gynäkologin und Mitglied der Expertinnen-Initiative „female affairs“ auf dem Pressegespräch in Hamburg am 5. Juni 2007. Sie wollen ihre Sexualität unbeschwert genießen und möchten sich nicht von der Angst vor einer ungewollten Schwangerschaft beeinträchtigen lassen. Dass zwischen Verhütung und Sexualität ein großer Zusammenhang besteht, bestätigen 86 %

der an der „Smart Sex“ Umfrage beteiligten Frauen. Gemäß der Umfrage möchte die Befragten die Verantwortung für die Verhütung jedoch nicht komplett alleine tragen. 98 % erwarten von ihrem Partner, dass er sich in Sachen Verhütung ebenso verantwortlich fühlt wie sie selbst.

In Deutschland verhüten aktuell etwa 10 Millionen Frauen, sechs Millionen von ihnen mit hormonellen Mitteln. Die meisten Frauen empfinden ihre Verhütungsmethode als unkompliziert. Dennoch, so das Ergebnis der „Smart Sex“ Umfrage, fühlen sich 18 % beim Thema Verhütung gestresst. „In absoluten Zahlen ausgedrückt, sind das immerhin 1,5 Millionen Frauen, die mit ihrer Verhütungsmethode nicht glücklich sind“, hob Merkle hervor. Hinzu kommt, dass die Anzahl der Frauen, die manchmal nicht an die Einnahme denkt, vergleichsweise hoch ist: „Zwei Drittel der Frauen in Deutschland vergessen die Pille; die Hälfte davon sogar einmal im Monat oder öfter“, weiß die Expertin. Das Problem des Vergessens sei jedoch passé, wenn frau auf moderne Verhütungsmethoden vertraue – zum Beispiel auf den Verhütungsring oder das Verhütungsstäbchen.

Mitglieder der Initiative „female affairs“ sind Dr. Ulrike Brandenburg, Sexualwissenschaftlerin, Prof. Dr. Dr. Elisabeth Merkle, Gynäkologin, Prof. Dr. Anita Rieder, Sozialmedizinerin, Dr. Anneliese Schwenkhagen, Gynäkologin, und Dr. Eva Wlodarek, Psychologin. Sie alle beschäftigen sich seit Jahren innerhalb ihrer Fachbereiche mit der Lebenssituation und der Sexualität von Frauen und den Anforderungen, die damit einhergehen.

Fachlich fundierte und auch tabulose Informationen sowie kompetenten Rat rund um die weibliche Sexualität und Verhütung bieten die „female affairs“ Expertinnen auf ihrer Website www.femaleaffairs.de. Hier haben Frauen die Möglichkeit, sich zu informieren und sich bei Fragen direkt an die Expertinnen zu wenden. Unter „verhütung heute“ finden Frauen Informationen zu den unterschiedlichen Methoden und Wirkweisen der Verhütungsmittel. Aktuelle Beiträge zu Lifestyle, Liebe, Sexualität und Beziehung runden das Thema ab. *cs* ◀

Quelle: Pressekonferenz „Female Affairs“ am 5. Juni 2007 in Hamburg. Veranstalter: Organon GmbH, Oberschleißheim.

Neue Behandlungsoption bei menopausalen Beschwerden Desvenlafaxin wirksam bei Hitzewallungen und Nachtschweiß

Auf dem diesjährigen ACOG (55th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists) in San Diego präsentierte Wyeth Pharmaceuticals erstmals Ergebnisse von Phase-III-Studien mit Desvenlafaxin (DVS)* in der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit vasomotorischen Symptomen wie Hitzewallungen und Nachtschweiß. Die Ergebnisse dieser Studien haben gezeigt, dass Frauen unter einer DVS-Behandlung weniger und leichtere Hitzewallungen haben. Zusätzliche Analysen zeigten, dass DVS die Häufigkeit nächtlichen Erwachens reduzierte. Negative Auswirkungen auf die Sexualfunktion gab es nicht.

* Wyeth Pharmaceuticals hat für DVS kürzlich einen Antrag auf Zulassung bei der amerikanischen Behörde FDA (Food and Drug Administration) sowie der europäischen Behörde EMEA/Europäische Arzneimittelagentur eingereicht.

DVS könnte somit die erste wirksame nicht-hormonelle Behandlung von Hitzewallungen und Nachtschweiß im Klimakterium sein. Vor allem Frauen, die aufgrund von Kontraindikationen (z.B. nach einer Brustkrebserkrankung oder bei erhöhtem Thromboserisiko) keine Hormone einnehmen dürfen, könnten von dieser neuen Behandlungsoption profitieren.

Einschätzung von Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die auf dem ACOG präsentierten Studien untersuchen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von DVS in verschiedenen Dosierungen. Die häufigste beobachtete Nebenwirkung, war eine dosisabhängige Übelkeit, die sich schnell, durchschnittlich innerhalb von drei Tagen, legte.

Quelle: Wyeth Pharma GmbH ◀

IMPRESSUM

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

Redaktion:

M. Klafke (mk), S. Brandis (sb),
I. Maison (mai), H. Schorn (her)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. A. Heufelder
Dr. med. J. Kociszewski
Prof. Dr. med. Heinz Kölbl
Prof. Dr. med. H.v. Mathiessen
Prof. Dr. med. A.O. Mueck
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le)
Dr. R. Manz (rm)

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166,
Fax: (0208) 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Anzeigen:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Karin Burghardt
Tel.: (02054) 15529,
Fax: (02054) 15528
E-Mail: anzeigen@pro-anima.de

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom
01. Januar 2007

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Auflage: 14 000

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,-- inkl. Porto und Versand, Einzelheft: Euro 12,--

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren. Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1863-7019

Anzeige