

In dieser Ausgabe:

Thema

Dreifach negativer Brustkrebs: Tieferes Verständnis der Tumorbiologie als Wegbereiter neuer Therapieoptionen?

Fachliteratur

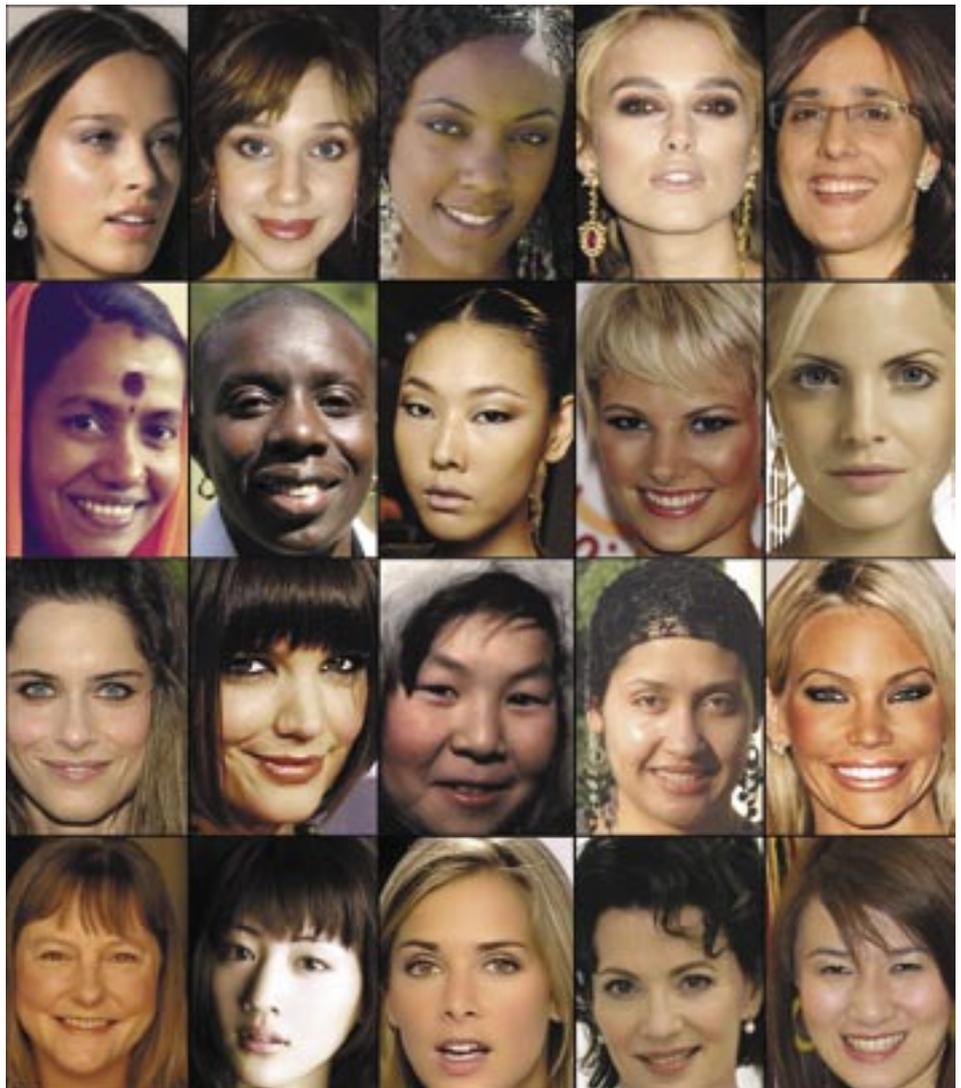
Erhöht sich durch eine postmenopausale Hormonersatztherapie bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation das Brustkrebsrisiko?

Haben Veränderungen des Estradiolspiegels im menopausalen Übergang Auswirkungen auf die Funktion des unteren Harntraktes?

Klinische Erfahrungen mit Drospirenon

Studie

„Berliner Neoblase“ – kontinenz-erhaltender orthotoper Blasenersatz nach radikaler Zystektomie bei Frauen



Dreifach negativer Brustkrebs ist eine besonders aggressive Form einer von Frauen ohnehin sehr gefürchteten Krankheit. Allgemein sind die Heilungschancen bei Brustkrebs trotz der in den letzten Jahrzehnten gesunkenen Brustkrebs-Mortalität längst nicht zufrieden stellend. Die dennoch erzielten Erfolge sind Früherkennungsmaßnahmen, Verbesserungen der lokalen Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium sowie insbesondere Fortschritten in der adjuvanten systemischen Therapie zu verdanken. Letztere werden sich wohl in zunehmendem Maße auch auf die so genannten zielgerichteten Therapien (targeted therapies) verlegen. Solche bereits etablierte, wirksame Therapien, die sich gegen den Estrogenrezeptor oder den Zelloberflächenrezeptor ERBB2 richten, sind bei dreifach rezeptornegativem Brustkrebs allerdings wirkungslos. Ohne spezifische Behandlungsrichtlinien bleiben die Standardtherapien, mit denen bei dreifach negativem Brustkrebs eine hohe Rate an lokalen und systemischen Rezidiven in Kauf genommen werden muss.

Seit einigen Jahren werden Genexpressionsprofile von Brustkrebs erstellt. Anhand von Microarray-Analysen ließen sich fünf molekulare Subtypen identifizieren, von denen die so genannten basalähnlichen Tumoren ähnliche klinische und histopathologische Merkmale aufweisen wie dreifach negative Mammakarzinome. Zugleich wurde aber auch deutlich, dass dreifach negativer Brustkrebs aus molekulargenetischer Sicht eine heterogene Gruppe von Tumoren beinhaltet. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit klinische Assays zu entwickeln, mit denen diese Tumoren subklassifiziert werden können. Denn Microarray-Analysen dürften in voraussehbarer Zukunft kaum zum diagnostischen Repertoire im klinischen Alltag gehören. Dennoch tragen die mit ihnen gewonnenen Erkenntnisse wesentlich dazu bei, das Verständnis der Brustkrebsbiologie zu vertiefen. Daraus erwächst die Hoffnung, zukünftig auch bei dreifach rezeptornegativem Brustkrebs individuell gezielt systemisch behandeln zu können.

jfs ◀

Thema: Mamma-Onkologie

- 132_ **Dreifach negativer Brustkrebs: Tieferes Verständnis der Tumorbiologie als Wegbereiter neuer Therapieoptionen?**

Fachliteratur

- 136_ Erhöht sich durch eine postmenopausale Hormonersatztherapie bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation das Brustkrebsrisiko?
- 137_ Sulfatase-Aktivität im normalen und neoplastischen Endometrium
- 137_ Kaum klinischer Nutzen von Trastuzumab bei rezidiviertem Endometriumkarzinom
- 138_ Klinische Erfahrungen mit Drospirenon
- 139_ Haben Veränderungen des Estradiolspiegels im menopausalen Übergang Auswirkungen auf die Funktion des unteren Harntraktes?
- 140_ Transobturatorische Bänder so gut wie TVT?

Studie Urogynäkologie

- 142_ „Berliner Neoblase“ – kontinenz-erhaltender orthotoper Blasenersatz nach radikaler Zystektomie bei Frauen

Reproduktionsmedizin

- 146_ XXII. Jahrestreffen der Deutschen IVF-Zentren sowie Jubiläums-Jahrestagung der DGRM vom 13. bis 15. November 2008 in Frankfurt/Main

Pharmaforum

- 149_ Aromatasehemmer Letrozol überlegen in allen Krankheitsstadien

- 151_ **Impressum**



132_Thema: Dreifach negativer Brustkrebs



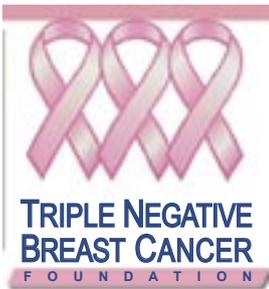
142_ Studie: „Berliner Neoblase“



146_ Berichte: Jahrestreffen der Reproduktionsmediziner in Frankfurt/Main

Dreifach negativer Brustkrebs

Tieferes Verständnis der Tumorbiologie als Wegbereiter neuer Therapieoptionen?



Brustkrebs umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren, die sich anhand von klinischen und histopathologischen Merkmalen, genetischen Alterationen wie auch Genexpressionsprofilen klassifizieren lassen. Histologischer Typ, Tumorgrad, die Expression der Hormonrezeptoren und seit einigen Jahren auch der ERBB2/HER2-Status sind die typischen Kriterien, an denen sich Prognose und Therapiestrategien orientieren. Ein gut definierter Subtypus von Brustkrebs ist dadurch gekennzeichnet, dass keine Expression von Estrogenrezeptoren und Progesteronrezeptoren wie auch keine ERBB2-Genamplifikation nachzuweisen ist. Diese so genannten dreifach rezeptornegativen Tumoren stellen in der Onkologie insbesondere deshalb eine große Herausforderung dar, weil es sich überwiegend um sehr aggressive Tumoren handelt, und sich die Behandlungsmöglichkeiten im Wesentlichen mit der Chemotherapie erschöpfen. Anhand von Genexpressionsprofilen wurde ein Tumortyp definiert, der als basalähnlich bezeichnet wird, und dessen klinische und pathologische Merkmale sich weitgehend mit denen der dreifach rezeptornegativen Tumoren überlappen.

Onkologen richten sich bei der Auswahl systemischer Therapien für Brustkrebspatientinnen im Wesentlichen nach klinischen und histopathologischen Parametern sowie dem Ergebnis der immunhistochemischen Rezeptorbestimmungen: Bei Estrogenrezeptor (ER)-positivem Status kommen hormonelle Therapien (ER-Blockade, Aromatasehemmung) mit oder ohne Chemotherapien zum Einsatz. Sind die Tumoren ERBB2-positiv wird heute routinemäßig zusätzlich eine Blockade von ERBB2 (Trastuzumab, unter Umständen auch Lapatinib) durchgeführt. Lassen sich aber weder ER, Progesteronrezeptoren (PR) noch ERBB2 nachweisen, d.h. bei dreifach rezeptornegativen

Mammakarzinomen bleiben Chemotherapien nach gegenwärtiger Empfehlung die einzige medikamentöse Behandlungsmöglichkeit.

Angaben zur Prävalenz von dreifach rezeptornegativem Brustkrebs variieren von 10 % bis 17 %. Diese Differenzen basieren hauptsächlich auf unterschiedlichen Schwellenwerten, die jeweils für die Eingruppierung als Hormonrezeptor-positiv bzw. -negativ festgelegt wurden. Zudem ist die Klassifizierung des HER2-Status bis zu einem gewissen Grad von der gewählten Testmethode abhängig.

Dreifach rezeptornegative Brusttumoren stellen eine sehr aggressive Krebsform dar. Häufig sind jüngere Frauen unter 50 Jahren betroffen, und

Studien aus den USA zeigen, dass hierunter prämenopausale Afroame-

Dreifach rezeptornegativer Brustkrebs stellt aufgrund seiner Aggressivität, seiner verhältnismäßig ungünstigen Prognose sowie dem Fehlen zielgerichteter Therapien ein klinisches Problem dar.

rikanerinnen deutlich überrepräsentiert sind. In der Mehrheit der Fälle von dreifach rezeptornegativem

Brustkrebs finden sich Tumorzellen mit dem histologischen Grad 3, obgleich bei etwa jeder zehnten betroffenen Frau auch nur der Tumordgrad 1 registriert wird. Brustkrebs bei Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation ist zu meist dreifach rezeptornegativ.

Klassifizierung anhand der Genexpressionsnatur

Mit den Arbeiten von Perou et al. (2000) und Sorlie et al. (2001) wurde ein neues Kapitel in der Taxonomie von Brustkrebs aufgeschlagen [1, 2]. Durch die Identifizierung von molekularen Signaturen anhand der mittels Microarray-Analysen erstellten Genexpressionsprofile, lässt sich Brustkrebs in zumindest fünf Subtypen einteilen. Diese molekularen Phänotypen sind jeweils vor und nach der Therapie gleich und stimmen auch

Immunhistochemisch als dreifach rezeptornegativ eingestufte Mammatumoren, weisen weit überwiegend im Genexpressionsprofil einen basalähnlichen Phänotyp auf.

zwischen Primärtumor und Metastasen überein [3].

Der deutlichste Unterschied im Gesamtprofil der Genexpression wird zwischen ER-positiven und ER-negativen Tumoren beobachtet [1, 2]. Bei ersteren werden anhand der Genexpressionsprofile zwei Subtypen, luminal A und B, unterschieden. In ähnlicher Weise lassen sich ER-negative Tumoren in drei weitere molekulare Subtypen untergliedern: normaler brustähnlicher, ERBB2-positiver und basalähnlicher Typ.

Als basalähnliche Mammakarzinome werden Tumoren bezeichnet, deren neoplastische Zellen durchweg Gene exprimieren, wie das auch in basalen/myoepithelialen Brustzellen

der Fall ist. Hierzu zählen hochmolekulare Zytokeratine (ZK; ZK5/6, 14, 17), Vimentin, p-Cadherin, α B-Krystallin, Fascin sowie die Caveoline 1/2 sowie verschiedene myoepitheliale Marker. Der basalähnliche Phänotyp war im Grunde bereits vor der molekulargenetischen Ära anhand des immunhistochemischen Nachweises von Zytokeratinen in Brusttumoren erkannt worden [4], geriet jedoch wieder weitgehend in Vergessenheit. Zu einem sehr hohen Prozentsatz werden in solchen Tumoren verschiedene mit der Proliferation im Zusammenhang stehende Gene überreichlich exprimiert. In bis zu 85 % der basalähnlichen Karzinome lässt sich entweder p53 immunhistochemisch nachweisen oder es finden sich *p53*-Genmutationen.

Basalähnliche Mammakarzinome weisen in ihren klinischen und Tumorcharakteristika große Übereinstimmung mit dreifach rezeptornegativen Brusttumoren auf. Es handelt sich überwiegend um aggressive Tumoren. Die weitgehende Übereinstimmung hat dazu geführt, dass beide Begriffe vielfach synonym verwendet werden.

Dreifach rezeptornegativer Brustkrebs Synonym für basalähnliche Mammakarzinome?

Kreike et al. (2007) kommen anhand der Ergebnisse von Genexpressionsanalysen an 97 immunhistochemisch dreifach negativen Brusttumoren zu dem Schluss, dreifach negative Tumoren und basalähnliche Tumoren seien identisch. Sie klassifizierten sämtliche ihrer dreifach negativen Tumoren auch als basalähnliche Tumoren. Ferner ließen sich bei hierarchischen Cluster-Analysen fünf Untergruppen von dreifach negativen Mammakarzinomen unterscheiden (**Abb. 1**). Die Autoren identifizierten zwar einige bekannte Gen-Cluster wie den Keratin-Cluster, den Immunglobulin-Cluster, den Interferon-Cluster, den Ionentransporter-Cluster und den Proliferationscluster, doch aus ihnen ließen sich keine schlüssigen biologischen

Mechanismen für die Subklassifizierung der Tumoren ableiten [5].

Die meisten anderen Untersucher unterscheiden zwischen dreifach rezeptornegativen und basalähnlichen Tumoren [Reviews 6 - 8]. Sie machen

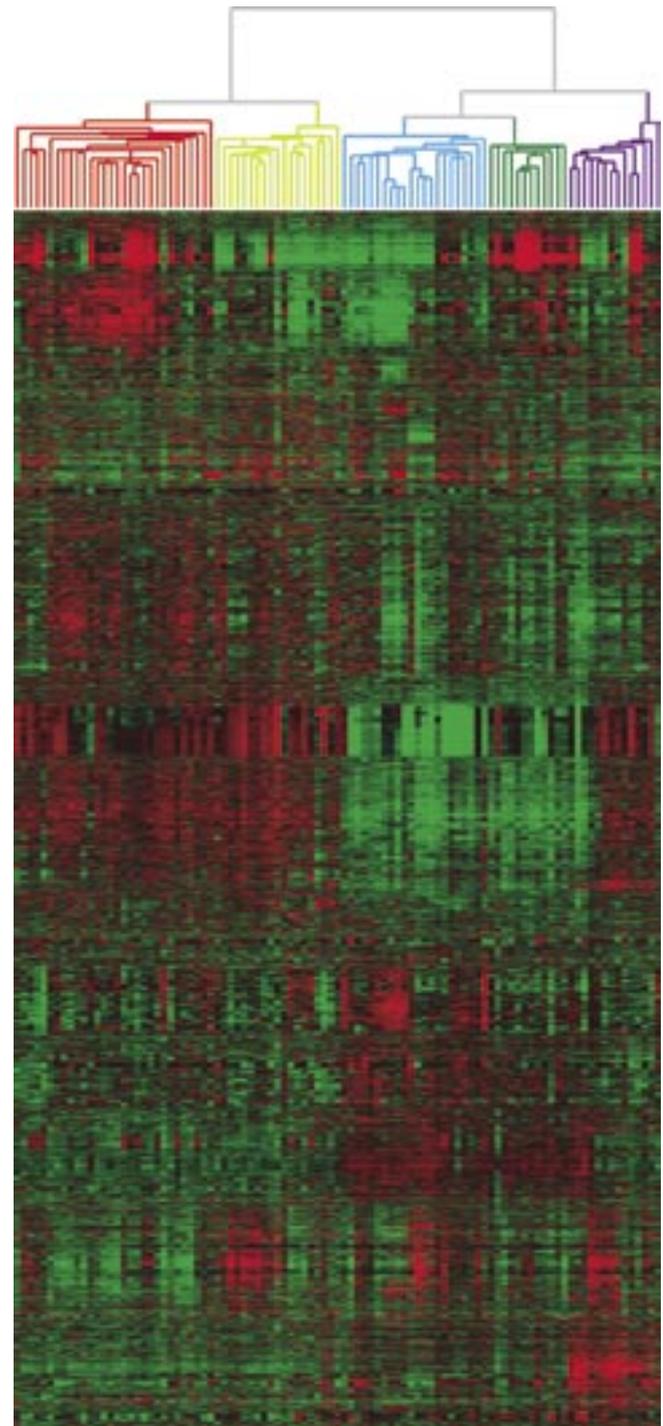


Abb. 1: Gesamtgenexpressionsprofil von dreifach rezeptornegativen Brusttumoren: Hierarchische Cluster-Analyse von 97 dreifach negativen Tumoren und 7 770 Genen. (Kreike B, et al. 2007. Breast Cancer Research 9:R65 doi:10.1186/bcr1771).

deutlich, dass beide Klassifizierungen zwar zahlreiche klinische und pathologische Gemeinsamkeiten aufweisen, sie jedoch aufgrund ihrer unterschiedlichen Definitionen keineswegs identisch sind. Andererseits wurde in praktisch allen einschlägigen Untersuchungen festgestellt, dass der größte Teil basalähnlicher Tumoren zugleich dreifach rezeptornegativ ist und vice versa. Dennoch stimmen beide Kategorien zu einem erheblichen Prozentsatz nicht überein.

Bertucci et al. (2008) analysierten die Genexpressionsprofile von 172 immunhistochemisch als dreifach rezeptornegativ klassifizierten Mammakarzinomen. Als basalähnlich stellten sich 123 Tumoren (71 %) heraus. Die restlichen 49 Fälle verteilten sich auf luminal A (8), luminal B (4), ERBB2-überexprimierend (12), normal brustartig (15) und zu keinem Subtyp passend (10). Demnach bestanden in ca. 30 % der Fälle Diskrepanzen zwischen der immunhistochemischen Einstufung und dem anhand von Microarray-Analysen bestimmten molekularen Phänotyp. Von den basalähnlichen Tumoren hatten 88 % den histologischen Grad III, während das bei den restlichen Tumoren nur bei 51 % der Fall war [9].

Nielsen et al. (2004) berichteten über eine immunhistochemische Charakterisierung von basalähnlichen Brusttumoren. Sie ermittelten dass es sich bei Karzinomen, die ER-, PR- und ERBB2-negativ sowie positiv für Zytokeratin 5/6 und/oder ERBB1 (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) sind, mit Sicherheit um basalähnliche Tumoren handelt. Die Sensitivität dieses Kriteriums belief sich auf 76 % [10].

BRCA1 Pathway bei dreifach negativen und basalähnlichen Brusttumoren außer Funktion?

Frauen mit einer Mutation im *BRCA1*-Gen haben ein zumindest 80 %iges Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken. Ihnen fehlt ein wichtiger Schutz genetischen Materials. Denn wie Bennett et al. (2008) ak-

tuell berichten, beinhaltet der *BRCA1* Pathway wichtige Funktionen beim Erkennen von DNA-Schäden. Die Forscher fanden heraus, dass *BRCA1* in Verbindung mit der Transkription fehlerhafte DNA aufspürt und der Zelle signalisiert, Reparaturmechanismen in Gang zu setzen. Ist dieser Mechanismus gestört, kommt es zur Anhäufung fehlerhaft kopierter DNA und letztlich zur Entstehung bestimmter Krebsentitäten [11].

Brustkrebs, der sich bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Genmutation

Spontaner und mit einer *BRCA1*-Mutation verbundener dreifach negativer Brustkrebs sind sich histologisch und auf Transkriptionsebene sehr ähnlich, so dass bei beiden Formen eine Funktionsstörung im *BRCA1* Pathway als ätiologischer Faktor angenommen wird.

– insbesondere den unter 50-Jährigen – entwickelt, ist weit überwiegend dreifach negativ und gleicht im Genexpressionsmuster basalähnlichen Tumoren [12]. Ferner mehren sich die Indizien dafür, dass bei spontanen dreifach negativen und basalähnlichen Mammatumoren zumindest ähnliche Pathomechanismen wie bei *BRCA1*-Mutation-positiven Tumoren beteiligt sind. Auch in sporadisch auftretenden basalähnlichen Tumoren ist der *BRCA1* Pathway trotz des intakten *BRCA1*-Gens nicht funktionstüchtig [13, 14].

Chemotherapien als Hauptsäule der Behandlung bei dreifach rezeptornegativem Brustkrebs

Bis dato gibt es keine spezifische systemische Therapie für dreifach rezeptornegativen Brustkrebs [15]. Demzufolge werden hauptsächlich Standardtherapien auf Anthrazyklin- oder Anthrazyklin/Taxan-Ba-

sis eingesetzt. Allerdings ist die Rate an lokalen und systemischen Rezidiven hoch. Andererseits fanden Carey et al. (2007), dass basalähnliche Tumoren wie auch der ERBB2-Subtyp (ERBB2+/ER-) teils sensitiver gegenüber einer neoadjuvanten Anthrazyklin-basierten Therapie waren als luminal Subtypen. Zugleich war eine höhere Rate an pathologisch kompletten Remissionen zu verzeichnen. In solchen Fällen war auch das Krankheitsergebnis entsprechend günstig. Die Autoren vermuten, dass die allgemein ungünstige Prognose bei basalähnlichen und ERBB2-Tumoren auf die hohe Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in der Gruppe von Patientinnen zurückzuführen ist, in der kein pathologisch komplettes Ansprechen erreicht wird [16].

Petit et al. präsentierten auf dem ASCO 2007 Daten von retrospektiven Analysen der Wirksamkeit Anthrazyklin-basierter neoadjuvanter Therapien bei dreifach rezeptornegativem Brustkrebs gesondert nach *BRCA1*-Status. Ihre Ergebnisse legen nahe, dass mit einer *BRCA1*-Mutation verbundene dreifach negative Brusttumoren deutlich schlechter auf eine Anthrazyklin-Therapie ansprechen als solche ohne *BRCA1*-Mutation [17]. Das deckt sich mit Ergebnissen aus In-vitro-Untersuchungen, die ergeben haben, dass der Verlust der *BRCA1*-Funktion mit Resistenz gegenüber Anthrazyklinen und erhöhter Sensitivität gegenüber Platinverbindungen verbunden ist.

Gluz et al. (2008) zeigten, dass Patientinnen mit dreifach negativem Hochrisiko-Brustkrebs deutlich von der Therapie mit einem Hochdosisregime (zwei Zyklen E₉₀C₆₀₀ alle zwei Wochen gefolgt von zwei Zyklen E₉₀C₃₀₀₀Thiotepa₄₀₀ alle drei Wochen) profitieren können [18]

Zahlreiche Ansätze für neue Therapieformen bei dreifach rezeptornegativen bzw. basalähnlichen Tumoren

Zu den potenziellen therapeutischen Angriffsziele bei dreifach negativem

Brustkrebs gehören Moleküle wie der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR/ERBB1) und die c-Kit-Tyrosinkinase. Diese Oberflächenrezeptoren setzen bei Aktivierung durch proliferative Signale (Zytokine, Wachstumsfaktoren, Hormone) intrazelluläre Signalkaskaden in Gang, die zu veränderter Genexpression führen. Zwei Phosphorylierungskaskaden stehen hierbei im Zentrum der Entwicklung eines malignen Phänotyps: der mitogen activated Protein (MAP)-Kinase- und der Akt-Reaktionsweg (Abb. 2). Zwischen beiden Signalkaskaden bestehen Querverbindungen. Neben dem EGFR und c-Kit können verschiedene andere Komponenten der proliferativen Signalkaskaden überexprimiert oder mutiert sein und stellen potentielle Ziele zukünftiger Therapieansätze dar.

Etwa 60 % aller dreifach rezeptor-negativen Tumoren exprimieren EGFR [10]. Als Wirksubstanzen, die gegen den Rezeptor gerichtet sind, kommen monoklonale Antikörper (Cetuximab) in Frage, die an die extrazelluläre Domäne des von EGFR binden und die Signaltransduktion inhibieren. Ferner können auch kleinmolekulare Inhibitoren (Gefitinib, Erlotinib) mit ATP um die Bindung an der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne konkurrieren und so die Phosphorylierung des Rezeptors hemmen.

O'Shaughnessy et al. präsentierten auf dem San Antonio Cancer Symposium 2007 Ergebnisse einer Phase-II-Studie zu wöchentlich Irinotecan/Carboplatin mit oder ohne Cetuximab. Die Ansprechraten betragen 49 % bzw. 30 %. Allerdings war die Therapie mit Cetuximab mit erhöhter Toxizität verbunden [19].

Das Rezeptorprotein c-Kit-Tyrosinkinase wird in ca. 30 % der basalähnlichen Mammakarzinome exprimiert [10]. Inwieweit c-Kit-Tyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib oder Desatinib in solchen Fällen wachstumshemmend wirken ist indes noch nicht abschließend geklärt.

Bei *BRCA1*-Mutation- oder *BRCA2*-Mutation-assoziiertem dreifach negativen Brustkrebs gelten PARP-1

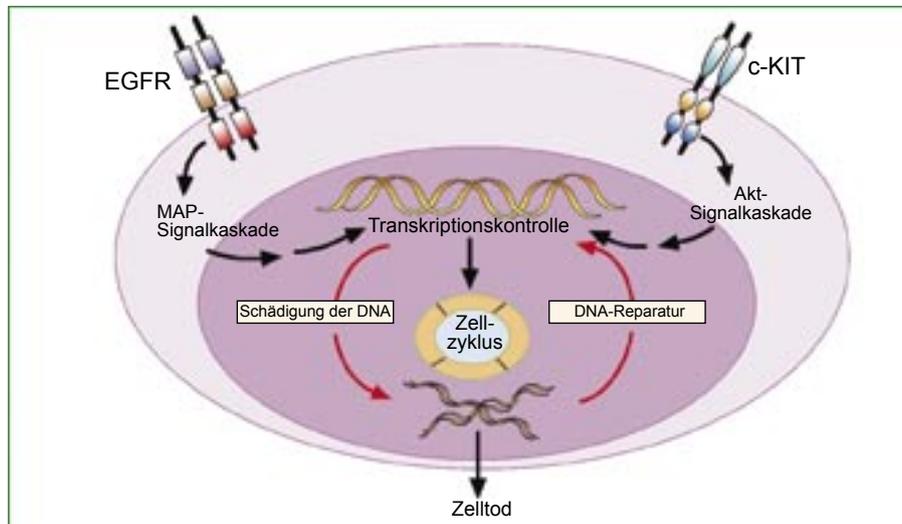


Abb. 2: Mögliche Ansätze zielgerichteter Therapien bei dreifach rezeptor-negativem Brustkrebs: In einem hohen Prozentsatz solcher Tumoren wird der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) oder der Stammzellfaktor-Rezeptor c-KIT überexprimiert. Das macht diese Proteine zu Kandidaten für die Entwicklung zielgerichteter Therapien. Dreifach negative Brusttumoren sind weiterhin durch eine hohe Proliferationsrate wie auch verstärkte Signaltransduktion auf der mitogen activated protein (MAP)-Signalkaskade und der Akt-Signalkaskade gekennzeichnet (nach [15]).

(Poly [ADP-Ribose] Polymerase 1)-Inhibitoren als viel versprechende Agentien, um durch Akkumulation von DNA-Doppelstrangbrüchen, die unter normalen Umständen repariert würden, das Apoptoseprogramm auszulösen. *jfs* ◀

Literatur

- [1] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. 2000. Molecular portrait of human breast tumors. *Nature* 406:747-752.
- [2] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:10869-10874.
- [3] Weigelt B, Hu Z, He X, et al. 2005. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res* 65:9155-9158.
- [4] Wetzels RH, Holland R, van Haelst UJ, et al. 1989. Detection of basement membrane components and basal cell keratin 14 in noninvasive and invasive carcinomas of the breast. *Am J Pathol* 134:571-579.
- [5] Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, et al. 2007. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 9:R65 doi:10.1186/bcr1771
- [6] Kang SP, Martel M, Harris LN, 2008. Triple negative breast cancer: current understanding of biology and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20:40-46.
- [7] Irvin WJ Jr, Carey LA, 2008. What is triple-negative breast cancer. doi:10.1016/j.ejca.2008.09.034
- [8] Reis-Filho JS, Tutt ANJ, 2008. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 52:108-118.
- [9] Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al.

2008. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 123:236-240.

[10] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. 2004. Immunohistochemical and clinical characterization of basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 10:367-474.

[11] Bennett CB, Westmoreland TJ, Verrier CS, et al. 2008. Yeast screens identify the RNA polymerase II CTD and SPT5 as relevant targets of BRCA1 interaction. *PLoS ONE* 3:e1449.

[12] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. 2003. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:8418-8423.

[13] Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. 2007. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 26:2126-2132.

[14] Turner NC, Reis-Filho JS, 2006. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 25:5846-5853.

[15] Cleator S, Heller W, Coombes RC, 2007. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 8:235-244.

[16] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. 2007. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 13:2329-2334.

[17] Petit R, Wilt M, Rodier J, et al. 2007. Are BRCA1 mutations a predictive factor for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response in triple-negative breast cancers? *J Clin Oncol* 25(suppl):580.

[18] Gluz O, Nitz UA, Harbeck N, et al. on behalf of the West German Study Group. 2008. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: results of WSG AM-01 trial *Ann Oncol* 19:861-870.

[19] O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja S, et al. 2007. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. (#308). *Breast Cancer Res Treat* 106(suppl 1):32.

Erhöht sich durch eine postmenopausale Hormonersatztherapie bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation das Brustkrebsrisiko?

Das Brustkrebsrisiko von Frauen mit einer Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2* beträgt auf das gesamte Leben hochgerechnet 60 % bis 80 %. Durch die prophylaktische Salpingo-Oophorektomie vor der Menopause lässt sich dieses Risiko erheblich reduzieren. Doch die betroffenen Frauen stecken vielfach in einem Dilemma. Denn wenn die angestrebte Risikoreduktion – wie vielfach angenommen – auf den Entzug der ovariellen Hormone zurückzuführen ist, sollten sie Beschwerden, die durch die chirurgisch herbeigeführte Menopause bedingt sind, nicht mit einer Hormonersatztherapie (HRT) behandeln. Inwieweit sich das Brustkrebsrisiko für Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation in der Keimlinie durch eine HRT nach natürlicher oder chirurgisch herbeigeführter Menopause verändert, wurde untersucht (Eisen A, et al. 2008):

An der Fallkontrollstudie beteiligten sich an 55 teilnehmenden Zentren in neun Länder insgesamt 472 postmenopausale Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation (236 „matched pairs“).

Senkung des Brustkrebsrisikos bei postmenopausalen *BRCA1*-positiven Frauen durch HRT?

Die Brustkrebspatientinnen und die Kontrollprobandinnen waren bezüglich Geburtsjahr (im Mittel 1943), Meno-

pausenalter (im Mittel ca. 47 Jahre), Alter bei der Befragung, Anwendung oraler Kontrazeptiva, Raucherstatus und Parität weitgehend identisch. Jeweils 174 Frauen im Fall- und Kontrollarm hatten eine natürliche Menopause hinter sich.

Unter den Kontrollprobandinnen waren anteilmäßig mehr Frauen, die jemals eine HRT angewandt haben als in der Fallgruppe (29 % vs. 20 %). Die Dauer der HRT war bei den Brustkrebspatientinnen mit durchschnittlich 4,0 Jahren ähnlich lang wie bei den Kontrollen (3,7 Jahre).

Eine multivariate Analyse mit Korrekturen für Parität, Anwendung oraler Kontrazeptiva und Herkunftsland ergab für Frauen, die niemals eine HRT bekommen haben gegenüber den Frauen, die eine HRT angewandt hatten ein signifikant niedrigeres Brustkrebsrisiko (Odds Ratio (OR) = 0,58; 95%CI = 0,35-0,96; p=0,03). Die OR für die Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation waren nach chirurgischer und natürlicher Menopause getrennt aufgrund kleinerer Gruppengrößen nicht mehr statistisch signifikant (Tabelle).

Das Brustkrebsrisiko war vom Alter bei der Diagnosestellung und dem Menopausenalter unabhängig. Auch die Dauer der HRT-Therapie und die Unterscheidung zwischen gegenwärti-

ger und ehemaliger HRT-Anwendung hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die OR. Ferner war der Zusammenhang zwischen HRT und Brustkrebsrisiko für alleinige Estrogentherapie und für kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie ähnlich.

Von 103 Brustkrebspatientinnen war der Estrogenrezeptor (ER)-Status des Tumors bekannt. In vier von 33 Fällen (12 %) mit ER-positivem Brustkrebs hatten die Frauen eine HRT bekommen. Dies war immerhin bei 16 der 70 Frauen (23 %) mit ER-negativem Tumor der Fall.

FAZIT: Bei postmenopausalen Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation stand die Hormonersatztherapie nicht im Zusammenhang mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko, sondern schien das Risiko sogar zu senken.

→ Dass sich das Brustkrebsrisiko der Frauen in der allgemeinen Bevölkerung durch eine HRT leicht erhöht, wird heute weitgehend akzeptiert. Dass sich dieses Risiko bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation sogar erniedrigt, ist unerwartet und bedarf der Bestätigung, bevor sich daraus Konsequenzen für die routinemäßige klinische Praxis ergeben könnten.

Sollte die inverse Beziehung zwischen HRT und Brustkrebsrisiko bei Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation nicht auf methodische Unzulänglichkeiten zurückzuführen sein, böten sich verschiedene hypothetische Erklärungen an: Sollte durch eine HRT das Wachstum bestehender ER-positiver Mammakarzinome gefördert, die Entwicklung neuer (ER-positiver wie auch ER-negativer) Tumoren aber verhindert werden, resultierte unter Umständen ein Schutz vor zumeist ER-negativem Brustkrebs bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation. Ferner könnte Estrogen in Zellen, die noch eine normale *BRCA1*-Allele behalten haben, die vermehrte Bildung von protektivem *BRCA1* stimulieren. jfs ◀

Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. and the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. 2008. Hormone therapy and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. J Natl Cancer Inst 100:1361-1367.

Tabelle: Brustkrebsrisiko von postmenopausalen Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation mit und ohne HRT

Art der Menopause (Fälle/Kontrollen)	OR (95% CI)	
	Unkorrigiert	Multivariat
Chirurgisch 62 Paare		
Keine HRT (28/39)	1,0 (Referenz)	1,0 (Referenz)
HRT (34/23)	0,43 (0,18-0,96) [#]	0,48 (0,19-1,21)
Natürlich 174 Paare		
Keine HRT (140/150)	1,0 (Referenz)	1,0 (Referenz)
HRT (34/24)	0,67 (0,36-1,17)	0,68 (0,37-1,27)
Gesamt 236 Paare		
Keine HRT (168/189)	1,0 (Referenz)	1,0 (Referenz)
HRT (68/47)	0,57 (0,39-0,91) [‡]	0,58 (0,35-0,96) [*]

Die multivariaten OR wurden für Parität, Anwendung oraler Kontrazeptiva (jemals, nie) und Land des Wohnsitzes korrigiert.

[#] p=0,04; [‡] p=0,02; ^{*} p=0,03 (nach Eisen A, et al. 2008).

Sulfatase-Aktivität im normalen und neoplastischen Endometrium

Dehydroepiandrosteron (DHEA) wird durch Sulfatase aus DHEA-Sulfat freigesetzt und stellt ein Reservoir für die Bildung von Androgenen und Estrogenen dar. Bei fehlregulierter Sulfatase-Aktivität könnte eine vermehrte Bildung von Sexualsteroiden in hormonabhängigen Geweben zur Krebsentstehung beitragen. Diesbezüglich wurden die Konzentrationen an DHEA und DHEA-Sulfat im normalen Endometrium mit denen in Endometriumtumoren verglichen (Abulafia O, et al. 2009):

Die analysierten Proben stammten von Patientinnen mit nicht malignem Endometrium (n=6), Stadium-I-endometrioidem Karzinom (EC; n=15), malignem Müller-Mischtumor (MMMT; n=6) oder uterinem papillär-serösen Adenokarzinom (UPSC; n=7). Mittels Gaschromatographie und einem Massenspektrometer als Detektor wurden DHEA und DHEA-S synchron bestimmt.

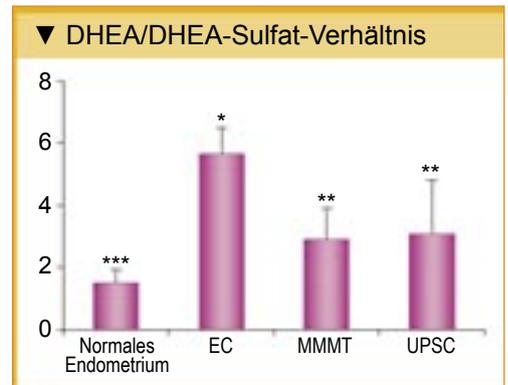
Deutlich erhöhte Sulfatase-Aktivität in Stadium-I-endometrioiden Tumoren

Das DHEA/DHEA-Sulfat-Verhältnis betrug im normalen Endometrium $1,45 \pm 1,10$, im

EC $5,63 \pm 3,27$, im MMMT $2,88 \pm 0,99$ und im UPSC $3,04 \pm 1,76$ (Abb.). Erhöhte Sulfatase-Aktivität ist demnach insbesondere in EC anzunehmen.

FAZIT: Die Sulfatase-Aktivität in Stadium-I-endometrioiden Karzinomen war signifikant höher als im normalen Endometrium wie auch in Stadium-I-MMMT- und -UPSC-Tumoren.

→ Bereits seit längerem wurde eine Rolle des Estrogenmetabolismus bei der Entstehung von EC in Betracht gezogen. Durch die Analyse von DHEA-Sulfat als Substrat für Sulfatase konnte in dieser Studie zugleich gezeigt werden, dass in solchen



Sulfatase-Aktivität im normalen Endometrium und in Stadium-I-Endometriumtumoren: Im Vergleich zu normalem Endometrium ist die Sulfatase-Aktivität in Stadium-I-endometrioiden Karzinomen (EC)* hochsignifikant höher (**p<0,001) und gegenüber malignen Müller-Mischtumoren (MMMT) und uterinen papillär-serösen Adenokarzinomen (UPSC) signifikant höher (**p<0,05) nach Abulafia et al. 2009).

Tumoren wahrscheinlich auch adrenale Androgene verstärkt via Aromatisierung zur Estrogensynthese herangezogen werden. *jfs* ◀

Abulafia O, Lee Y-C, Wagreich A, et al. 2009. Sulfatase activity in normal and neoplastic endometrium. *Gynecol Obstet Invest* 67:57-60. DOI:10.1159/000161571

Fallberichte

Kaum klinischer Nutzen von Trastuzumab bei rezidiertem Endometriumkarzinom

Während endometrioides Endometriumkarzinome (Typ-I-Endometriumkarzinome) meist gut bis mäßig differenziert sind und eine günstige Prognose haben, bergen Typ-II-Tumoren (hoher Tumorgrad) ein hohes Rezidiv- und Metastasierungsrisiko. Es wurde davon ausgegangen, dass HER2 (ErbB2) als Angriffspunkt für zielgerichtete Therapien bei rezidivierenden Endometriumkarzinomen in Frage kommt (Vandenput I, et al. 2009):

In zwei Fällen von Typ-II-Endometriumkarzinomen wurde die Expression von HER2 (ErbB2) mittels Immunhistochemie und die HER2-Genamplifikation mittels Fluoreszenz-in-vitro-Hybridisierung (FISH) bestimmt.

Fall 1

Bei einer 71-jährigen Frau wurde ein FIGO Stadium IV (inguinale Lymphknoten) seröser Endometriumkrebs diagnostiziert. Sowohl im Primärtumor als auch im Rezidiv wurde HER2 überexprimiert. Die

Patientin erhielt Trastuzumab als Einzelsubstanz (3x wöchentlich, 8 mg/kg „Loading Dose“, 6 mg/kg Erhaltungsdosis). Aufgrund eines Rezidivs nach vier Zyklen wurde eine wöchentliche Therapie mit Paclitaxel/Trastuzumab begonnen. Doch der Tumor befand sich nach elf Wochen noch immer in der Progression.

Fall 2

Die mikroskopische Untersuchung des Endometriums nach vaginaler Hysterektomie und beidseitiger Salpingo-Oo-

phorektomie bei einer 71-jährigen Endometriumkrebs-Patientin ergab einen Typ-II-Endometriumkrebs (endometrioid Grad III). Im Primärtumor wurde eine HER2-Genamplifikation nachgewiesen. Hingegen erwies sich eine Biopsieprobe aus einer drei Jahre später aufgetretenen Metastase in der Lunge als HER2-negativ. Beim Rezidiv wurde daher eine Standardchemotherapie an Stelle von Trastuzumab eingeleitet.

FAZIT: Aufgrund fehlenden Ansprechens und Veränderungen in der Tumorbiologie war der HER2-blockierende monoklonale Antikörper Trastuzumab in zwei Fällen von Typ-II-Endometriumkrebs von geringem klinischen Nutzen. *jfs* ◀

Vandenput I, Vanden Bempt I, Leunen, et al. 2009. Limited clinical benefit from trastuzumab in recurrent endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 67:46-48. DOI:10.1159/000161568

Klinische Erfahrungen mit Drospirenon

Seit einigen Jahren steht mit Drospirenon (DRSP) ein nicht steroidales, sich vom 17 α -Spironolacton ableitendes Gestagen zur Verfügung. Die Eigenschaften der neuen Substanz sind denen des natürlichen Progesterons weitgehend ähnlich. In ihr sind potente gestagene, antimineralokortikoide und antiandrogene Wirkungen vereint. Anhand einer umfassenden Literaturübersicht werden die klinischen Erfahrungen mit DRSP bei der oralen Kontrazeption (OC) und der postmenopausalen Hormonersatztherapie (HRT) aktuell beleuchtet (Pérez-López FR, et al. 2008):

Drospirenon verfügt aufgrund seiner antiandrogenen und antimineralokortikoiden Wirkkomponenten über spezielle Eigenschaften, die es als Gestagen sowohl in kombinierten OC- als auch HRT-Präparaten prädestinieren.

In einer Reihe von klinischen und Beobachtungsstudien wurde die Sicherheit von DRSP überprüft. Hinsichtlich des Risikos für venöse oder arterielle thromboembolische Komplikationen und bei verschiedenen kardiovaskulären Parametern ergaben sich im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen Präparaten keine signifikanten Unterschiede.

Die antimineralokortikoide Wirkung von 3 mg DRSP entspricht der von 25 mg Spironolacton, so dass sich der Serumkaliumspiegel unter bestimmten Bedingungen erhöhen kann. Deshalb sollten Patientinnen mit Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder Nebennierenversagen nicht mit DRSP behandelt werden.

DRSP-haltige OC bei prämenstruellen Beschwerden und Akne wirksam

Die niedrig dosierte Kombination mit 3 mg DRSP und 20 μ g Ethinylestradiol (AIDA[®]) wird 21 Tage lang kontinuierlich eingenommen, gefolgt von einem siebentägigen hormonfreien Intervall. Mit dem Präparat wurde in einer Langzeitstudie über 26 Zyklen ein überaus günstiges Blutungsprofil registriert.

Seit Kurzem ist die Kombination mit 3 mg DRSP und 20 μ g Ethinylestradiol mit dem neuen 24vier Verhütungsrhythmus (YAZ[®]) auf dem Markt. Anwenderinnen beginnen die Einnahme mit 24 hormonhaltigen Tabletten und beenden den 28-tägigen Zyklus mit vier hormonfreien Tabletten.

Kombinierte OC mit entweder 30 μ g oder 20 μ g Ethinylestradiol und 3 mg DRSP haben sich nicht nur als effektive Verhütungsmittel erwiesen, sondern sie zeichnen sich auch durch hohe Wirksamkeit beim prämenstruellen Syndrom und bei seiner schwesteren Form, der prämenstruellen dysphorischen Störung PMDD, aus.

Lopez et al. (2008) unternahmen diesbezüglich eine der stringenten Cochrane-Analysen und bestätigten anhand von fünf ihren strengen Kriterien entsprechenden, Placebo-kontrollierten Prüfungen mit insgesamt 1 600 Teilnehmerinnen, dass sich mit DRSP plus 20 μ g Ethinylestradiol prämenstruelle Beschwerden auch bei PMDD lindern lassen.

Die antiandrogene Wirkkomponente von DRSP kommt insbesondere Frauen mit Akne, öligere Haut und Hirsutismus bei einem Kontrazeptionswunsch zugute (Rich, 2008). Zur Effektivität von 3 mg DRSP/20 μ g Ethinylestradiol als 24/4-Regime bei mäßiger Acne vulgaris liegen auch bereits positive Ergebnisse vor (Lucky, et al. 2008).

Bei hirsuten Frauen wurde unter der Kontrazeption mit einer DRSP-haltigen Pille eine deutliche Verbesserung im Ferriman-Gallway Score registriert. Ferner besserte sich die biochemische Manifestation von Hyperandrogenismus (Gregoriou et al. 2008).

Milder antihypertensiver Effekt von DRSP bei kombinierter HRT

Die Kombination von 2 mg DRSP und 1 mg Estradiol (Angeliq[®]) hat sich in der Behandlung menopausaler Beschwerden als effektiv und gut verträglich erwiesen. Als kontinuierlich kombiniertes Präparat wird sie von den Frauen in Europa gut getragen und akzeptiert.

Menopausale Frauen sind oft „prähypertensiv“, wie es nach der neuen Klassifikation bei grenzwerdig hohem Blutdruck (systolisch 120 bis 139 mmHg, diastolisch 80 bis 89 mmHg) heißt. Solche Patientinnen können zugleich mit der Behandlung vasomotorischer klimakterischer Beschwerden mit einer DRSP-haltigen Kombination von der leicht antihypertensiven Wirkung des Gestagens profitieren. Selbst bei Hypertonie-Stadium I (systolisch 140 bis 159 mmHg, diastolisch 90 bis 99 mmHg) ließ sich bei Frauen ein signifikanter blutdrucksenkender Effekt nachweisen.

Obwohl sich bei der endgültigen Auswertung der Women's Health Initiative (WHI) Study letztlich kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Frauen unter 70 Jahren herausgestellt hat, steht dieser Punkt seither unter kritischer Beobachtung. Anhaltspunkte für positive kardiovaskuläre Effekte von Drospirenon gewannen Seeger et al. (2008) aus den Ergebnissen von In-vitro-Untersuchungen mit endothelialen Zellen aus der Aorta von Frauen. Wie auch Spironolacton und Progesteron war DRSP in der Lage, eine Aldosteron-induzierte Erhöhung des monocyte attracting protein-1 (MCP-1) zu hemmen sowie die Aldosteron-induzierte Stimulation des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors-1 (PAI-1) zu reduzieren. Ähnliches traf auch für E-Selectin zu. Keiner der Effekte war hingegen mit Medroxyprogesteronacetat signifikant nachweisbar. *jfs* ◀

Gregoriou O, Papadias K, Konidaris S, et al. 2008. Treatment of hirsutism with combined pill containing drospirenone. *Gynecol Endocrinol* 24:220-223.

Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM, 2008. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* CD006586.

Lucky AW, Koltun W, Thiboutot D, et al. 2008. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/20-microg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis* 82:143-150.

Pérez-López FR, 2008. Clinical experience with drospirenone: from reproductive to postmenopausal years. *Maturitas* 60:78-91.

Rich P, 2008. Hormonal contraceptives for acne management. *Cutis* 81(1 Suppl):13-18.

Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO, 2008. Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. *Climacteric* 31: [Epub ahead of print].

Haben Veränderungen des Estradiolspiegels im menopausalen Übergang Auswirkungen auf die Funktion des unteren Harntraktes?

Die Prävalenz von Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) wie Harninkontinenz, Speicherungs- und Entleerungsstörungen nimmt mit fortschreitendem Alter insbesondere beim Übergang in die Menopause zu. Da aber nicht geklärt ist, ob die Zunahme von LUTS auf hormonelle Veränderungen oder fortgeschrittenes Alter zurückzuführen sind, wurde aktuell untersucht, welche Einflüsse der Estradiolspiegel bzw. ein rascher oder allmählicher Abfall der Estradiolspiegel während des menopausalen Übergangs auf LUTS haben (Gopal M, et al. 2008):

Im Rahmen der prospektiven Penn Ovarian Aging Study füllten 300 Frauen am Ende des zehnjährigen Studienzeitraums den validierten Bristol Female Lower Urinary Tract Score Form (BFLUTS-SF)-Fragebogen zur Erfassung von LUTS aus. Bei jeweils insgesamt elf Untersuchungsblöcken wurden jedes Mal von jeder Teilnehmerin zwei Blutproben (1. bis 6. Zyklustag) im Abstand von einem Monat bei -80°C eingelagert.

Weniger Inkontinenz-Symptome bei steilem Abfall des Estradiolspiegels während des menopausalen Übergangs

Von den 300 ausgewerteten Teilnehmerinnen befanden sich 15 in der Prämenopause, 106 in einem frühen Stadium sowie 62 in einem späten Stadium des menopausalen Übergangs, und 117 Frauen hatten die Menopause bereits erreicht. Im Studienkollektiv hatten 46 % der Frauen eine Belastungsinkontinenz.

Es bestand keine Korrelation des Estradiolspiegels bei der elften Untersuchung mit Inkontinenz-, Speicherungs- oder Entleerungssymptomen. Inkontinenz- und Speichersymptome traten signifikant häufiger bei adipösen Frauen auf.

Unerwarteterweise hatten Frauen mit einem steilen Abfall des Estradiolspiegels im Verlauf des menopausalen Übergangs deutlich weniger Kontinenzprobleme als Frauen mit

allmählichem Abfall, keiner Veränderung oder gar Zunahme des Estradiolspiegels.

Der Regressionskoeffizient, der bei jeder Patientin den Verlauf der Veränderung des Estradiolspiegels beschreibt, wurde nach Quartilen (je 75 Patientinnen) in vier Kategorien eingeordnet: Steiler Abfall des Estradiolspiegels, allmählicher Abfall des Estradiolspiegels, keine Veränderung und Anstieg des Estradiolspiegels. Von den Frauen in der Quartile „steiler Abfall“ hatten 76 % die Menopause bereits erreicht. Die Teilnehmerinnen, bei denen sich der Estradiolspiegel nicht veränderte oder minimal anstieg, befanden sich zu 46 % im frühen und zu 22 % im späten menopausalen Übergang sowie zu 11 % in der Prämenopause.

In einem multivariaten Modell wiesen Frauen in der Quartile „steiler Estradiolabfall“ des Testosteronspiegels bis zur elften Untersuchung signifikant geringere Inkontinenz Scores auf als Frauen ohne veränderten Estradiolspiegel (**Tabelle**). Die Verbesserung der Inkontinenzprobleme betraf insbesondere Fälle von Belastungsinkontinenz, wohingegen bei der Dranginkontinenz kein Zusammenhang mit Veränderungen des Estradiolspiegels beobachtet wurden.

Inkontinenz-Symptome nahmen insbesondere bei Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren signifikant zu. Nach Korrektur für die Effekte des menopausalen Übergangs

Tabelle: Lineare Regression der Symptome des unteren Harntraktes und Estradiol-Quartile

BFLUTS-SF Domain	Inkontinenz Score
Estradiol-Quartile	
Steiler Abfall	-0,93 (-1,8 bis -0,02)*
Allmählicher Abfall	-0,28 (-1,1 bis 0,58)
Keine Veränderung	Referenz
Zunahme	-0,44 (0,06 bis 0,36)

BFLUTS-SF = Bristol Female Lower Urinary Tract Score Form, Estradiol-Quartile: Der Regressionskoeffizient, der bei jeder Patientin den Verlauf der Veränderung des Estradiolspiegels beschreibt, wurde nach Quartilen (je 75 Patientinnen) in vier Kategorien eingeordnet.
* $p \leq 0,05$
(nach Gopal M, et al. 2009)

erwies sich das Alter als unabhängiger Risikofaktor für Inkontinenz-Symptome. Ferner war Ängstlichkeit ein Faktor, der signifikant mit Inkontinenz wie auch Speicherungs- und Entleerungsstörungen im Zusammenhang stand ($p=0,002$).

FAZIT: Frauen mit einem steilen Abfall des Estradiolspiegels im menopausalen Übergang hatten die wenigsten Kontinenzprobleme.

→ Dieser etwas unerwartete Zusammenhang zwischen der Veränderung des Estradiolspiegels im menopausalen Übergang und der Entwicklung von LUTS wird indirekt durch Ergebnisse der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) gestützt. In ihr wurde bei inkontinenten Frauen mittleren Alters keine mit dem menopausalen Übergang im Zusammenhang stehende Verschlechterung der Inkontinenz-Symptome festgestellt. Denn in einem Sechsjahreszeitraum berichteten 14,7 % der Frauen eine Verschlechterung und 32,4 % eine Verbesserung ihres Kontinenzstatus. Die Zunahme des Körpergewichts war hingegen ein Faktor, der zur Verschlechterung von Inkontinenz beitrug (Waetjen LE, et al. 2008). rm ◀

Gopal M, Sammel MD, Arya LA, et al. 2008. Association of change in estradiol to lower urinary tract symptoms during the menopausal transition. *Obstet Gynecol* 112:1045-1952.

Waetjen LE, Feng W-Y, Ye J, et al. for the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). 2008. Factors associated with worsening and improving urinary incontinence across the menopausal transition. *Obstet Gynecol* 111:667-677.

Belastungsinkontinenz: Transobturatorische Bänder so gut wie TVT?

Amerikanische Gynäkologen untersuchten, ob die Behandlung belastungsinkontinenter Frauen mit transobturatorischen Bändern ebenso erfolgreich sein kann wie die nach der etablierten TVT (tension free vaginal tape)-Methode. Sie verglichen beide Verfahren in einem kontrollierten Studiendesign zur Nicht-Unterlegenheit der neueren Methode (Barber MD, et al. 2008):

Seit der Einführung der spannungsfreien Vaginalbänder im Jahr 1996 entwickelten sich die TVT zur den am häufigsten verwendeten Schlingen in der operativen Behandlung von Belastungsinkontinenz. Inzwischen wird auch die Methode mit transobturatorischen suburethralen Bändern als Alternative zu etablierten retropubischen Verfahren durchgeführt.

In einer randomisierten kontrollierten Studie erhielten 170 Frauen mit urodynamischer Belastungsinkontinenz, teilweise vergesellschaftet mit einem Prolaps, entweder ein TVT oder ein transobturatorisches Band. Studienendpunkt war die Blasenfunktion ein Jahr nach dem Eingriff. Sie orientierte sich an Inkontinenzsymptomen jedweder Art, dem Ergebnis des Hustentests, einer notwendigen Neubehandlung von Belastungsinkontinenz und etwaiger postoperativer Harnretention.

Weniger Komplikationen durch Blasenperforationen beim Einsetzen transobturatorischer suburethraler Bänder

Von 170 behandelten Frauen konnten 162 Frauen mindestens über ein Jahr beobachtet werden. Bei 65 Frauen (39 %) wurde die geplante Bandvariante eingesetzt, beim Rest wurden neben der Bandplastik weitere Eingriffe vorgenommen. Bei der TVT traten häufiger intraoperative Komplikationen auf, meist aufgrund der Blasenperforationen bei insgesamt 7 % aller TVT-

Eingriffe. Operationsdauer, Klinikaufenthalt und postoperative Schmerzen waren vergleichbar. Ein Jahr nach der Op. wurde bei 46,6 % der TVT-Patientinnen und bei 42,7 % der Frauen mit transobturatorischen Bändern eine abnorme Blasenfunktion beobachtet. Der mittlere Vorteil zugunsten der transobturatorischen Methode betrug 3,9 %. Die Nicht-Inferiorität dieser Methode war auch statistisch signifikant. Das Studiendesign war als Studie zur Nicht-Unterlegenheit angelegt, so dass man aus diesen Daten nicht schlussfolgern darf, die transobturatorische Methode wäre besser.

FAZIT: Die Wirksamkeit transobturatorischer suburethraler Schlingen erwies sich den TVT in der Behandlung von Belastungsinkontinenz ebenbürtig.

→ Die in der aktuellen Studie registrierte geringere Rate an Blasenperforationen deckt sich mit Beobachtungen aus anderen Studien. Um auch das Auftreten seltener Nebenwirkungen besser abschätzen zu können, fehlen größere Studien mit beiden Methoden, in denen auch untersucht werden sollte, ob die beobachteten positiven Effekte dieser Eingriffe von längerer Dauer sind. *mf* ◀

Barber MD, Kleeman S, Karram MM, et al. 2008. Transobturator tape compared with tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 111:611-621.

„Berliner Neoblase“ – kontinenzzerhaltender orthotoper Blasenersatz nach radikaler Zystektomie bei Frauen

Jörg Neymeyer, Waleed Abdul-Wahab Al-Ansari, Sandra Kassin, Thomas Wülfing, Manfred Beer

Die Indikation zur radikalen Zystektomie bei Frauen ...

... stellt sich bei invasiven Blasenkarzinomen, bei in die Harnblase einwachsenden Zervix-, Darm-, Ovarial- oder anderen gynäkologischen Tumoren, in seltenen Fällen bei schwer geschädigter Blase nach einer Wertheim-Operation und bei Kloakenbildung nach Bestrahlung. Ergibt sich die Indikation zur partiellen Eviszeration (Entfernen von Blase und Uterus, siehe **Abb. 1**) des kleinen Beckens, ist – sofern bei Erhalt eines noch intakten Harnröhrenabsetzungsrandes ein R0-Status erreicht werden kann – ein orthotoper Blasenersatz nach Hautmann Mittel der Wahl [1]. Hierdurch soll die Lebensqualität der Patientin verbessert und die Restitution eines von ihr akzeptierten Körpergefühls („body image“) erzielt werden. Das beinhaltet nicht nur den Erhalt der normalen Miktions mit uneingeschränkter Kontinenz, sondern auch die Ermöglichung eines befriedigenden Sexuallebens.

Alternativ zur Neoblase ...

... käme die Anlage eines Ileum-Conduits (Brikker-Blase) oder eines Mainz-Pouch II

in Frage. Ersteres galt bis Ende der 90er Jahre bei der Frau als Goldstandard [2]. Üblicherweise wurden katheterisierbare Pouches und die Ureterosigmoideostomie (Harnableitung in den Enddarm) eingesetzt. Diese Eingriffe waren nicht nur körperlich „verstümmelnd“, sondern wirkten auch psychisch stark alterierend.

Eindringlichster Wunsch betroffener Patientinnen ...

... ist ein akzeptables postoperatives „body image“. Zugleich werden aber auch die Fähigkeit zur natürlichen Miktions, einwandfreie Kontinenz und ein infektfreier oberer Harntrakt erwartet.

Steht einer Patientin die radikale Entfernung der Blase bevor, fürchtet sie nichts mehr als die Verwüstung ihres Körpers. Aber auch die Aussicht, mit einem Urostoma weiterleben zu müssen, ist für sie ein erschreckender Gedanke. Unter Umständen werden dadurch soziale Kontakte erschwert und das Sexualleben erheblich beeinträchtigt. Allein die Vorstellung eines Stomas hat für die Frauen etwas Entsetzliches. Gezwungen zu sein, Harnauffangbeutel zu gebrau-



Dr. med.
Jörg Neymeyer
(Berlin)

chen, die Notwendigkeit zum Katheterismus, sowie die Furcht vor Leckagen und Infektionen belasten die Patientinnen zusätzlich. Auch die hohe Reoperationsrate an den Kontinenzmechanismen der Pouches wird gescheut.

Die Gestaltung einer Ileum-Neoblase ...

... mit Rekonstruktion des unteren Harntraktes beim Mann, die 1985 von Prof. Dr. Hautmann und Mitarbeiter unter Beachtung aller erkannten Belastungen und Risiken entwickelt wurde, war ein großer Fortschritt. Dem wurde in zahlreichen Publikationen Rechnung getragen. Inzwischen ist das Verfahren standardisiert [3, 4].

Seit 1986 wird die Technik der Ileum-Neoblase analog auch bei ausgewählten Frauen angewendet. Um nach Zystektomie den unteren Harntrakt zu ersetzen, wird ein Dünndarmabschnitt ausgeschaltet und an die Harnröhre angenäht. Mit fortschreitenden Erfolgen und verbesserten Operationstechniken war damit bis Ende des 20. Jahrhunderts eine verlässliche Methode für einen orthotopen Harnblasenersatz bei Frauen gegeben.

Inzwischen liegen exaktere Vorstellungen über den weiblichen Kontinenzmechanismus und ein besseres Verständnis über den Fixationsapparat der Harnröhre im weiblichen Becken vor [5]. Unter diagnostisch klar umschriebenen Bedingungen und bei postoperativ auszuschließenden

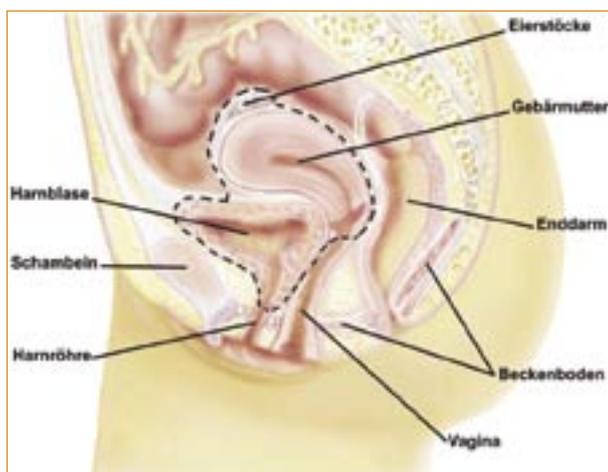


Abb. 1: Topographische Übersicht der aus dem weiblichen kleinen Becken zu entfernenden Organe Blase und Uterus.

onkologischen Risiken wurde die modifizierte Technik der radikalen Zystektomie bei Frauen begründet. Mit dieser Operationsmethode konnten Strukturen erhalten werden und so den Blasenersatz mittels einer Neoblase ermöglichen [6].

Drei Voraussetzungen ...

... müssen erfüllt sein, damit eine funktionserhaltende orthotope Neoblasengestaltung bei Frauen gelingt. Hautmann und Mitarbeiter wiesen schon 1996 ganz nachdrücklich auf diese hin [6–8]:

1. Nach der Zystektomie muss der Sphinkter intakt bleiben, damit die willkürliche Miktion durch die Harnröhre und somit Kontinenz überhaupt erst möglich sind.
2. Bei der Zystektomie müssen Nerven, Gefäße und Aufhängeapparat der Harnröhre intakt bleiben.
3. Onkologische Prinzipien dürfen durch die orthotope Rekonstruktion an der urethrintestinalen Anastomose nicht kompromittiert werden. Ebenso darf die belassene Harnröhre kein Karzinomrisiko darstellen.

Aus urogynäkologischer Sicht ist einerseits die onkologisch stadiengerechte Therapie unabdingbar. Andererseits ist aber auch eine kontinenserhaltende Beckenbodenstabilisierung ohne wesentliche Beeinträchtigung der weiblichen Anatomie sowie die schonende Erhaltung der sexuellen Sphäre der Patientin anzustreben.

Postoperative Hyperkontinenz ...

... war vielfach eine Komplikation der Ileum-Neoblase. Ursache hierfür war meist die Absenkung der Neoblase in das kleine Becken [2, 6]. Offenbar wurde bei der Blasenentfernung auch der Aufhängeapparat im kleinen Becken zumindest partiell zerstört. Bei der Bildung neuer bindegewebiger Strukturen um die Neoblase wurde sie dann infolge der gestörten Statik auf einem tieferen Niveau gelagert. Dadurch konnte die Harnröhre abknicken und – wie sich sonographisch verfolgen lässt – im Sinne eines Quetschhahnes verengt werden. Die Frauen mussten sich dann selbst katheterisieren, was Schwierigkeiten bereitete sowie spezielle Hilfsmittel und strenge Hygiene erforderte.

Mit einem modifizierten Operationsverfahren sollte die Scheidenstumpfabsen-

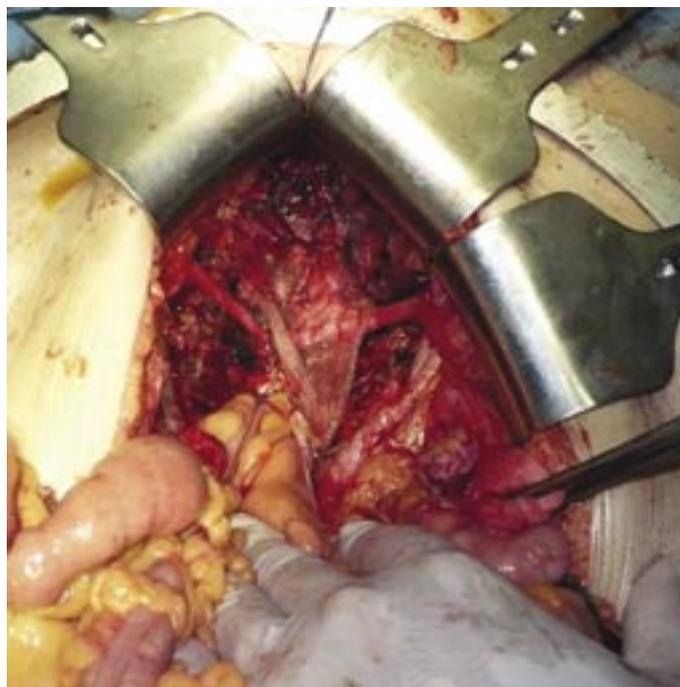


Abb. 2: Operationssitus, Einbringen eines Netzimplantates zwischen Scheidenstumpf und Ligamentum flavum. Eine zusätzliche Stabilisierung erfolgt durch eine Rotundafixation am Scheidenstumpf.

kung mit folgenden Blasenentleerungsstörungen und Beckenbodenfehlfunktionen verhindert werden.

Die „Berliner Neoblase“, ...

... wie wir die Methode nennen, mit der in unserem Berliner Kontinenzentrum bei Frauen nach radikaler Zystektomie eine orthotope Ileum-Neoblase angelegt wird, erfüllt obige Anforderungen voll und ganz. Denn das von uns gewählte methodische Prinzip sieht vor, nach der Blasenentfernung (Orientierung siehe **Abb. 1**) ein spannungsfreies Interponat zwischen Scheidenstumpf und Ligamentum avum einzubringen (**Abb. 2**). Die Ileum-Neoblase wird dann, so wie es Hautmann angibt, gestaltet und ortho-

top auf dem Netzimplantat positioniert. Die Fixierung des stützenden Netzes am Zwischenbogenband des Steißbeins, etwa ein bis zwei Zentimeter am Ligamentum avum unterhalb des Übergangswirbels und dann am Scheidenstumpf sichert die Neoblase vor einem Absinken ins kleine Becken und verhindert das Abknicken der Harnröhre (**Abb. 3**). Beckenbodenrekonstruktion und Anlage der Ileum-Neoblase erfolgen nach dem Ablaufschema der „Berliner Neoblase“ in nur einer Sitzung [9, 10].

Kennzeichnend für den komplexen Operationsmodus ist das schonende Anheben des Blasenbodens mit alloplastischem Material, was ein unzulässiges Abknicken des Blasenhalshals-Blasenboden-Winkels verhin-



Abb. 3: Topographische Übersicht der orthotopen Neoblase und des die Statik des Beckenbodens stabilisierenden Netzimplantates.

Quelle: Jörg Neymeyer, Waleed Abdul-Wahab Al-Ansari, Thomas Wülfing und Manfred Beer, Franziskus-Krankenhaus, Berlin, Abteilung für Urologie und Urogynäkologie.

dert und somit eine Überlaufsymptomatik und Beckenbodenfehlfunktion ausschließt. Für die meisten Patientinnen ist zudem der Erhalt einer intakten Scheide sehr wichtig. Es soll damit ein Stumpfvorfall der verbliebenen Scheide verhindert werden und dadurch die sexuelle Sphäre mittel- bis langfristig bewahrt werden. Postoperative Blasenentleerungsstörungen sowie eventuelle negative gynäkologische Auswirkungen werden minimiert. Sekundäre Folgeeingriffe werden nicht erforderlich [11, 12].

Als Implantatmaterial hat sich ein extraleicht gewichtiges, titanisiertes Netzimplantat für Weichgewebe (TiLOOP® 16 g/m²) bei bisher 86 Ileum-Neblasen-Operationen gut bewährt. Von hohem klinischem Wert ist die Oberflächenveredelung dieser Polypropylen-Netze durch Titanisierung der Faseroberflächen, weil in dem operativen Hochrisikobereich die Fremdkörperreaktion deutlich vermindert und das Entzündungsrisiko minimiert wird. Das konnten wir tierexperimentell für diese Implantatnetze nachweisen [13, 14].

Keine Probleme mehr mit Inkontinenz oder Hyperkontinenz ...

... belasten unsere Patientinnen dank der verbesserten Statik des Beckenbodens. Die guten Kontinenzergebnisse werden durch die annähernde Kugelform der gestützten Ileum-Neoblase physikalisch plausibel. Dennoch gibt es weitere Ansätze für methodische Verbesserungen. Nach Hinweisen von Hautmann (pers. Mitt. 2008), dem unsere Methodik in praxi vorgeführt wurde, könnte die Verbesserung der Anastomose von Neoblase und Harnröhre eventuelle Kontinenzprobleme weiter minimieren. Bei Frauen ähneln die Probleme, welche sich aus der Konfiguration der Anastomose der Neoblase am Blasenhals ergeben, denen bei Männern [15].

Die bisherigen Ergebnisse ...

... zeigen, dass 72 von 86 der operierten Frauen langfristig kontinent waren und keine einzige über eine Hyperkontinenz klagte, die eine Selbstkatheterisierung erfordert hätte. Neun Frauen berichteten über eine Belastungsinkontinenz Grad I (stress urinary incontinence; SUI I) (Harnverlust bei Husten, Pressen,

Niesen, schwerem Heben) und fünf über eine SUI I–II. Darüber hinaus berichteten alle Patientinnen, dass sie sich nach wie vor als Frau fühlten und bei den meisten war der Geschlechtsverkehr nach der Operation körperlich nicht beeinträchtigt und bei allen nach wie vor möglich. Bei den bisher behandelten 86 Patientinnen fand dieses Verfahren insgesamt eine recht hohe Akzeptanz.

Zusammenfassend ...

... kann festgestellt werden, dass das von uns mit der „Berliner Neoblase“ angestrebte Therapieziel, der Patientin bei einer onkologisch stadiengerechten radikalen Zystektomie mittels kontinenzhaltender Beckenbodenrekonstruktion ohne funktionelle Beeinträchtigung der weiblichen Anatomie und der sexuellen Sphäre, die individuelle und soziale Lebensqualität zu erhalten (verbessern), voll erreicht wird [9–12, 16].

Zur Beckenbodenstabilisierung bei bisher 86 Ileum-Neblasen-Operationen bewährte sich das extraleichte titanisierte Netzimplantat für Weichgewebe (TiLOOP® 16 g/m²; Exklusiv-Vertrieb: pfm • produkte für die Medizin AG, Köln) als Implantat in diesem operativen Hochrisikobereich mit Darmtangierung und höherer Keimdichte [13]. Wegen der Oberflächenveredelung dieser Polypropylen-Netze durch Titanisierung werden Fremdkörperreaktionen deutlich vermindert und auch das Entzündungsrisiko minimiert [14].

Mit der „Berliner Neoblase“ wollen wir nach radikaler Zystektomie ein positives medizinisches und soziales Ergebnis erreichen, d.h. nicht nur den Tumor beseitigen sowie die Harn- und Stuhlkontinenz erhalten, sondern auch dem Fortbestehen eines angemessenen Sexuallebens eine Chance eröffnen. ◀

Literatur:

- [1] Frohneberg D, Bachor R, Egghart G, et al. 1989. Ileal neobladder. Principles of function and continence. Eur Urol 16 (4):241-249.
- [2] Hautmann RE. 2003. Urinary diversion: Ileal conduit to neobladder. J Urol 169:834-842.
- [3] Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K. 1987. Die Ileum-Neoblase. Urologe 26:67-72.
- [4] Hautmann RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth U. 1993. The ileal neobladder: 6 years of experience with more than 200 patients. J Urol 150:40-45.
- [5] DeLancey JOL. 1998. Functional anatomy of the female lower urinary tract and pelvic floor. Neurobiol Incont 151:57-75.

[6] Hautmann RE, Petriconi de R, Kleinschmidt K, et al. 1996. Harnblasenneubildung bei der Frau mit der Ileum-Neoblase. Dtsch Arztebl 93:A-2942-2948 [Heft 45].

[7] Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, et al. 1995. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: A pathological review of female cystectomy specimens. J Urol 154:1329-1333.

[8] Stenzl A, Draxl H, Posch B, et al. 1995. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol 153:950-955.

[9] Neymeyer J, Abdul-Wahab W, Apostolidis AA, Beer M. 2006. Preservation of womanhood by combined urological & gynaecological approaches in oncological surgery: performing cystectomy with ileum neobladder and pelvic floor repair in a single session. 2006 IUGA ABSTRACTS 401. Int Urogynecol J 17 (Suppl. 2):S278.

[10] Neymeyer J, Abdul-Wahab W, Niehues S, Beer M. 2008. Preservation of womanhood and continence by combined urological & gynaecological approaches in oncology surgery: performing cystectomy with ileum neobladder & pelvic floor repair in a single session - „BERLINER NEOBLADDER“ The World Congress on Controversies in Urology (CURY) 2008, www.comtecmed.com/cury

[11] Neymeyer J, Abdul-Wahab W, Beer M. 2007. Prevention of hypercontinence and preservation of womanhood in patients undergoing cystectomy and ileum neobladder creation for invasive bladder cancer by preserving the vagina and performing a colposacropexy with titanium coated polypropylene mesh all in a single session: the „Berliner Neobladder“. Int Urogynecol J 18 (Suppl 1):107-244.

[12] Neymeyer J, Abdul-Wahab W, Beer M. 2007. Prevention of hypercontinence and preservation of womanhood in patients undergoing cystectomy and ileum neobladder creation for invasive bladder cancer by preserving the vagina and performing a colposacropexy with titanium coated polypropylene mesh all in a single session: the Berliner Neobladder. Eur Urol 7 (Suppl 3; 32nd annual IUGA meeting, Cancun, Mexico):220-220.

[13] Neymeyer J, Abdul-Wahab W, Beer M, et al. 2007. Tierexperimentelle Prüfung urogynäkologisch relevanter Netzimplantate unter Berücksichtigung titanisierter Netze (TiLOOP®). Der Urologe A, 46: 1573-1588.

[14] Neymeyer J, Spethmann J, Abdul-Wahab W, et al. 2007. Tierexperimentelle Prüfung urogynäkologisch relevanter Netzimplantate unter Berücksichtigung titanisierter Netze (TiLOOP®). Lebendige Wissenschaft – Spitzenforschung in der Urologie, ISSN: 1861-4620, Verlag ALPHA Informationsgesellschaft mbH, S. 134.

[15] Liske PM. 2005. Orthotoper Harnblasenersatz mittels Ileum-Neoblase – Ergebnisvergleich zweier ileo-ureteraler Anastomosen: antirefluxive Anastomose nach Le Duc versus refluxive, spannungsfreie tubuläre Anastomose. Dissertation, Signatur Z: J-H 10.903; W: W-H 8.852, Universität Ulm. Medizinische Fakultät.

[16] Neymeyer J, Abdul-Wahab W, Beer M. 2007. Prevention of hypercontinence and preservation of womanhood in patients undergoing cystectomy and ileum neobladder creation for invasive bladder cancer by preserving the vagina and performing a colposacropexy with titanium coated polypropylene mesh all in a single session: the berliner neobladder. Eur Urol 7 (Suppl 3):220-220.

Kontakt: Dr. med. Jörg Neymeyer, Franziskus-Krankenhaus, Abt. für Urologie und Urogynäkologie, Budapest Strasse 15-19, 10787 Berlin, Tel.: 030 263838-02, Fax: 030 263838-03 E-Mail: joerg.neymeyer@web.de

Registerdaten zur assistierten Reproduktion Deutsche Ergebnisse im internationalen Vergleich

Über 42 000 Kinderwunsch-Paare haben sich im vergangenen Jahr einer In-vitro-Fertilisation/intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (IVF/ICSI)-Behandlung unterzogen. In jedem fünften Behandlungszyklus wurde dabei das gesteckte Ziel – die Geburt eines oder mehrerer Kinder – erreicht. Diese Zahl kann sich im

internationalen Vergleich gut sehen lassen, kommentierte Dr. Klaus Bühler, Vorsitzender des IVF-Registers. Etwa jedes achte Paar kommt bei der Übertragung von aufgetauten Pronukleusstadien aus vorangegangenen Zyklen zum Wunschkind.

Das Alter der Frauen ist seit 1997 um rund zwei Jahre angestiegen. Im Vergleich hat sich die ehemals Gaußsche Verteilungskurve allerdings deutlich verändert, immer mehr Frauen kommen quasi in „Torschlusspanik“, formulierte Bühler (Abb.). Die Ursache sei in erster Linie darin zu suchen, dass die Paare länger sparen müssen, weil die Hälfte der Kosten aus eigener Tasche finanziert werden muss.

Im 10-Jahres-Rückblick zeigte Bühler die Dimension der assistierten Reproduktion für die Bevölkerungsentwicklung auf: Seit 1997 wurden in rund 700 000 Zyklen 116 290 Kinder geboren – entsprechend der Einwohnerzahl von Offenbach, Heilbronn oder Bottrop. „Ohne unsere Ar-

beit gäbe es Offenbach nicht“, formulierte Bühler zugespitzt.



	Deutsches IVF-Register	STATIS
Zwillinge	1 625 (15,4%)	10 538
Drillinge	72 (32,3%)	223
Vierlinge	1 (50,0%)	2
Fünflinge	– –	1
Gesamt	1 698 (15,8 %)	10 764

beit gäbe es Offenbach nicht“, formulierte Bühler zugespitzt.

Die Drillingrate ist in den vergangenen zehn Jahren um mehr als 80 % gesenkt worden. Zwar kamen im Jahr 2006 bei jeder fünften Geburt nach IVF/ICSI-Behandlungen Zwillinge zur Welt. Die Abstimmung mit den Daten des statistischen Bundesamtes macht jedoch deutlich, dass Zwillinge bei der assistierten Reproduktion nur 15 % aller Zwillingsgeburten ausmachen. Bei Drillingen geht rund ein Drittel auf das „Konto“ der assistierten Reproduktion (Tab.). Le ◀

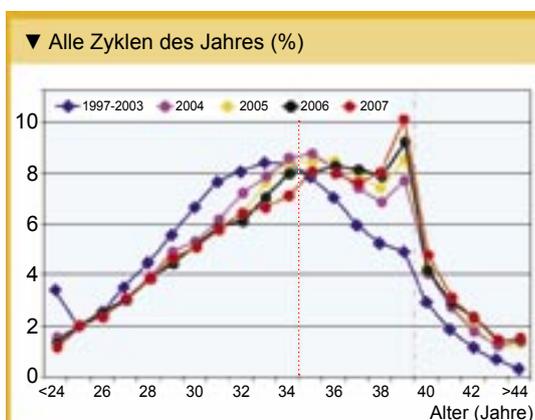


Abb.: Altersklassenverteilung vor und nach Gesundheitsmodernisierungsgesetz (GMG).

GMG lässt Paare professionelle Hilfe erst später suchen

Von 33 auf 34,6 Jahre ist das mittlere Alter der Frauen angestiegen, seit das Gesundheitsmodernisierungsgesetz (GMG) und damit die 50 %ige Eigenbeteiligung an In-vitro-Fertilisation/intrazytoplasmatische Spermieninjektion (IVF/ICSI)-Zyklen in Kraft trat. Das bedeutet nicht nur jährlich rund 10 000 Kinder weniger, sondern auch spürbar verminderte Erfolgsraten.

Beim XXII. Jahrestreffen der deutschen Reproduktionsmediziner machte Prof. Jan-Steffen Krüssel (Düsseldorf) die Folgen der späteren Behandlung anhand einer australischen Studie deut-

PCO-Syndrom Aktueller Konsens zur Therapie bei Kinderwunsch

Der Einsatz von Dexamethason und Metformin bei Kinderwunsch-Patientinnen mit PCO-Syndrom ist nicht mehr gerechtfertigt. Auf diese klare Aussage haben sich Experten bei einer Konsensuskonferenz der

European Society for Reproductive Medicine and Endocrinology (ESHRE) geeinigt.

Als vorrangiges Ziel bleibt die Änderung des Lebensstils bei übergewichtigen Frauen. Zur Ovulationsinduktion sollte in der ersten Stufe Clomifen über sechs Zyklen versucht werden, wodurch eine kumulative Schwangerschaftsrate von 70 % zu erreichen ist. Bei Non-Respondern schließt sich häufig eine low-dose-step-up FSH-Stimulation an. Bei jüngeren Frauen ist das sogenannte ovarian drilling eine Alternative, da hierdurch in der Hälfte der Fälle ovulatorische Zyklen entstehen.

Eine assistierte Reproduktion im klassischen Sinne steht erst ganz am Ende der Maßnahmen, wie PD Dr. Sören von Otte (Kiel) berichtete. Das



Problem hierbei sind die signifikant erhöhten Abbruchraten durch Überstimulation. Zu Komplikationen wie dem ovariellen Hyperstimulationssyndrom liegen keine verlässlichen Daten vor. **Le ◀**

Kinderwunsch-Therapie Nur für wenige liegt das Heil im Ausland

Das Versprechen einer Blastozystenkultur lockt so manches Kinderwunschpaar ins Ausland. Der Nutzen dieser Maßnahme wird jedoch weitgehend überschätzt, so Prof. Jan-Steffen Krüssel (Düsseldorf).

Wenn sich eine Blastozyste kultivieren lässt, ist das keineswegs gleichbedeutend mit einer adäquaten chromosomalen Ausstattung dieser Furchungsstadien. Immerhin entwickeln sich 34 % der aneuploiden Embryonen bis ins Blastozystenstadium.

Für Frauen mit nahezu erschöpftem Follikelpool ist die Blastozystenkultur a priori nicht angezeigt, weil nur wenige Eizellen zur Fertilisation gewonnen werden. Bei weniger als vier Eizellen ist die Gefahr viel zu groß, dass kein Embryo die lange Kultur überlebt.

Bei Frauen mit ausreichend Eizellen, die in Deutschland mehrere frustrane IVF/ICSI-Zyklen durchgemacht haben, wird wiederum nur ein kleiner Teil profitieren – nämlich die guten Responder. Für die Mehrzahl der Frauen sind deshalb die Chancen hierzulande überwiegend vergleichbar gut respektive schlecht, wenn die „überzähligen“ Pronukleusstadien bis zu diesem Zeitfenster eine regelrechte morphologische Entwicklung gezeigt haben und dann für spätere Zyklen tiefgefroren werden. **Le ◀**

Wenn die Eizelle nicht richtig aktiviert wird

Wenn bei einer ausreichenden Anzahl von Eizellen in In-vitro-Fertilisation/intrazytoplasmatische Spermieninjektion (IVF/ICSI)-Zyklen in weniger als 30 % eine Befruchtung stattfindet, liegt möglicherweise eine Aktivierungsstörung vor. Die Ursache kann sowohl bei der Oozyte als auch bei den Spermien liegen.

Bei der Befruchtung bewirkt ein bestimmter Faktor aus den Samenzellen eine Reaktion in Form von oszillierenden Kalziumsignalen. Beim Kontakt von Mäuseeizellen mit Spermien fertiler Männer müssten sich vier bis sechs Kalzium-Oszillationen pro zehn Minuten nachweisen lassen. Bleibt dieses Signal aus, liegt vermutlich eine Aktivierungsstörung vor. Diese ist im humanen System mit einer künstlichen Aktivierung der Eizelle durch Kalzium-Ionophor zu überbrücken, erklärte PD Dr. Markus Montag (Bonn). Häufigkeit und Wirksamkeit sollen in einer Studie geklärt werden.

Schwierige Geburt: S3-Leitlinie zur Hormontherapie

Die geplante S3-Leitlinie zur Hormontherapie wird erstens sehr lang werden und zweitens noch einige Zeit auf sich warten lassen. Wie Prof. Alfred Mueck (Tübingen) darlegte, werden die Statements innerhalb der interdisziplinären Gruppe seit einem Jahr sehr kontrovers diskutiert. Inhaltlich dürfen nur evidenzbasierte Aussagen gemacht werden, und Stellungnahmen müssen durch Metaanalysen sowie randomisiert-kontrollierte Studien abgesichert sein.

So erklärt es sich, dass beispielsweise bei Vaginalatrophie eine lokale Estrogentherapie empfohlen wird und bei Harninkontinenz von einer oralen Hormontherapie abgeraten wird. Bei der Osteoporose-Prävention wird der Nutzen einer Hormontherapie im Statement klar gemacht. Die Stellungnahme dagegen ist buchstabengetreu der „Be-

Andererseits kann auch ein „Fehler“ bei der Eizelle vorliegen: Denn ATP-produzierende Mitochondrien sind am Kalzium-Signalling bei der Aktivierung der Eizelle zur Befruchtung beteiligt. Liegt eine mitochondriale Störung vor, wachsen die Eizellen in den Follikeln trotzdem bis zur vollen Größe heran, weil sie von den umgebenden Kumuluszellen versorgt werden, so Prof. Ursula Eichenlaub-Ritter (Bielefeld). Auf diese Weise erhöht sich die Zahl der Mitochondrien eindrucksvoll von zehn im Primordialfollikel, auf 200 in der Oogonie, auf 5 000 in der primären Oozyte und auf mehrere 100 000 in der reifen Eizelle. Während des Wachstums erfolgt keine Selektion. Eine Störung zeigt sich frühestens bei der Spindelbildung und nachfolgenden Reifeteilung – oder aber bei der anschließenden Befruchtung. **Le ◀**



hördensatz“ aus den Osteoporose-Leitlinien. Extreme Uneinigkeit herrscht bei der Formulierung zum kardiovaskulären Risiko. Insgesamt werden die wichtigsten Kontraindikationen und Risiken klar benannt werden, so Mueck. Bedauerlicherweise werden jedoch einige Argumente in der Leitlinie nicht „auftauchen“: Etwa die prämenopausale Menopause als eigenständige Indikation sowie die jährliche Überprüfung einer Hormontherapie. Es wird auch keinen Hinweis darauf geben, dass zwischen den einzelnen Präparaten wie auch zwischen der oralen und transdermalen Behandlung Unterschiede bestehen, sagte Mueck.

Die detaillierten Ausführungen werden deshalb sehr ausführlich werden. Der Endokrinologe befürchtet eine Langversion mit rund 100 Seiten, „die dann keiner vollständig liest“. **Le ◀**



Die ovarielle Uhr tickt unterschiedlich schnell

Während der reproduktiven Phase einer Frau ovulieren insgesamt etwa 400 Eizellen. Täglich werden jedoch etwa 20 Follikel aus dem Gesamtpool der Ovarien rekrutiert. Sie fallen aber zum allergrößten Teil der Atresie anheim. Verglichen mit einer Elfjährigen hat die 34-jährige Frau bereits ziemlich „leere“ Eierstöcke.

Die ovarielle „Uhr“ tickt schon lange vor der Geburt: Von den ursprünglich etwa 7 Millionen Eizellanlagen sind dann nur noch ein bis zwei Millionen „übrig“, erklärte Prof. Stephen Hillier (Edinburgh). Die so genannte Rekrutierung findet auch im Kindesalter statt. Selbst bei zweijährigen Mädchen lassen sich Tertiärfollikel nachweisen.

Wie schnell die ovarielle Uhr abläuft, ist von zahlreichen individuell unterschiedlichen Faktoren abhängig: Genetik, Epigenetik, Umwelt, Diät, Toxin-Exposition sind nur einige der Stichworte.

Der erste Teil der Follikulogenese verläuft unabhängig von Gonadotropinen über parakrine Faktoren. Bei der Maus ist dabei das Gen FOXL 3 entscheidend. Daher entwickeln diesbezügliche Knock-out-Mäuse eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz. Beim Menschen ist das Fragile-X-Syndrom mit einer vorzeitigen Menopause verknüpft. Verschiedene Activeine halten während der ersten Phase der Follikulogenese offenbar die Geschwindigkeit des Follikelwachstums im Zaum. Die bisherigen Analysemethoden sind jedoch nicht ausgefeilt genug, um die einzelnen „Akteure“ sicher nachzuweisen.

In der zweiten Phase ist das Follikelwachstum von Gonadotropinen abhängig. Dabei besteht eine höhere „Anfälligkeit“ für atretische Prozesse. In dieser Phase dürften sich auch Polymorphismen im FSH- und LH-Rezeptor auswirken, deren Inzidenz gar nicht so selten ist.

Wie Prof. Manuela Simoni (Modena) darlegte, determiniert der FSH-Polymorphismus gesichert die Reaktion auf eine Stimulation mit exogenem FSH. Eine Rolle spielen jedoch auch Polymorphismen im Methyltetrahydrofolat-Reduktase-Gen und im Anti-Müller-Hormon. „Die unzureichende Antwort auf eine ovarielle Stimulation ist zusätzlich vom Estrogenrezeptor abhängig und deshalb mit Sicherheit polygenetisch bedingt“, so die Überzeugung der Referentin.

Dr. Carlo Alviggi (Neapel) bringt in diesem Zusammenhang eine FSH-Resistenz mit einem gar nicht seltenen Polymorphismus im LH-Gen ins Spiel (Inzidenz in Europa bis 15 %): Bei Frauen, die innerhalb von acht Tagen keine ausreichende Reaktion auf eine FSH-Stimulation zeigen, gibt der Reproduktionsmediziner entweder LH zur Stimulation hinzu oder wechselt zur Fixkombination von rekombinantem FSH und LH.

Ob sich beim derzeitigen noch lückenhaften Wissensstand die Bestimmung der Polymorphismen bereits lohnt, wurde von den Referenten bezweifelt, obwohl ein entsprechender Test in London bereits angeboten wird. Zur Überprüfung der Zusammenhänge sind nach Auffassung von Simoni genomische Tests und Assoziationsstudien notwendig. Entsprechende Chips dürften die Arbeit dabei erleichtern. Le ◀

Ovarreserve erst nach „Fehlversuch“ bestimmen

Die generelle Bestimmung der Ovarreserve mit Hilfe hormoneller und sonographischer Parameter vor dem Beginn einer IVF-Behandlung ist nicht sinnvoll.

„Wir können dann zwar Patientinnen mit schlechteren Chancen erkennen. Aber wir können trotzdem nicht definitiv sagen, ab welchem oberen Grenzwert von FSH tatsächlich keine Schwangerschaften mehr eintreten“, erklärte Dr. Frank Broekmans bei einem Workshop in Lissabon.

Der Utrechter Gynäkologe empfiehlt die Messung von Anti-Müller-Hormon (AMH) deshalb erst nach einem fehlgeschlagenen Zyklus. Bei jungen Frauen ist seiner Ansicht nach meist kein zusätzlicher Informationsgewinn damit verbunden. Bei älteren Patientinnen stufte er die klinische Aussage dagegen höher ein: Bei guter ovarieller Reserve kann dann getrost nach einem „Fehlversuch“ ein erneuter Therapiezyklus angeboten werden. Sein Pariser Kollege Francois Olivennes plädierte in diesem Zusam-

menhang dafür, AMH auch bei jüngeren IVF-Patientinnen mit schlechter Stimulierbarkeit zu bestimmen. „So lässt sich relativ sicher klären, ob nicht ein vorzeitiges Ovarialversagen vorliegt. In diesen Fällen kann man dann schon relativ früh die Möglichkeit einer Eizellspende ansprechen“, verdeutlichte der Referent. Le ◀

Quelle: ESHRE Campus Workshop „Basic principles in ovarian physiology“, 19.-20. September Lissabon

Endokrine Therapie des Mammakarzinoms

Aromatasehemmer Letrozol überlegen in allen Krankheitsstadien

Die Upfront-Therapie mit Letrozol verlängert das krankheitsfreie Überleben und verringert das Risiko früher Fernmetastasen im Vergleich zu Tamoxifen signifikant. Fernmetastasen sind die häufigsten Rezidive beim Mammakarzinom und sind gleichzeitig mit der höchsten Mortalität verbunden – der optimalen adjuvanten Therapie kommt daher besondere Bedeutung zu. Aromatasehemmer der dritten Generation wie etwa Letrozol werden von der Kommission Mamma der AGO hier auf hohem Evidenzniveau empfohlen. Auch das nach einer fünfjährigen Tamoxifenbehandlung noch weiter bestehende hohe Rezidivrisiko lässt sich aktuellen Ergebnissen der MA. 17 Studie zufolge mit der erweiterten adjuvanten Therapie (EAT) mit Letrozol signifikant senken – selbst nach längerer Behandlungspause.

BIG 1-98 liefert umfangreiche Daten zu Letrozol

Daten zum Vergleich des Aromatasehemmers Letrozol mit Tamoxifen liefert die BIG 1-98-Studie. Sie wurde zunächst zweiarmig als fünfjähriger Vergleich der beiden Substanzen begonnen. Um jedoch weitere Therapieoptionen zu evaluieren, wurde die Studie in einer Neurekrutierung um eine 4-Arm-Option erweitert. Darin wird die Monotherapie mit Letrozol oder Tamoxifen verglichen mit der Sequenztherapie beider Substanzen, also zum einen 2 Jahre Tamoxifen gefolgt von 3 Jahren Letrozol und zum anderen 2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen (so genannte „inverse Sequenz“). So soll die Frage geklärt werden, ob Monotherapie oder Sequenztherapie Patientinnen den größeren Benefit bringt. Bei der Sequenztherapie stellt sich zusätzlich die Frage, in welcher Reihenfolge die Substanzen verabreicht werden sollten. BIG 1-98 ist dabei die erste und einzige Studie, die Daten zur inversen Sequenz liefert.

Diese Analysen werden zum San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 er-

wartet; in einer Switch-Auswertung soll zusätzlich die Frage geklärt werden, welchen Einuss ein Therapiewechsel nach zwei Jahren bei Rezidivfreiheit hat.

Bereits in der Vergangenheit überzeugte Letrozol in der BIG 1-98-Studie durch gute Ergebnisse: Das 26-Monats-follow-up der primären Hauptanalyse hatte einen eindeutigen Vorteil für Letrozol gegenüber Tamoxifen ergeben. Die Überlegenheit des Aromatasehemmers ließ sich in der 51-Monatsauswertung der Monotherapie-Arme mit längerem Follow-up bestätigen. Das Fernmetastasenrisiko war um 19 %, das Rezidivrisiko um 18 % signifikant geringer als unter Tamoxifen. Besonders effektiv ist der Einsatz von Letrozol zur Reduktion früher Fernmetastasen, der Rezidivform mit dem höchsten Mortalitätsrisiko. Der Aromatasehemmer senkt diese nach zwei Jahren signifikant um 30 % versus Tamoxifen.

Erweiterte adjuvante Therapie schützt vor späten Rezidiven

Mehr als die Hälfte der Rezidive treten noch Jahre nach Beendigung der fünfjährigen Tamoxifentherapie auf. Auch hier sind Fernmetastasen besonders häufig und prognostisch ungünstig. Eine Fortsetzung der Tamoxifenbehandlung scheint nicht angezeigt, unter anderem wegen der erhöhten Inzidenz von Endometriumkarzinomen, ischämischen Herzkrankheiten und zerebrovaskulären Erkrankungen. Wird aber nach der Tamoxifentherapie die so genannte erweiterte adjuvante Therapie (EAT) mit dem Aromatasehemmer Letrozol durchgeführt, so sinkt das Rezidivrisiko um 42 % im Vergleich zu Placebo, wie die MA. 17 Studie zeigt.

Nach einer aktuellen Auswertung der Studie blieb der Vorteil der Letrozoltherapie auch bestehen, wenn die Letrozoltherapie erst bis zu sieben Jahre nach Abschluss der fünfjährigen Tamoxifentherapie begonnen wurde – d.h. nach einer Therapiepause nach Tamoxifen. Das Rezidivrisiko wurde um 63 % gesenkt,

das Risiko für Fernmetastasen um 62 %, die Sterblichkeit nahm um 70 % ab und das Auftreten von kontralateralem Brustkrebs um 82 %. Letrozol wurde dabei gut vertragen.

Nebenwirkungen lagen im Placebo-Bereich und waren zu 90 % im Grad 1 oder 2. Aufgrund der Daten sollten Brustkrebspatientinnen – auch solche, die ihre fünfjährige Tamoxifentherapie schon vor längerem abgeschlossen haben – auf die Option der erweiterten adjuvanten Therapie angesprochen werden. Letrozol ist als einziger Aromatasehemmer für die erweiterte adjuvante Therapie nach Tamoxifen zugelassen.

Zusätzliche Daten wird die E.A.T. plus!-Studie liefern, die derzeit im niedergelassenen Bereich rekrutiert wird. Hier wird das optimierte Therapiewirkungsmanagement der erweiterten adjuvanten Therapie mit Letrozol beim primären Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom evaluiert. Die Ergebnisse sollen im Januar 2011 vorliegen.

Zweistufiges Studienprogramm EvAluate

Für die weitere Optimierung und Individualisierung der Brustkrebsbehandlung sind zuverlässige patienten- und tumororientierte Prädiktivfaktoren, Daten zu Verträglichkeit und optimaler Anwendung einer Therapie sowie die Einbeziehung von Kostenbewertungen erforderlich. Daten dazu soll das EvAluate-Studienprogramm liefern.

Im nicht-interventionellen Teil (EvAluate-TM) werden Daten zu Therapiemanagement und Pharmakoökonomie erhoben. Der interventionelle Teil des Programms (EvAluate-Pre-FacE) sucht nach neuen prädiktiven genotypischen Markern für die Letrozoltherapie. Patientinnen werden mittels isolierter (Leukozyten-) Keimbahn-DNA im Hinblick auf Gene, die mit dem Metabolismus oder der Wirkungsweise von Aromatasehemmern zusammenhängen könnten, genotypisiert.

Dr. Luise Mansel

Quelle: Symposium „Endokrine Therapie des Mammakarzinoms: Die Zukunft hat begonnen“, Symposium der Firmen Novartis und Wyeth auf der 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Stuttgart, 31. Oktober 2008
Veranstalter: Novartis GmbH, Nürnberg.



28. Jahrestagung
der Deutschen
Gesellschaft
für Senologie

ErbB2 (HER2)-positiver Brustkrebs Lapatinib als Second-line-Therapie bei Trastuzumab-Progress

Als erster dualer Tyrosinkinase-Inhibitor wurde Tyverb® (Wirkstoff Lapatinib) bereits im Juni diesen Jahres europaweit zugelassen. Das „small molecule“ ist in Kombination mit Capecitabin angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ErbB2-positivem Mammakarzinom, deren Erkrankung unter Behandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen und – im metastasierten Stadium – mit Trastuzumab progredient ist. Lapatinib wird als Tablette eingenommen, ist in der Regel gut verträglich und verlängert in Kombination mit Capecitabin signifikant die Zeit bis zur Progression.

Lapatinib auch wirksam bei Genmutationen

ErbB2 (HER2) gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktoren und spielt eine wichtige Rolle für das Zellwachstum. Tumore, die besonders viele ErbB2 (HER)-Rezeptoren aufweisen („überexprimieren“), haben eine besonders aggressive Tumorbiologie. Die Blockade der ErbB2 (HER2)-Rezeptoren ist daher für diese Patienten ein wichtiger Therapieansatz. Bisher stand hier nur ein Antikörper zur Verfügung, der auf der Zelloberfläche an den Rezeptor bindet und damit unter anderem eine Weiterleitung des Wachstumssignals in die Zelle verhindert.

Der Bedarf an neuen Behandlungsoptionen ergibt sich durch die Grenzen der Antikörpertherapie: Trotz der bewiesenen Wirksamkeit von Trastuzumab beim metastasierten Mammakarzinom sprechen 40-50 % der Patientinnen auf eine Trastuzumab-Therapie nicht an. Ursachen sind möglicherweise die Mutation oder das Fehlen des Tumorsuppressor-Gens PTEN sowie die Überexpression von p95, einer verkürzten Form des ErbB2 (HER2)-Rezeptors.

Die in der Onkologie übliche Vorgehensweise bei Progress sei der Wechsel des Wirkstoffes, sagte Dr. Bauerfeind (Landshut) im Rahmen des diesjährigen DGGG-Kongresses in Hamburg. Mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin stehe diese Option nun auch für die Therapie des ErbB2 (HER2)-positiven Mammakarzinoms zur Verfügung. Lapatinib wirke unabhängig von PTEN und p95 und sei darum auch dann effektiv, wenn Trastuzumab nicht mehr wirke.

Aktives Therapiemanagement entscheidend

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils unterscheidet sich eine Kombinationstherapie von Lapatinib plus Capecitabin nicht signifikant von einer Capecitabin-Monotherapie, so Prof. Dr. Andreas Schneeweiß (Heidelberg) im Rahmen eines GSK-Symposiums während der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Stuttgart. In der Zulassungsstudie EGF 100151 betrafen die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Therapie mit Lapatinib plus Capecitabin den Magen-Darm-Trakt (v.a. Diarrhoe) und die Haut (Ausschläge und Hand-Fuß-Syndrom).

Schneeweiß wies auf die Bedeutung von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten wie Antibiotika, aber auch mit Grapefruitsaft oder Johanniskraut hin, deren Ursache in der Inhibition oder Induktion des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 liege. Durch ein gutes Therapiemanagement, zu dem auch die proaktive Behandlung von Durchfällen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Fachärzten wie Dermatologen gehöre, könne man für Patientinnen in der metastasierten Situation mit Lapatinib noch viele Monate Lebensqualität gewinnen.

AGO empfiehlt Therapie mit Lapatinib in aktuellen Leitlinien

Auf Grundlage der Zulassungsstudie EGF 100151 hat sich die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in ihren aktuellen Leitlinien dafür ausgesprochen, das metastasierte, ErbB2-positive Mammakarzinom, das mit Taxanen, Anthrazyklinen und Trastuzumab vorbehandelt ist, mit Lapatinib und Capecitabin zu behandeln, so Prof. Thomssen (Halle/Saale) auf dem Kongress der DGGG in Hamburg. Die Therapie mit Trastuzumab und Capecitabin über den Progress hinaus hat dagegen die AGO Empfehlung „+/-“ erhalten, d.h. sie „hat für die Patientin keinen Vorteil gezeigt. Sie kann in individuellen Fällen durchgeführt werden. Anhand gegenwärtigen Wissens kann derzeit keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden.“

Des Weiteren berichtete Thomssen von „eindrucksvollen Remissionen“ von 25 bis 30 % unter Lapatinib bei zum Teil stark vorbehandelten Patientinnen. In weiteren 25 bis 30 % der Fälle blieb die Erkrankung stabil. Somit habe man mit Lapatinib nun „ein neues Werkzeug in den Händen“, mit dem Patientinnen, bei de-

nen in der metastasierten Situation der Tumor trotz Antikörper-Therapie weiter progredient war, geholfen werden könne. Die Wirksamkeit von Tyverb® wird derzeit im Rahmen mehrerer Studien nicht nur in der metastasierten Situati-

on, sondern darüber hinaus auch im adjuvanten und neoadjuvanten „Setting“ weiter untersucht. ◀

Quelle: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München. Kontakt: arnd.prillipp@gsk.com

Neue Internet-Datenbank gibt Auskunft**Welche Medikamente während der Schwangerschaft sind erlaubt?**

Welche Medikamente können während einer Schwangerschaft eingenommen werden? Und welche schaden auch in der Stillzeit nicht dem Kind? Eine neue Webseite gibt Hinweise – und zwar deutlich ausführlicher als auf den meisten Beipackzetteln.

Wissenschaftlich fundiert informieren Experten unter www.arzneimittel-in-der-schwangerschaft.de über die Wirkung und Risiken von rund 400 Medikamenten – darunter gängige Analgetika, Magentabletten und Antidepressiva.

Die Informationen stammen vom Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, einer Einrichtung der Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit. Das Zentrum

sammelt seit 1988 Informationen zur Wirksamkeit von Medikamenten. Dafür wertet es Studien aus und arbeitet mit Kliniken zusammen.

Es wird über bisherige Erfahrungen und Untersuchungsergebnisse informiert. Zudem geben die Wissenschaftler Empfehlungen, ob ein Präparat während der Schwangerschaft eingenommen oder stattdessen lieber eine Alternative gewählt werden sollte.

Die Angaben der Seite stimmen dabei nicht immer mit den Informationen überein, die in den Produktinformationen oder in der Roten Liste zu finden sind. ◀

Quelle: Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes), E-Mail: mail@ambryotox.de

IMPRESSUM**topgyn.info**

3. Jahrgang 2008
www.topgyn.info

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),
N. Klafke (nk), 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

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

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le), Dr. R. Manz (rm),
Martina Freyer (mf), Esther Lauer (el)

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 2008

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Druckauflage: 12 500 (IVW-geprüft)

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



