

In dieser Ausgabe:

Thema

Epikardiales Fettgewebe
Indikator eines unvorteilhaften
metabolischen und kardio-
vaskulären Risikoprofils

Fachliteratur

Epikardiales Fettgewebe bei
Frauen mit pektanginösen
Beschwerden

Hormonersatztherapie bei
Frauen mit systemischen
Lupus erythematodes und
das kardiovaskuläre Risiko

Leisten Schleifendiuretika
einer Osteoporose Vorschub?

Kongresse

Berichte vom 8. Europäischen
Menopausekongress (EMAS)

topgynonko (1-16)

Mammakarzinom
Zervixkarzinom
Ovarialkarzinom
Berichte vom ASCO 2009



Thema: Epikardiales Fettgewebe

28_Indikator eines unvorteilhaften metabolischen und kardiovaskulären Risikoprofils

Fachliteratur

- 31_Epikardiales Fettgewebe bei Frauen mit pektanginösen Beschwerden
- 31_HRT bei Frauen mit systemischen Lupus erythematosus und das kardiovaskuläre Risiko
- 32_Leisten Schleifendiuretika einer Osteoporose Vorschub?

Kongressberichte

- 33_Mehr Hitzewallungen bei Übergewicht
- 33_Komplementär gegen „fliegende Hitzen“
- 33_Akupunktur – die nächste
- 33_Bremst Sojadiät die Alterung des Ovars?
- 34_Mehr Augenmerk auf zusätzliche Risikofaktoren
- 34_Vorzeitige Ovarialinsuffizienz
- 34_Brustkrebs geheilt – Sexualleben am Boden?
- 35_Wirkung von Estrogenen auf das Gefäß-Endothel
- 35_„Arzneien wirken bei Frauen und Männern unterschiedlich ...“

Pharmaforum

- 36_Effektiv gegen überaktive Blase: Trospiumchlorid
- 36_Studie zur Compliance mit der Verhütungsmethode
- 36_Neue 3-Monats-Spritze zur Langzeit- Empfängnisverhütung
- 37_AVADO-Studie: Benefit für ältere Patientinnen
- 37_Neuer Therapieansatz zur Behandlung von Osteoporose
- 38_Das Retadopioid Oxycodon in der Schmerztherapie

38_Zehn Jahre Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V.

39_ **Impressum**

topgynonko (1–16)



28_Thema: Epikardiales Fettgewebe



33__Berichte vom 8. Europäischen Menopausekongress (EMAS)



topgynonko
Topmedizin in der gynäkologischen Onkologie

Epikardiales Fettgewebe

Indikator eines unvorteilhaften metabolischen und kardiovaskulären Risikoprofils



Adipositas erweist sich in unserer Gesellschaft immer mehr als das Gesundheitsrisiko schlechthin. Insbesondere die übermäßige Ansammlung von viszeralem Fett in der Bauchhöhle gilt als Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und die Entwicklung eines metabolischen Syndroms. Diesbezüglich ist in den letzten Jahren auch das extraabdominale viszerale Fettgewebe stärker ins Gesichtsfeld gerückt. Insbesondere dem epikardialen Fett wird aufgrund seiner engen topographischen Beziehung zum Myokard wie insbesondere auch zu den subepikardialen Koronararterien eine Rolle bei der Entstehung von Koronararteriosklerose zugeschrieben. Über Zusammenhänge zwischen der Dicke kardialer Fettlager – wie sie sich echokardiographisch unkompliziert bestimmen lässt – und dem Auftreten wie auch der Schwere koronarer Herzerkrankungen wurde aktuell in verschiedenen Publikationen berichtet.

Mehr noch als Fettgewebe im Allgemeinen und subkutanes Fettgewebe im Besonderen gilt das viszerale Fett als Risikofaktor für metabolische Entgleisungen und wird vielfach als das maßgebliche Merkmal eines metabolischen Syndroms angesehen. Diesbezüglich wird auch dem extra-abdominalen viszeralem Fett – insbesondere dem epikardialen Fett – zunehmend Bedeutung beigemessen.

Obwohl die Masse des linken Ventrikels die des rechten Ventrikels bei weitem übersteigt, ist die absolute Fettmasse über beiden Herzkammern etwa gleich groß. Das epikardiale Fettgewebe liegt der Herzwand unmittelbar auf und ist in beträchtlichem Ausmaß um die subepikardialen Arterien her-

um lokalisiert. In ihm ist der Anteil gesättigter Fettsäuren (Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure) deutlich höher und der ungesättigter Fettsäuren (Palmitoleinsäure, Ölsäure Linolsäure, Linolensäure) erheblich niedriger als im subkutanen Fettgewebe [1].

In einer echokardiographischen Untersuchung ermittelten Iacobellis und Leonetti (2005) bei adipösen Patienten und Patientinnen eine Dicke des epikardialen Fettgewebes über dem rechten Ventrikel zwischen 4,0 und 17,4 mm. Sie fanden zudem eine signifikante Beziehung zu verschiedenen Indizes der Insulinresistenz [2]

Im Fettgewebe – insbesondere auch im epikardialen Fett – werden zahlreiche bioaktive Moleküle gebildet, die den Energiemetabo-

lismus wie auch immunologische und entzündliche Prozesse beeinflussen. Ihre meist den Zytokinen ähnlichen Eigenschaften haben ih-

Das epikardiale Fett hat alle Charakteristika eines höchst insulinresistenten Gewebes [2].

nen den Sammelbegriff Adipokine eingetragen.

Im epikardialen Fettgewebe werden zahlreiche Entzündungsmediatoren gebildet. Insbesondere Chemokine (Monozyten chemotaktisches Protein-1) wie auch in am-

matorischen Zytokine (Interleukin [IL]-1 β , IL-6 und sein löslicher Rezeptor sowie Tumornekrosefaktor-alpha [TNF α]) werden in deutlich stärkerem Maße exprimiert als im subkutanen Fettgewebe [3].

Das massive Auftreten von Entzündungsmediatoren wie TNF α im Gewebe um die epikardialen Koronararterien soll zur Ausbreitung entzündlicher Prozesse in den Gefäßen, zur Plaque-Instabilität infolge Apoptosen und zur Neovaskularisation führen [3].

Abnahme des epikardialen Fettgewebes unter hypokalorischer Diät

In einem systematischen Review mit Metaanalyse untersuchten Chaston und Dixon (2008) das Verhältnis der Abnahme von abdominalem viszeralen Fettgewebes gegenüber subkutanem Fettgewebe bei Gewichtsreduktionen [4]. Danach war der prozentuale Gewichtsverlust die einzige Variable durch die das prozentuale Verhältnis der Abnahme beider Fettdepots beeinflusst wird: Bei moderatem Gewichtsverlust wird bevorzugt viszerales Fettgewebe abgebaut. Dieser durchaus positive Effekt schmälerte sich allerdings mit zunehmender Reduktion der Körpermasse. Die Methode, mit der abgenommen wird, hatte hierauf keinen Einfluss. Nur bei sehr niedrig kalorischen Diäten kam es auf kurze Frist überwiegend zum Abbau viszeralen Fettgewebes. Aus diesen Befunden wird erklärlich, warum auch mäßige Erfolge bei der Gewichtsreduktion zum Teil zu einem messbaren metabolischen Benefit führen.

Interessanterweise fanden Christiansen et al. (2009) bei Probanden und Probandinnen, die ein aerobes Training mit diätetischen Maßnahmen kombinierten, keine über die mit einer hypokalorischen Diät erzielten Effekte hinausgehende Reduktion des viszeralen Fettgewebes [5].

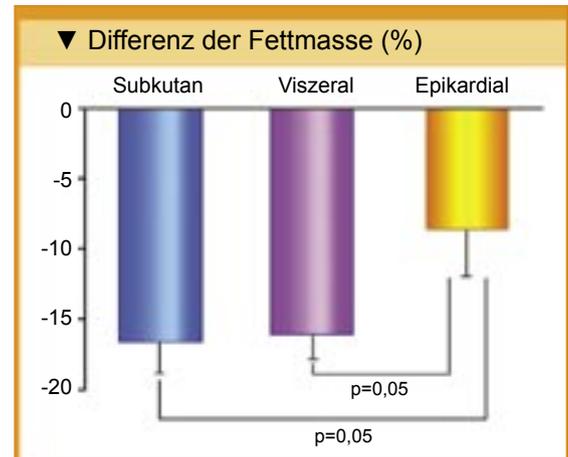
Iacobellis et al. (2008) ermittelten, dass die Abnahme des epikardialen Fettgewebes bei der Gewichtsreduktion von morbid adipösen Patientinnen stärker ausgeprägt sein kann als es proportional der Gesamtreduktion an Fettgewebe entspricht [6].

Mit einer um 27 % reduzierten Kalorienzufuhr erreichten Kim et al. (2009a) bei adipösen Personen innerhalb von 24 Wochen eine Verringerung der Dicke an epikardialem Fett um 17,2 %, des BMI um 11 %, der Fettmasse insgesamt um 16,6 % und der abdominalen Fettkompartimente um 29,8 %. Demnach entsprach die Abnahme an epikardialem Fett nur etwa der Hälfte der Veränderung beim viszeralen Fett insgesamt [7].

Epikardiales Fett verhält sich gegenüber Reduktionsbemühungen durch hypokalorische Diät oder aerobes Training resistenter als abdominales viszerales Fettgewebe [7, 8].

Abnahme des epikardialen Fettgewebes bei aerobem Training

Intensives körperliches Training gilt als ein Hauptpfeiler der Therapie von metabolischen Entgleisungen bei adipösen Personen. Kim et al. (2009b) maßen echokardiographisch Veränderungen der epikardialen Fettgewebsschicht bei adipösen Patienten mittleren Alters nach Absolvierung eines 12-wöchigen aeroben Trainings. Sie registrierten eine signifikante Abnahme des Fettes über dem rechten Ventrikel, die prozentual doppelt so hoch ausgefallen war wie Veränderungen des Bauchumfangs, des BMI und des Körpergewichts. Die Abnahme des subkutanen und abdominal viszeralen Fettgewebes war deut-



Mittlere prozentuale Veränderungen des subkutanen, abdominal viszeralen und epikardialen Fettgewebes bei 24 Probanden mittleren Alters und einem Ausgangs-BMI von $30,7 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ nach einem 12-wöchigen intensiven Trainingsprogramm. Alle Veränderungen waren gegenüber den Ausgangswerten signifikant (nach Kim et al. 2009b).

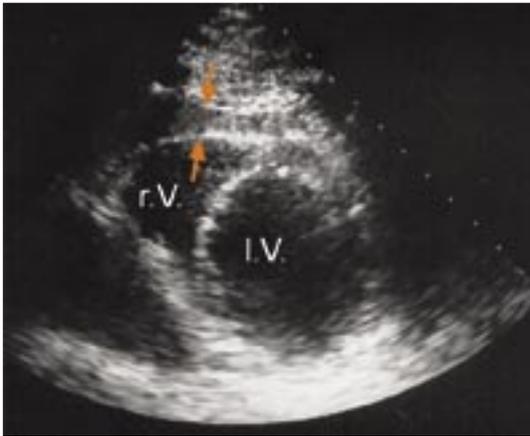
lich stärker ausgeprägt als die des epikardialen Fettgewebes (Abb.). Es bestand ein unabhängiger signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung der epidermalen Fettgewebsschicht und Veränderungen des systolischen Blutdrucks und der Insulinsensitivität [8].

Epikardiales Fett und Myokardsteatose bei Adipositas

Tierexperimentelle Befunde haben erkennen lassen, dass es bei übermäßiger Akkumulation von Triglyzeriden in Kardiomyozyten zu einer beeinträchtigten linksvent-

Die Dicke der epikardialen Fettgewebsschicht ist bei koronaren Herzpatienten signifikant mit der Schwere der Krankheit korreliert [13].

rikulären Funktion kommt und kardialer Fibrose Vorschub geleistet wird. Beim Menschen sind die Auswirkungen von Adi-



Echokardiographische Messung der epikardialen Fettdicke. r.V. = rechter und l.V. = linker Ventrikel

positas hinsichtlich epikardialer Fettmasse, myokardialer Steatose und zirkulierenden Fettsäuren noch kaum untersucht. Somit fehlen Erkenntnisse, inwieweit Indikatoren ektopter Fettdepots wie das Taillen-Hüft-Verhältnis oder der Bauchumfang mit dem myokardialen bzw. epikardialen Fett korrelieren.

Kankaanpää et al. (2006) fanden bei mäßig adipösen Frauen und Männern Veränderungen, die zu linksventrikulärer Überlastung und Hypertrophie führen: Das epikardiale Fett stand im Zusammenhang mit dem peripheren Gefäßwiderstand (positiv) und mit dem kardialen Index als Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche (negativ). Zwischen den Spiegeln an freien Fettsäuren und der linksventrikulären Masse bestand eine direkte Korrelation [9].

Epikardiales Fett und Koronar-krankheiten

Auch wenn bislang wenig über die pathologische Bedeutung von epikardialem Fettgewebe bekannt ist, wurde es dennoch mit der Entwicklung von Koronaratherosklerose in Verbindung gebracht [10]. Ein Indiz hierfür ist die Expression eines pathologischen Profils an Adipokinen bei Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten [11].

Chaowalit et al. (2006) fanden bei einer selektionierten Gruppe von Patienten und Patientinnen, die sich einer Echokardiographie und einer Koronarangiographie unterzogen, keinen Zusammenhang zwischen der Dicke des subepikardialen Fettgewebes und der Schwere der koronaren Herzkrankheit [12].

Zu einem gegenteiligen Befund kamen Jeong et al. (2007), die bei 203 Patienten mit Verdacht auf eine Herzkrankheit echokardiographisch die Dicke des epikardialen Fettgewebes bestimmten und mit der Schwere der Herzerkrankung abglichen. Sie fanden bei Patienten mit einer Dicke des epikardialen Fettgewebes $\geq 7,6$ mm

Das epikardiale Fett wird mit der Entwicklung von Koronaratherosklerose in Verbindung gebracht [10].

signifikant schwerer ausgeprägte koronare Herzkrankheiten als bei Patienten mit einer Dicke des epikardialen Fettes $< 7,6$ mm [13].

Aktuelle Ergebnisse der Framingham Heart Study mit 1 267 Teilnehmern, bei denen die Quantifizierung des Fettes mittels Computer-Tomographie erfolgte, zeigen, dass perikardiales Fett (Summe aus epikardialem Fett und dem Fett, das dem Perikardialsack als Bestandteil des mediastinalen Fettes außen angelegt) und abdominales viszerales Fett, nicht aber intrathorakales Fett mit kardiovaskulären Krankheiten im Zusammenhang steht. Die Untersucher kommen zu dem Schluss, dass perikardiales Fett zur Entwicklung Koronaratherosklerose beiträgt [14].

Auf dem Treffen der Radiological Society of North America (RNSA) 2008 in Chicago, IL, präsentierte Y.S. Young (Seoul) Ergebnisse von Untersuchungen an Pati-

enten mit Angina pectoris, die zum ersten Mal zeigten, dass ein Zusammenhang zwischen perikardialem Fettgewebe und Koronaratherosklerose auch bei nicht adipösen Patienten besteht. rm ◀

Literatur:

- [1] Pezeshkian M, Noori M, Najjarpour-Jabbari H, et al. 2009. Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metab Syndr Relat Disord*; Jan 18. [Epub ahead of print].
- [2] Iacobellis G, Leonetti F, 2005. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6300-6302.
- [3] Mazurek T, Zhang LF, Zalewski A, et al. 2003. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 108:2460-2466.
- [4] Chaston TB, Dixon JB, 2008. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes* 32:619-628.
- [5] Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, et al. 2009. Comparable reduction of the visceral adipose tissue depot after a diet-induced weight loss with or without aerobic exercise in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Eur J Endocrinol* 160:759-767.
- [6] Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM, 2008. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity* 16:1693-1697.
- [7] Kim M-K, Tanaka K, Kim MJ, et al. 2009a. Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; Apr 11. [Epub ahead of print].
- [8] Kim M-K, Tomita T, Kim MJ, et al. 2009b. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol* 106:5-11.
- [9] Kankaanpää M, Lehto H-R, Perkkä JP, et al. 2006. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationships to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4689-4695.
- [10] Chaldakov GN, Stankulov IS, Aloe L, 2001. Subepicardial adipose tissue in human coronary atherosclerosis: another neglected phenomenon. *Atherosclerosis* 154:237-238.
- [11] Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. 2006. Human epicardial adipose tissue expresses a pathologic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 5:1.
- [12] Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, et al. 2006. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 186:354-359.
- [13] Jeong J-W, Jeong MH, Yun KH, et al. 2007. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 71: 536-539.
- [14] Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al. 2009. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 30: 850-856.

Epikardiales Fettgewebe bei Frauen mit pektanginösen Beschwerden

Bei Frauen mit pektanginösen Schmerzen und angiographisch normalen Koronararterien liegen häufig mikrovaskuläre Funktionsstörungen vor, die sich durch eine verminderte Flussreserve des Herzens bemerkbar machen. Da sich bei solchen Patientinnen das damit verbundene Risiko für Koronaratherosklerose kaum in klassischen Risikofaktoren widerspiegelt, sollte untersucht werden, ob die echokardiographisch ermittelte Dicke des epikardialen Fettgewebes mit einer verminderten Flussreserve des Herzens in Verbindung steht (Sade LE, et al. 2009):

An Frauen ohne obstruktive Koronararterien bei einer Koronarangiographie wurde zur Bestimmung des epikardialen Fettgewebes eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Zugleich wurden die Flussgeschwindigkeiten basal und unter induzierter Hyperämie gemessen.

In 40 % von 65 Fällen, in denen echokardiographische Flussdaten erhalten wurden, lag eine verringerte kardiale Flussreserve vor, die auf mikrovaskuläre Funktionsstörungen schließen lässt. In diesen Fällen war die epikardiale Fettgewebisdicke signifikant höher als bei den Frauen mit normaler kardialer Flussreserve (Abb.).

Koronare Flussreserve und epikardiales Fett korrelierten eng. Gleiches galt für das epikardiale Fett und die basale diastolische Flussgeschwindigkeit sowie die diastolische und systolische Spitzengeschwindigkeit. Nur bei postmenopausalen Frauen und Frauen mit Hypertonie war die koronare Flussreserve verringert (Abb.).

FAZIT: Die echokardiographische Bestimmung der epikardialen Fettgewebisdicke hat das Potenzial einer einfachen Methode zur Abschätzung des kardialen Atheroskleroserisikos bei Frauen mit Brustschmerzen trotz angiographisch normaler Koronararterien.

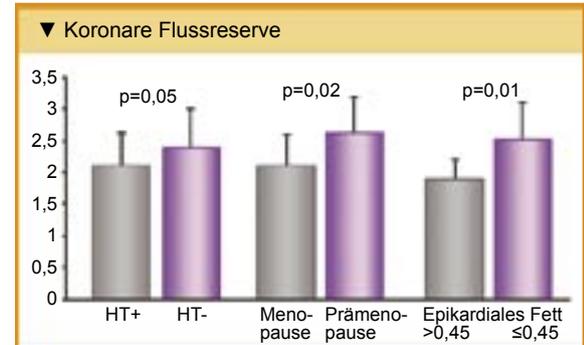
Hormonersatztherapie bei Frauen mit systemischem Lupus erythematodes und das kardiovaskuläre Risiko

Bei langjährigen Patientinnen einer Lupus-Klinik sollte ermittelt werden, ob jene Patientinnen, die eine HRT angewandt haben, häufiger und/oder früher von einer kardiovaskulären Krankheit betroffen waren als Frauen ohne HRT (Hochman J, et al. 2009):

Patientinnen mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) werden an der Lupus-Klinik der Universität Toronto seit 1970 prospektiv nachverfolgt. Für die Studie wurden Patientinnen identifiziert, die eine HRT angewandt haben und bis zum Beginn der Therapie keine kardiovaskuläre Krankheit hatten. Als Kontrollgruppe dienten postmenopausale SLE-Patientinnen, die keine HRT angewandt haben und deren Anamnese keine kardiovaskuläre Krankheit aufwies.

Die Patientinnen mit HRT-Anwendung und in der Kontrollgruppe unterschieden sich nicht bezüglich Lups-Antikoagulans, Antiphospholipid-Antikörpern, der kumulativen Steroiddosis und klassischen kardialen Risikofaktoren.

Verglichen wurden 114 SLE-Patientinnen, die eine HRT angewandt haben, und 227 SLE-Patientinnen in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen entwickelte ein vergleichbarer Prozentsatz von SLE-Patientinnen eine kardiovas-



Koronare Flussreserve bei Frauen mit und ohne Bluthochdruck (HT+ bzw. HT-), bei post- und prämenopausalen Frauen sowie bei Frauen mit einer epikardialen Fettgewebisdicke >0,45 cm und ≤0,45 cm (nach Sade LE, et al. 2009).

→ Anginaartige Brustschmerzen bei angiographisch normalen Koronararterien betreffen Frauen häufiger als Männer. Für solche Patientinnen kann ein einfaches und kostengünstiges Diagnoseverfahren von großem Nutzen sein, da diese frühe Manifestation der Koronaratherosklerose reversibel ist. *jfs* ◀

Sade LE, Eroglu S, Bozbas, et al. 2009. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 204:580-585.

kuläre Krankheit (11,4 % bzw. 13,7 %). Anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurde ermittelt, dass die Zeit bis zur Diagnose einer kardiovaskulären Krankheit bei den HRT-Anwenderinnen etwas länger war als bei den Nicht-Anwenderinnen.

FAZIT: Patientinnen mit SLE waren durch eine HRT allein nicht für kardiovaskuläre Krankheiten prädisponiert. → Wie bei Frauen allgemein kann eine HRT als Therapieoption zur Linderung menopausaler Symptome auch bei SLE-Patientinnen in Betracht gezogen werden. Die Rate an Flares bei Frauen mit SLE ist unter den HRT-Anwenderinnen nicht höher als bei den Nicht-Anwenderinnen. *jfs* ◀

Hochman J, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD, 2009. Hormone replacement therapy in women with systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. *Lupus* 18:313-317.

Leisten Schleifendiuretika einer Osteoporose Vorschub?

Die Hälfte aller postmenopausalen Frauen erleidet im Laufe des Lebens eine Osteoporose-bedingte Fraktur. Da Schleifendiuretika die Kalziumexkretion erhöhen, könnten sie zu einer verminderten Knochendichte beitragen und bei Hypertonikerinnen auch die Sturzneigung erhöhen (Carbone LD, et al. 2009):

Die bisherige Datenlage zu den Auswirkungen von Schleifendiuretika ist widersprüchlich. Sowohl zur Abnahme der Knochendichte als auch zur Sturzneigung und dem Frakturrisiko existieren positive wie auch negative Zusammenhänge.

In die Analyse gingen Daten von 133 855 Teilnehmerinnen der WHI-Studie ein. Von ihnen hatten 3 411 Schleifendiuretika – ganz überwiegend Furosemid – eingenommen und 130 444 nicht. Das Risiko für Stürze und Frakturen wurde über

einen Zeitraum von 7,7 Jahren ermittelt. Die Auswertung zur Knochendichte basierte auf den Daten von 300 Frauen mit und 9 124 ohne Schleifendiuretika-Einnahme, bei denen im Abstand von drei Jahren Knochendichtemessungen vorgenommen worden waren.

Erhöhung des Frakturrisikos nur bei langfristiger Anwendung von Schleifendiuretika

Nach Adjustierung für verschiedene Kovariable stand die Einnah-

me von Schleifendiuretika nicht in Verbindung mit einer verringerten Knochendichte und einem erhöhten Sturz- oder Frakturrisiko.

Eine positive Korrelation zeigte sich jedoch, wenn die Schleifendiuretika länger als drei Jahre appliziert worden waren: Das Risiko für Frakturen allgemein stieg um 16 % (95% CI: 1,03-1,31) an – dasjenige für Frakturen, die nicht die Hüfte oder Wirbelkörper betrafen, nahm vergleichbar moderat zu (HR 1,16, 95% CI: 1,01-1,33).

Dass der Gebrauch von Schleifendiuretika nicht grundsätzlich mit einem erhöhten Frakturrisiko einherging, erklären die Autoren mit dem sehr unterschiedlichen Basisrisiko der Frauen. So war der Gesundheitszustand der Diuretika-Anwenderinnen erheblich schlechter. Sie wiesen bereits ein hohes Frakturrisiko auf. Da die Studienteilnehmerinnen aber mit einer täglichen Menge von 1 083 mg eine recht hohe Kalziumzufuhr angaben, raten die Autoren beim Einsatz von Schleifendiuretika zu prophylaktischen Maßnahmen gegen eine Osteoporose.

FAZIT: Die Gabe von Schleifendiuretika erhöht das Frakturrisiko postmenopausaler Frauen offensichtlich nur bei längerfristigem Gebrauch.

→ Den Autoren kommt das Verdienst zu, die Zusammenhänge in einer prospektiven Studie einheitlich erfasst zu haben – mit Berücksichtigung von Herzerkrankungen, Medikamenteneinnahme und Lebensstil. Wie die Autoren allerdings einräumen, ist die Interpretation durch fehlende Angaben zur Versorgung mit 25-OH-Vitamin D limitiert. Ein solcher Mangel kann sich bekanntlich ebenfalls auf die untersuchten Parameter auswirken. Zudem fehlen Dosierungsangaben bei den Schleifendiuretika. **Le** ◀

◀ **Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, et al. 2009.** Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women. Arch Intern Med 169:132-140.

Kommentar Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter (Essen):

Bei Hypertonie und Osteoporoserisiko besser Thiaziddiuretika

Ich würde die Arbeit mit viel Vorsicht interpretieren. Die Autoren haben die höhere Komorbidität bei den Patientinnen mit Schleifendiuretika zwar in vielerlei Hinsicht adjustiert, aber wesentliche Parameter wie die Dosierung und die Vitamin-D-Versorgung mangels Daten nicht berücksichtigt. Eine – wenn auch kleine – randomisierte verblindete Studie von Rejnmark et al. (J Bone Miner Res. 2006 21(1):163-70) hat unter Schleifendiuretika eine geringe Abnahme der Knochendichte gezeigt. Insofern können die Ergebnisse durchaus plausibel sein.

Wie relevant eine mögliche Erhöhung des Frakturrisikos ist, würde ich aufgrund der mir bekannten Daten aber offen lassen und weitere epidemiologische Studien – durchaus auch auf Kohortenbasis (randomisierte Studien mit Frakturrendpunkt dürfte es kaum geben), aber mit konsistenten Ergebnissen – fordern.

Bei den Thiaziddiuretika gibt es umgekehrt mehrere epidemiologische Studien, die einen Fraktur-protaktiven Effekt zeigen. In randomisierten Studien ist auch eine Zunahme der Knochendichte gezeigt worden, wobei die Wirkung über den kalziumsparenden Effekt hinaus zu gehen scheint.

Vom Gesichtspunkt der Osteoporose her, sollte daher bei einer Patientin, die gleichzeitig einen arteriellen Hypertonus und eine Osteoporose hat und bei der die Wahl des Antihypertensivums offen ist, meiner Ansicht nach bevorzugt ein Thiazid-Präparat empfohlen werden.

Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter, Essen



Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter (Essen)

Mehr Hitzewallungen bei Übergewicht

Übergewicht in der Perimenopause steigert nicht nur das Risiko für Inkontinenz und Prolaps, sondern – entgegen der früheren Annahme – auch für Hitzewallungen.

In der Study of Women's Health across the Nation (SWAN) nahm mit der Körperfettmasse auch die Inzidenz vasomotorischer Symptome zu. Ursächlich dürften Faktoren wie der Tumor-Nekrosefaktor- α (TNF α) und Leptin aus dem Fettgewebe sein, die sowohl die ovariale Steroidproduktion als auch die Thermoregulation beeinflussen, erklärte Prof. Mary Ann Lumsden (Glasgow).

Zusätzlich existiert offensichtlich ein Zusammenhang zwischen Hitzewallungen und kardiovaskulärem Risiko: Wenn adipöse Frauen über Hitzewallungen klagen, dann weisen sie ein schlechteres Risikoprofil auf als dicke Frauen ohne diese Symptome (niedrigeres HDL, erhöhtes ApoA). Es wurden auch vermehrt inflammatorische Zytokine (CRP, ICAM) gemessen. Die arteriellen Gefäße reagieren schlechter auf Vasodilatoren und weisen mehr Kalzifizierungen auf.

Nach Worten der Referentin ist wahrscheinlich nicht das viszerale, sondern das subkutane Fett mit Hitzewallungen assoziiert. Nach eigenen Erfahrungen ist eine Hormontherapie bei adipösen Frauen mit diesen Symptomen nicht besonders erfolgreich. Eine Studie hierzu soll im Juni beginnen. **Le ◀**

Komplementär gegen „fliegende Hitzen“

Die Evidenzlage für komplementäre Methoden bei vasomotorischen Symptomen im Klimakterium ist „eher bescheiden“, konstatierte Prof. Edzard Ernst (Exeter).

Die Komplementärmedizin verzeichnete zwar vermehrten Zuspruch, vor al-

lem bei Frauen mit höherer Bildung. Der Arzt wird davon meist nicht in Kenntnis gesetzt.

Für manche Cimicifuga-Präparate liegen zwar Placebo-kontrollierte Studien vor, aber die Gruppe sei insgesamt durch Berichte zur Lebertoxizität „ins Gerede gekommen“. Die Evidenzlage für Rotklee stufte Ernst als relativ gut ein – allerdings reduzieren sich nach den Studien die Zahl der Hitzewallungen nur um 1,5 Episoden pro Woche und damit nicht sehr überzeugend.

Weder die Akupunktur noch intensives Yoga könnten mit Beweisen für positive Effekte aufwarten.

Die Komplementärmedizin bietet damit keinen überzeugenden Nutzen, aber Risiken insofern, als sie den Zugang zu einer effizienten Therapie behindert. Zu den Kosten bemerkte Ernst lapidar: „Wenn etwas nicht hilft, sind auch billige Alternativen zu teuer.“ **Le ◀**

Akupunktur – die nächste

Kaum ist der Nachhall über die jüngste Studie mit negativem Ausgang verklungen, kommt aus Skandinavien die nächste – mit positiver Wirkung der Akupunktur auf Hitzewallungen.

Dr. Sameline Grimsgard und Kollegen aus Tromsø haben dabei einen neuen Ansatz gewählt: Da eine Schein-Akupunktur nicht möglich ist und auch die Therapeuten nicht zu „verblenden“ sind, haben die Kliniker zwei Gruppen gebildet. In der einen erhielten die Patientinnen einen Folder mit Informationen zu Lebensstil-Veränderungen, in der zweiten zusätzlich zehn Sitzungen mit Akupunktur.

Beide Gruppen umfassten jeweils rund 130 Patientinnen mit mehr als sieben Hitzewallungen in 24 Stunden. Die Frauen hatten zur Hälfte Erfahrungen mit einer Hormontherapie und zu über 60 % mit Akupunktur.

Das Ergebnis: In der Gruppe mit Akupunktur reduzierten sich die Hitzewallungen bei der Hälfte der Frauen um über 50 %. In der Vergleichsgruppe



8. Europäische Menopausekongress (EMAS), London, 18. bis 20. Mai 2009

lag dieser Wert mit 16 % deutlich darunter. Die Kliniker konnten keine Responder-Charakteristika ausmachen.

In der Diskussion ging die Referentin freimütig auf die Limits der Studie ein: „Allein das Gespräch und die Interaktion mit dem Therapeuten dürfte bei den Patientinnen schon einen nicht geringen Effekt haben.“ **Le ◀**

Bremst Sojadiät die Alterung des Ovars?

Diätetische Maßnahmen wirken sich offensichtlich nicht nur positiv auf das Herz-Kreislauf-Risiko aus, sondern auch auf die biologische Uhr des Ovars. Bei erwachsenen Cynomolgus-Affenweibchen zeigte sich nach einer Soja-basierten Diät eine höhere Ovarreserve als nach einer Casein-Lactalbumin-Ernährung.

Die Nahrung, die einer täglichen Zufuhr von 1 800 Kalorien beim Menschen entsprach, wurde über 32 Monate verabreicht. Sie unterschied sich nur in der Proteinbasis und enthielt gesättigte Fette und Cholesterin. Jede Gruppe bestand aus rund 30 Affenweibchen, berichtete Dr. Susan Appt (Winston Salem).

Nach der Sojadiät konnten sie Forscher im Ultraschall deutlich mehr Primordial-, Primär- und Sekundärfollikel nachweisen. Nach 30 Monaten lag auch der Blutspiegel des Anti-Müller-Hormons (AMH) entsprechend höher als in der anderen Gruppe.

Unter der Casein-Lactalbumin-Ernährung wurde ein signifikant

ungünstigeres Lipidprofil erhoben – speziell eine höhere Rate von Gesamtcholesterin/HDL-C. Zusätzlich wurde im Vergleich eine erhöhte Insulintoleranz dokumentiert. In der Arteria iliaca zeigten sich zudem größere Plaques.

Ob Vegetarierinnen eine spätere Menopause aufweisen, läßt sich nach Worten der Referentin allerdings bis heute nicht klären. In Asien, wo der Sojaanteil in der Nahrung deutlich höher liegt, erleben die Frauen die Menopause bereits mit 47 Jahren – also früher als in westlichen Industrieländern (Menopausealter: 52 Jahre). Das erniedrigte Menopausealter in Asien kann aber laut Frau Appt auch durch negative Einflüsse bedingt sein; denn in Asien sind viele Frauen Raucherinnen. Le ◀

Mehr Augenmerk auf zusätzliche Risikofaktoren

Bei der Gesundheit von Frauen hat der Gynäkologe die zentrale Rolle. Gerade in der Perimenopause „zählt“ sich genaues Hinsehen aus. Bei Hypertonikerinnen etwa vermindert eine Blutdrucksenkung um 10 % das kardiovaskuläre Risiko immerhin um 25 %.

Bei Frauen mit diagnostizierter KHK, schwerer Dyslipidämie oder Hypertonie oder Diabetes ist eine Überweisung zum Kardiologen notwendig. In allen anderen Fällen ist das kardiovaskuläre Risiko mit dem PROCAM- oder Framingham-Rechner zu erfassen und der Gynäkologe kann ein individuelles Risikomanagement vornehmen. So fasste Professor Roger Lobo aus New York die Ergebnisse des 8. Workshop der International Menopause Society zusammen, die gemeinsam mit Kardiologen erarbeitet wurden.

Als zentralen Punkt betonte Lobo, das Augenmerk mehr auf Risikofaktoren zu richten, die sich beeinflussen lassen – etwa einen Hypertonus. Bereits Veränderungen im Lebensstil wie reduzierter Salz- und Fettkonsum, gepaart mit vermehrter kör-

perlicher Aktivität wirken sich hier positiv auf das Körpergewicht aus.

Aufgrund des steil ansteigenden Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse nach der Menopause sollten auch „hochnormale“ Blutdruckwerte medikamentös behandelt werden, wenn die Änderungen im Lebensstil nicht den gewünschten Erfolg zeigen. Kalzium-Antagonisten sind bei Frauen offensichtlich günstiger als ACE-Hemmer.

Bei bestehendem metabolischem Syndrom empfahl Lobo Acarbose und Metformin. Für eine Primärprävention mittels Statinen reiche die Beweislage bisher nicht aus, wenn das metabolische Syndrom der einzige Risikofaktor ist. Le ◀

Vorzeitige Ovarialinsuffizienz: Diagnose stellt erst der dritte Arzt

Der Anteil von Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz (POF) nimmt langsam, aber stetig zu. In der Regel haben die betroffenen Frauen drei Ärzte konsultiert bis die Diagnose steht, berichtete Dr. Nick Panay (London).

Die steigenden Zahlen beruhen in erster Linie auf den verbesserten Ergebnissen der Malignomtherapien, die oft eine sekundäre Amenorrhoe nach sich ziehen. Um abzuschätzen, ob eine solche reversibel ist, eignen sich die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons und der basale Follikel-Count im Ultraschall. Die Aussagekraft ist laut Panay höher als die von zwei FSH-Messungen im Abstand von einem Monat.

Die betroffenen Frauen haben definitiv eine verminderte Lebensqualität, berichtete der Referent, der die POF-Datensammlung der West London Services betreut: Dort sind derzeit 249 Frauen im Alter von unter 40 Jahren erfasst. Sie haben ganz überwiegend ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen – 90 % sind Nulliparae. Bei den Ursachen sind mit 39 % Malignome führend, genetische Faktoren machen nur 2,5 % aus.

Knapp zwei von drei betroffenen Frauen leiden an Hitzewallungen – junge stär-

ker als ältere und Frauen nach Malignomen stärker als Patientinnen, bei denen der Zustand im Gefolge gutartiger Erkrankungen eintrat.

Bei der Behandlung ist die Hormontherapie – solange keine Kontraindikationen vorliegen – erste Wahl. Die Estrogene sollten bevorzugt nicht oral verabreicht werden. Panay bevorzugt als Kombinationspartner Progesteron. „Auf jeden Fall ist auf eine ausreichende vaginale Estrogenisierung zu achten“, betonte der Referent.

Dr. Lino Del Pulp (Aviano/Italien) hatte noch zusätzlich praktische Ratschläge für den Alltag: Regelmäßiger Sex fördert die Durchblutung, Rauchverzicht, um vaginale Atrophie nicht noch zu beschleunigen, keine parfümierten Seifen, Lotionen oder Einlagen (trocknen den Intimbereich aus). Le ◀

Brustkrebs geheilt – Sexualeben am Boden?

Brustkrebs wird in vielen Fällen frühzeitig entdeckt. Durch die verbesserten Heilungschancen sterben die meisten dieser Patientinnen nicht mehr an dieser Erkrankung. Die Konsequenzen des Estrogenmangels wirken sich jedoch auf die langfristig nicht unerheblich auf die Lebensqualität aus.

Wie Prof. Serge Rozenberg (Brüssel) betonte, leiden bis zu 65 % der Frauen an klimakterischen Symptomen und Sexualproblemen. Am stärksten betroffen sind junge Patientinnen und Frauen unter Aromataseinhibitoren. Unter dieser Medikation ist selbst vaginales Estrogen kontraindiziert. Der belgische Experte sieht hier auch keinen Platz für Testosteron.

Da unter Aromataseinhibitoren das Osteoporoserisiko fünffach erhöht ist, sollte die Gefährdung über DEXA-Messungen bereits frühzeitig geklärt werden. Zusätzlich hilfreich ist es, weitere Risikofaktoren zu korrigieren, die Frauen zu körperlicher Aktivität zu ermuntern und auf eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D zu achten. Le ◀

Neues zur Wirkung von Estrogenen auf das Gefäß-Endothel

Endotheliale Vorläuferzellen (PEC) sind ein neuer „Player“ im Feld der vaskulären Um- und Aufbauvorgänge. Nach Untersuchungen aus Zürich spielen EPCs eine zentrale Rolle bei der Reparatur von Endothelschäden – und sie benötigen Estrogene, um „zur vollen Form“ aufzulaufen.

Dr. Raghendra Dubey (Zürich) verdeutlichte beim Treffen der Schweizerischen Menopause-Gesellschaft die Vorgänge: Estrogene induzieren am intakten Gefäß protektive und antikonstriktorische Reaktionen, indem sie vasodilatierende Faktoren aus Endothelzellen stimulieren. Möglicherweise, so die Hypothese, sorgen Estrogene auch für eine schnelle und bessere Reparatur von Gefäßschäden durch ihre Wirkung auf PECs. Diese zirkulie-

renden Vorläuferzellen sind unabdingbar für die „Ausbesserung“.

Diese zirkulierenden Zellen müssen jedoch zur Adhäsion „bewegt“ werden und je nach Differenzierungsgrad noch ausreifen. Wie die Wissenschaftler mit isolierten PECs aus Nabelschnur- oder peripherem Blut zeigen konnten, stimuliert Estradiol selektiv die Adhäsion von frühen, nicht aber ausgereiften PECs. Dieser Prozess kann durch ein Estradiol-Priming noch verstärkt werden.

Die Proliferation und Umwandlung von PECs in Endothelzellen gelingt deutlich schlechter, wenn die Zellen längere Zeit ohne Estradiol auskommen mussten – die Gefäße werden also schlechter repariert.

Auf Frauen übertragen entspräche das der postmenopausalen Situation mit längerem Estrogendefizit. Tatsächlich weisen prämenopausale Frauen mehr PECs im Blut auf als postmenopausale. Bei frühzeitig einsetzender Hormontherapie lassen sich die Spiegel der PECs wieder anheben.

Diese Untersuchungsergebnisse stehen laut Dubey in Einklang mit der sogenannten Window-Hypothese, nach der die Hormontherapie nur bei frühzeitigem Beginn mehr nützt als schadet. Die PECs-Beobachtungen könnten hierfür die Erklärung liefern. Was für Dubey auch für diese Spekulation spricht: Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen weisen weniger PECs auf.

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden ◀



8. Europäischer Menopausekongress (EMAS)
London 18.-20. Mai 2009

Gendermedizin

„Arzneien wirken bei Frauen und Männern unterschiedlich ...“



... erläuterte Prof. Dr. med. Vera Regitz-Zagrosek, Direktorin des Instituts für Geschlechterforschung in der Medizin (GiM), Charité Berlin, auf dem 115. Internistenkongress in Wiesbaden. Frauen sollen in der Arzneimittelentwicklung stärker berücksichtigt werden. Anhand zweier Beispiele aus der Forschung wurde diese Forderung der Gendermedizin durch die Referentin veranschaulicht:

- In einer klinischen Studie wirkte eine neue Substanz bei den 20 % weiblichen Teilnehmern sehr gut, bei den männlichen Teilnehmern hingegen nicht: Diese Studie wurde abgebrochen.
- In einem anderen Labortest mit ausnahmsweise jeweils 50 % männlichen und weiblichen Mäusen zeigte ein Wirkstoff nur bei den männlichen Labormäusen eine positive Wirkung: Dennoch wird die Medikamentenentwicklung mit dieser Substanz fortgeführt, obwohl dies für Patientinnen starke Nebenwirkungen bedeuten könnte.

Während Stressforscher weibliche Labormäuse bevorzugen, da sie stressresistenter sind, werden Labortests der Arzneimittelforschung überwiegend mit männlichen Mäusen durchgeführt. Denn mit männlichen Labormäusen streuen die Testergebnisse geringer, und die Effekte sind stärker ausgeprägt. Zudem sind „Mäuseböcke“ günstiger in der Haltung. Auch in klinischen Studien werden bevorzugt junge Männer eingesetzt. Unterschiede von weiblichem und männlichem Organismus und Stoffwechsel werden dabei nicht berücksichtigt. So werden Medikamente entwickelt und eingeführt, welche für den männlichen Körper gut verträglich, jedoch für den weiblichen Körper bis zu 1,5 mal häufiger mit Nebenwirkungen verbunden sind, berichtet Regitz-Zagrosek.

Ein bekanntes Beispiel ist der Wirkstoff Digitalis: Während er chronische Herzschwäche bei Männern gut verträglich behandelt, führt er bei Frauen zu einer

erhöhten Sterblichkeit. Auch bei anderen Medikamenten gegen Herzrhythmusstörungen leiden Frauen häufiger als Männer unter Nebenwirkungen.

Wie können Frauen sich gegenüber einem auf Männer ausgerichteten Gesundheitssystem und Medikamenten schützen? Laut Regitz-Zagrosek sollen Patientinnen ihren Arzt immer fragen: „Wurden diese Medikamente auch an Frauen getestet?“ Damit zukünftig beide Geschlechter gleichviel Nutzen von der Medizin haben, sollten Mediziner mehr auf geschlechtsspezifische Unterschiede achten.

Frauen erkranken an Infarkten im Durchschnitt zehn Jahre später als Männer, haben weniger bleibende Schäden am Herzen nach einem Herzinfarkt und leben zudem fünf Jahre länger. Wenn die Gründe über die weiblichen biologischen Vorteile bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen erforscht sind, könnten auch Männer von diesen Ergebnissen profitieren, so Regitz-Zagrosek.

Nadja Klafke, Wiesbaden ◀

Pressekonferenz anlässlich des 115. Internistenkongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Wiesbaden

Effektiv gegen überaktive Blase: Trospiumchlorid punktet mit geringem Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial

Jede dritte Frau über 60 Jahre leidet an einer hyperaktiven Blase, und auch viele ältere Männer sind mit diesem Problem geschlagen – wenngleich sich ihre Symptomatik wegen der meist ebenfalls vorliegenden Prostatahyperplasie häufig etwas anders präsentiert. Die medikamentöse Standardbehandlung besteht in der Gabe von Anticholinergika, die die Detrusor-Aktivität dämpfen sollen.

So unkompliziert dieser Ansatz anmutet, so hartnäckige Schwierigkeiten stehen ihm häufig in der Praxis entgegen: Denn da gerade bei älteren Patienten Komorbiditä-

ten die Regel und nicht die Ausnahme sind, müssen potenzielle Wechselwirkungen der verschiedenen verordneten Medikamente ins Kalkül gezogen werden.

Die meisten Anticholinergika sind in ihrer chemischen Struktur tertiäre Amine und passieren als solche die Blut-Hirn-Schranke. Dies erklärt die Vielzahl an berichteten ZNS-Nebenwirkungen, die von deliranten Zuständen über demenzielle bis hin zu Parkinson-ähnlichen Symptomen reichen. Darüber hinaus werden die tertiären Amine über das hepatische Cytochrom-P450 (CYP)-System 3A4 abgebaut – ein Metabolisierungs-

weg, auf dem sich auch Makrolid-Antibiotika, Barbiturate, Johanniskraut und viele andere gerade bei älteren Patienten häufig verordnete Wirkstoffe tummeln. Aus diesem Grund muss mit Arzneimittel-Interaktionen gerechnet werden.

Trospiumchlorid (Spasmex®) nimmt hier eine Ausnahmestellung ein: Als einziges quartäres Amin ist es aufgrund seiner Molekülgröße und positiven Ladung nicht liquorgängig – und führt daher nicht zu anticholinergen ZNS-Nebenwirkungen. Darüber hinaus wird es nicht hepatisch verstoffwechselt – daher besteht auch von dieser Seite kein Interaktionspotenzial. Stattdessen wird es renal eliminiert, so dass lediglich bei schwerer Niereninsuffizienz die Dosis anzupassen ist. ◀

Quelle: Dr. Pflieger GmbH, Bamberg

Hohe Compliance mit der Verhütungsmethode sorgt für hohe Zufriedenheit

Frauen, die mit ihrer Kontrazeptionsmethode zufrieden sind, wechseln diese seltener. Zudem korrelieren die Zahlen zur Zufriedenheit mit der Compliance der Anwenderinnen. Dies bestätigen die Ergebnisse der offenen, multi-zentrischen Studie „Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method“. Dafür wurden von März bis Mai 2006 in Spanien 26 250 Frauen zwischen 18 und 49 Jahren mittels Fragebogen befragt. Von den be-

fragten Frauen verwendeten 65 % die Pille, 23 % den Verhütungsring (NuvaRing®) und 12 % das Verhütungspaster. Ziel der Studie war es, Gründe für Compliance bzw. Non-Compliance bei der individuellen Anwendung der Kontrazeptionsmethoden zu hinterfragen.

Die Studie zeigt, dass Frauen mit dem Verhütungsring die wenigsten Fehler in der Anwendung ihrer Verhütungsmethode unterlaufen. Während 71 % der Pillenbenutzerinnen von Anwendungsfehlern berichten, kommt

dies bei Anwenderinnen des Verhütungsringes mit nur 21,6 % und des Hormonpasters mit 32 % viel seltener vor. Die Anwendung gilt dann als inkonsistent, wenn eine oder mehr Pillen pro Zyklus vergessen werden.

Fazit der Studie: Zufriedenheit mit einer Verhütungsmethode ist eng mit dem Faktor Compliance verknüpft. Gründe für einen Verhütungswechsel können Probleme bei der Einhaltung der Verhütungsmethode sein. Frauen, die tendenziell weniger Probleme mit ihrer Verhütungsmethode und der rechtzeitigen Anwendung haben, sind zufriedener und bleiben länger bei ihrer Methode. ◀

Quelle: Essex Pharma GmbH

Niedrig dosierte 3-Monats-Spritze zur Langzeit- Empfängnisverhütung

Seit Juni gibt es zur Langzeit-Empfängnisverhütung eine niedrig dosierte 3-Monats-Spritze mit dem Wirkstoff MPA (Medroxyprogesteronacetat). Das neue Produkt Sayana® (Hersteller: Pfizer Pharma GmbH) bietet mit einer Einzeldosis von 104 mg MPA eine zuverlässige Methode der Langzeit-Empfängnisverhütung. In zwei Phase-III-Studien mit insgesamt 2 045 Anwenderinnen (≥20 000

Zyklen) war nach einem Jahr kein einziger Fall einer unerwünschten Schwangerschaft aufgetreten (Pearl-Index = 0,0).

Die neue Dosierung ist 31 % niedriger als die Dosis der früheren i.m.-Form. Durch Hemmung der Gonadotropinsekretion verhindert MPA die Follikelreifung und die Ovulation. Die subkutane Injektion führt zu einer raschen und anhaltenden Hemmung der Ovulation über 13 Wochen. Der Wirkstoff

wird konstant und gleichmäßig aus dem Depot resorbiert. Die Dosis von 104 mg MPA reicht aus, um innerhalb von 24 Stunden einen kontrazeptiven Serumspiegel (≥0,2 ng/ml) zu erzeugen, der mindestens 13 Wochen (±1 Woche) anhält.

Sayana bietet eine hohe Zuverlässigkeit (Pearl Index: 0,0) mit sofortigem Verhütungsbeginn und wirkt unabhängig vom BMI. Das neue Produkt sollte für die Langzeitempfangnis-Verhütung bei Frauen ab dem 18. Lebensjahr eingesetzt werden. ◀

Quelle: Pfizer Pharma GmbH

Aktuelle Subgruppenanalyse der AVADO-Studie: Benefit für ältere Patientinnen

Im Fokus der diesjährigen ASCO-Jahrestagung standen innovative Strategien in der Therapie des Mammakarzinoms. Fortschritte in der Behandlung von Brustkrebs-Patientinnen zeichnen sich unter anderem bei der Kombination von Chemotherapien und so genannten zielgerichteten Wirkstoffen (targeted Therapien) ab. Diesbezüglich lässt sich Docetaxel mit den neuen Substanzen erfolgreich kombinieren, berichtete Prof. W. Janni (Düsseldorf) auf einer Pressekonferenz in Hamburg. Dies bestätigt aktuell eine Subgruppenanalyse der AVADO-Studie, einer großen Phase-III-Studie in der Bevacizumab in Kombination mit Docetaxel versus Docetaxel plus Placebo bei Patientinnen mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom geprüft wurde. Danach profitieren ältere Patientinnen (≥ 65 J.) in gutem Allgemeinzustand bezüglich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von der Behandlung mit Docetaxel/Bevacizumab im gleichen Ausmaß wie jüngere Patientinnen.

Von den 736 Patientinnen der AVADO-Studie waren 127 Frauen (17,3 %) mindestens 65 Jahre alt. Sie erhielten keine Vorbehandlung bezüglich der metastasierten Erkrankung, befanden sich im guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und hatten mehrheitlich ein hormonsensibles Mammakarzinom mit teilweise mehr als drei Metastasenlokalisationen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,5 Monaten blie-

ben die älteren Patientinnen unter der First-line-Behandlung mit Docetaxel plus 15 mg/kg Bevacizumab (alle drei Wochen) mit im Median 10,3 Monaten genauso lange progressionsfrei wie die Patientinnen der ITT-Analyse (median 10 Monate) und signifikant länger als die Patientinnen im Kontrollarm unter Docetaxel-Monotherapie (median 7,7 Monate). Gegenüber dem Kontrollarm entspricht dies einer Risikoreduktion um 52 % (HR 0,48; $p=0,0102$) (Abb. A+B). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch bei der objektiven Ansprechrate, die bei den älteren Patientinnen 62,2 % versus 64,1 % für das Gesamtkollektiv betrug; unter der Docetaxel-Monotherapie ohne Bevacizumab betrug sie 50 %.

Auch bei den älteren Patientinnen war die Kombination Docetaxel/Bevacizumab ähnlich wirksam wie eine Polychemotherapie. Sie zeichnete sich jedoch durch deutlich bessere Verträglichkeit aus. Die Subgruppenanalyse habe die stärkere Effektivität der Kombination im Vergleich zur Docetaxel-Monotherapie ohne klinisch relevant erhöhte Nebenwirkungen bestätigt, so Janni. Zudem habe sie gezeigt, dass Alter per se kein Ausschlusskriterium für diese Therapieoption ist.

Die Ergebnisse der AVADO-Subgruppenanalyse werden als bedeutsam für den klinischen Alltag bewertet, da die Hälfte aller Mammakarzinom-Patientinnen zumindest

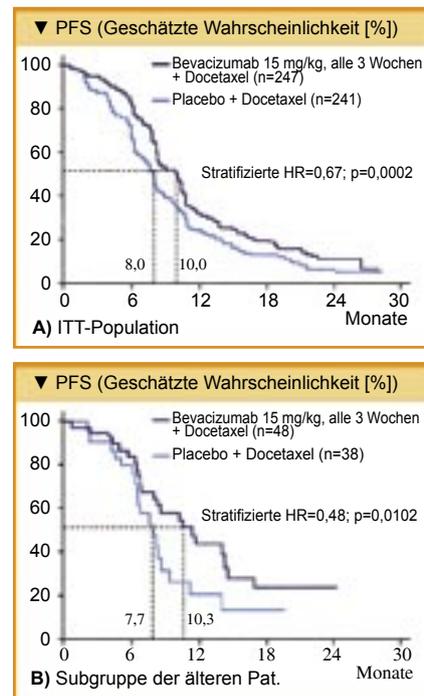


Abb. A+B: Progressionsfreies Überleben (PFS) in der AVADO-Studie:

A) Im Rahmen der Intent-to-Treat-Analyse (ITT)

B) Im Rahmen der Subgruppenanalyse von älteren Patientinnen (mod. nach ASCO 2009, #1094).

65 Jahre und älter ist. Allein aufgrund eingeschränkter Organfunktionen infolge des physiologischen Alterungsprozesses besteht ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko. „Der Einsatz der Bevacizumab/Docetaxel-Kombination ist bei entsprechender Indikation auch bei Patientinnen über 65 sinnvoll und praxisrelevant“, betonte der Referent. mk ◀

Quelle: Pressegespräch „ASCO 2009 – Therapierelevante Daten und neue Strategien in der Behandlung des Mammakarzinoms mit Taxotere“, am 30. Juni 2009 in Hamburg. Veranstalter: Sanofi-Aventis GmbH

Neuer Therapieansatz zur Behandlung von Osteoporose

Denosumab ist ein neuer Ansatz zur Frakturprävention bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose: Bei zweimal jährlicher Injektion verringert sich das Risiko für Wirbelkörperbrüche und Hüftfrakturen.

Signifikante Verringerung aller Skelettfrakturen

In der FREEDOM-Studie (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) hatten Frauen, denen halbjährlich eine subkutane Injektion Denosumab verabreicht wurde, im Vergleich zu Frauen, die Placebo erhielten, ein um 68 % verringertes

Risiko für Wirbelkörperfrakturen, ein um 40 % reduziertes Risiko einer Hüftfraktur und ein 20 % geringeres Risiko für nicht-vertebrale Frakturen. Während der drei Jahre dauernden randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Doppelblind-Studie stieg die Knochendichte bei den mit Denosumab behandelten Frauen signifikant an (8,8 % an der Lendenwirbelsäule und 6,4 % an der Gesamthüfte).

Die Gesamtinzidenz und die Art der Nebenwirkungen unter Denosumab waren in der FREEDOM-Studie mit der Placebogruppe vergleichbar. Auch die Rate unerwünschter Ereignisse (UE) war in beiden Gruppen gleich (93 %). Die Raten der schwerwiegenden UE

lagen bei 25,8 % unter Denosumab und bei 25,1 % unter Placebo. Die häufigsten UE in beiden Gruppen waren Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Bluthochdruck sowie Nasen- und Rachenentzündung. Bei den Patientinnen unter Denosumab wurde kein Fall von Kieferosteonekrose beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Form von Hautentzündungen traten in der Denosumab-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (0,4 % vs. <0,1 %). Es wurde ein leichter, vorübergehender Rückgang im Serum-Kalzium beobachtet, der aber keine erkennbare klinische Signifikanz hatte. ◀

Quelle: Amgen GmbH

Cummings SR, et al. 2009. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 361:756-765.

Oxycodon: Retardopioid in der Schmerztherapie



Als moderne Opioidtherapie hat sich die Schmerztherapie mit einem starken Agonisten (z.B. Oxycodon) kombiniert mit einem starken Antagonisten (z.B. Naloxon), zur Vermeidung von Nebenwirkungen etabliert. Die Behandlung mit oralen Retardpräparaten hat den Vorteil, dass die Traktion zum Erreichen der individuellen Dosis schneller als mit einem transdermalen Präparat erfolgen kann. Retardpräparate setzen die enthaltenen Wirkstoffe verzögert oder verlangsamt frei, so dass über längere Zeit ein konstanter Wirkspiegel der Substanz erreicht wird.

Oxycodon anstatt Morphin

Fentanyl und Oxycodon kommen heute in der Schmerztherapie häufiger zum Einsatz. „Diese starken Opioide sind breit einsetzbar und nebenwirkungsarm“, erklärte Prof.

Gerd Mikus (Heidelberg) beim Pressegespräch in Frankfurt/Main.

Im Vergleich zu anderen starken Opioiden weist Oxycodon die höchste Bioverfügbarkeit auf und wirkt nicht immunsuppressiv. Es hat eine Wirkdauer bis zu 12 Stunden und besitzt kaum aktive Metabolite. Weitere Vorteile sind laut Mikus geringes Interaktionspotential, geringe Kumulationsgefahr sowie die mögliche Kombination mit dem Opioidantagonisten Naloxon.

Individuelle Schmerztherapie in vier Wirkstärken

Targin® ist eine Fixkombination aus retardiertem Oxycodon mit retardiertem Naloxon und seit 2006 als Retardtablette in den Dosierungen 10mg/5mg und 20mg/10mg erhältlich. Ab August 2009 gibt es Targin® auch in den neuen Dosierungen 5mg/2,5 mg und 40 mg/20mg. Die

verschiedenen Wirkstärken ermöglichen eine individuelle Schmerztherapie. „Vor allem Patienten mit starken Bewegungsschmerzen, Arthrose, Osteoporose, neuropathischen und viszeralen Schmerzen sowie mit Tumorschmerzen können von einer Behandlung mit Targin® profitieren“ erläuterte Dr. Stefan Wirz (Bad Honnef).

Tumorpatienten profitieren besonders

Dr. Thomas Nolte (Wiesbaden) befürwortet die Verwendung von Targin® vor allem bei Tumorpatienten im Praxis-Alltag. Er berichtete von einer nicht-interventionellen Multicenterstudie mit 7 836 Patienten, die mit Targin® behandelt wurden, wobei – auch in der Subgruppe der 1 178 Tumorpatienten – die Schmerzreduktion sowie die Darmfunktion im Vergleich zur Vortherapie deutlich verbessert wurde. nk ◀

Quelle: Pressegespräch „Zweifach wirksame Schmerztherapie: ab jetzt in vier Wirkstärken“, am 17. Juni 2009 in Frankfurt/Main. Veranstalter: Mundipharma, Limburg/Lahn

10 Jahre Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V.

Sexuelle Funktionsstörungen belasten Paarbeziehungen: Während Männer am häufigsten an Erektionsproblemen und Störungen der Ejakulation leiden, klagen Frauen über Libido-, Orgasmus- und Erregungsstörungen. Seit zehn Jahren bietet das Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V. (ISG) am Universitätsklinikum Freiburg Informationen über Sexualität und Gesundheit an.

Befriedigendes Sexualeben wichtig für glückliche Partnerschaft

Eine Anfang Juni 2009 vom EMNID-Institut im Auftrag des ISG durchgeführte repräsentative Umfrage bei 1 002 Bundesbürgern (486 Männer, 516 Frauen) zeigt, dass für 79 % der befragten Frauen und Männer ein befriedigendes Sexualeben sehr wichtig für eine glückliche Partnerschaft ist. Guter Sex hat ähnlich hohen Stellenwert und trägt zu einer zufriedenen und erfüllenden Beziehung wie Vertrauen (99 %), gute Kommunikation (97 %), gemeinsame Interessen (88 %), finanzielle Sicherheit (86 %) sowie gemein-

same Freunde (80 %), berichtete PD Dr. Michael Berner (Freiburg) beim Jubiläumssymposium in Hamburg.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass Sex sowohl für Frauen als auch für Männer einen hohen Stellenwert hat. Bei Männern liegt er mit 83 % etwas höher als bei Frauen, von denen nur 75 % angegeben haben, dass für sie ein erfüllendes Sexualeben wichtig sei“, berichtete Berner.

Sexualfunktionsstörungen können erfolgreich behandelt werden

„Mit zunehmendem Alter nehmen Erektionsstörungen zu“, erklärte Prof. Ulrich Wetterauer, 1. Vorsitzender des ISG. Über 30 % der 60- bis 70-Jährigen leiden an einer erektilen Dysfunktion (ED), welche häufig als Komorbidität zu anderen Krankheiten wie zum Beispiel Diabetes entsteht. Diabetiker haben ein Risiko von 60 % an ED zu erkranken; ihnen kann durch eine medikamentöse und psychotherapeutische Therapie effektiv geholfen werden. Dennoch gibt es in der ärztlichen Praxis Verbesserungsbedarf: Etwa 10 % der von

sexuellen Funktionsstörungen Betroffenen wurden in den letzten drei Jahren bei Routineuntersuchungen nach ihrer sexuellen Gesundheit befragt, berichtete Wetterauer. Dieser vorherrschende Aufklärungsmangel über sexuelle Funktionsstörungen sollte stärker beachtet werden, gerade auch weil über 30 % der Männer aller Altersgruppen mit ihrer Sexualität unzufrieden sind. Grundsätzlich gebe es für jeden Mann erfolgreiche Behandlungsmöglichkeiten, so dass ein zufriedenes und glückliches Sexualeben nach einer erfolgreichen Behandlung wieder möglich sei.

Aufklärung und Beratung beim ISG

Unter www.isg-info.de können Betroffene anonym und kostenlos eine erste Beratung zu sexuellen Funktionsstörungen erhalten sowie medizinisches Informationsmaterial anfordern. Das Informationsangebot thematisiert hauptsächlich sexuelle Funktionsstörungen bei Männern, richtet sich jedoch mit zunehmender Nachfrage auch an weibliche Betroffene.

Nadja Klafke, Wiesbaden ◀

Quelle: Jubiläumssymposium: „Glück zurück – 10 Jahre Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V.“, am 24. Juni 2009 in Hamburg. Veranstalter: ISG, Freiburg

IBK 2009**1. Interdisziplinärer Beckenbodenkongress 2009**

Interdisziplinärer Fachkongress zu Erkrankungen und Funktionsstörungen des Beckenbodens und der Beckenorgane

am 16./17. Oktober 2009 in Berlin

Tagungsort:

axica Kongress- und Tagungszentrum, Pariser Platz 3, 10117 Berlin

Hauptthemen:

- Entwicklungsgeschichte und Anatomie des Beckenbodens
- Therapie der Harninkontinenz bei Mann und Frau
- Therapie der Analinkontinenz bei Mann und Frau
- Workshops
- Vorstellung Neues Deutsches Interdisziplinäres Beckenbodenzentrum
- Randbereiche bei der Behandlung von Beckenbodenerkrankungen

Im Anschluss: am 17. Oktober 2009 Patiententag

Kongressleitung:

Dr. Annett Gauruder-Burmester

Prof. Dr. med. Ingo B. Runnebaum, Frauenklinik Jena

Auskunft und Anmeldung:

www.kukm.de

Kongress- und Kulturmanagement GmbH, Weimar

Tel.: +49 3643 2468-0

Fax: +49 3643 2468-31

E-Mail: info@kukm.de


**5. Gemeinsame Jahrestagung
der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin und
Sexualtherapie (DGSMT) und der Österreichischen
Gesellschaft für Sexualmedizin (ASSM)**

vom 6. bis 8. November 2009 in Hannover

Tagungsort:

Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg Straße 1,
30625 Hannover

Themen (Auswahl):

- Vortragsreihe „Sexualität und Bindung“
- Blasenfunktionsstörungen und sexuelle Probleme
- Pro und Contra: Wie viel Liebe braucht der Sex – wie viel Sex braucht die Liebe
- Neues zur Diagnostik und Therapie der weiblichen Sexualstörungen
- Update männliche Sexualität
- Sadomasochisten und ihre Subkulturen

Kongressleitung:

Prof. Uwe Hartmann (Hannover) DGSMT

Dr. Elia Bragagna (Wien)

Dipl.-Psych. N. Christoff (Hannover)

Prof. Christian Stief (München) DGSMT

Dr. med. C. Neuhof (Steyerberg)

Auskunft und Anmeldung:

www.dgtsmt.de

Frau Baerbel Thierkopf, Frau Thierkopf, Fax: +49 511 5328873,

E-Mail: thierkopf.baerbel@mh-hannover.de

**IMPRESSUM****topgyn.info**

4. Jahrgang 2009

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 2009

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Druckauflage: 12 500 (IVW-geprüft)

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)

Euro 90,- inkl. Porto und Versand,

Einzelheft: Euro 19,-

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

top gynonko

In dieser Ausgabe:

Mammakarzinom

Toxizität adjuvanter Chemotherapien und Mortalität bei älteren Brustkrebs-Patientinnen mit Diabetes mellitus 1

Kieferosteonekrosen im Zusammenhang mit Bisphosphonaten bei Brustkrebs-Patientinnen 2

Okkulte axilläre Lymphknotenmetastasen nach Chemotherapie-induzierter pathologischer Komplettremission eines Lymphknotenbefalls 2

Vitamin-D-Mangel bei prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen trotz Supplementierung 3

Langzeitdaten zu hoch dosiertem Epirubicin adjuvant bei nodal-positivem Brustkrebs 4

Letrozol versus Anastrozol bei postmenopausalen Frauen mit Estrogenrezeptor-positivem Brustkrebs 5

Endokrine Therapien plus Zoledronat bei prämenopausalen Patientinnen ... 6

Zervixkarzinom

Carboplatin plus Paclitaxel bei rezidivierendem Zervixkarzinom nach Strahlentherapie 7

Ovarialkarzinom

Fulvestrant bei mehrfach rezidivierendem epithelalem Ovarialkrebs 8

Ovarialkarzinom

ERBB2-Amplifikation und progressionsfreies sowie Gesamtüberleben bei fortgeschrittenen suboptimal resektierten epithelialen Ovarialkarzinomen 8

Überlebensvorteile für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkrebs durch erweiterte primäre Zyto-reduktion 9

Endometriumkarzinom

Prävention von Sekundärkrebs während der Nachbeobachtung von Endometriumkrebs 10

ASCO 2009

Aktuelle Entwicklungen beim Mammakarzinom 11

10-Jahres-Analyse der Chemo N0 Studie 12

PARP-Inhibitor in Kombination mit Gemcitabin und Carboplatin bei metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs 14

ZORO: Goserelin zur Vermeidung von Chemotherapie-induzierter Ovarialinsuffizienz bei jungen Brustkrebs-Patientinnen 15

70-Gen-Signatur und Ansprechen auf Chemotherapie 16

Toxizität adjuvanter Chemotherapien und Mortalität bei älteren Brustkrebs-Patientinnen mit Diabetes mellitus



Wirkt sich ein Diabetes mellitus bei älteren Brustkrebs-Patientinnen und -Patienten auf die Toxizität adjuvanter Chemotherapien und die Mortalität aus?

Anhand multivariater Regressionsanalysen der Daten eines großen Krebsregisters sollte ermittelt werden, wie ein Diabetes bei Brustkrebs-Patienten das Anwendungsverhalten von adjuvanter Chemotherapie, deren Toxizität und das Krankheitsergebnis beeinflusst (Srokowski TP, et al. 2009):

Aus der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Medicare Datenbank wurden Brustkrebsfälle der Stadien I bis III identifiziert, die zwischen 1992 und 2002 diagnostiziert worden waren, und bei denen die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 66 Jahre und älter waren.

Höhere Chemotherapie-Toxizität und Gesamtmortalität bei Brustkrebs-Patienten mit Diabetes

Patientinnen und Patienten:

In der Kohorte waren unter insgesamt 70 781 älteren Brustkrebs-Patienten (70 254 Frauen und 527 Männer) 14 414 Diabetiker (20,4%).

Chemotherapien und Toxizität:

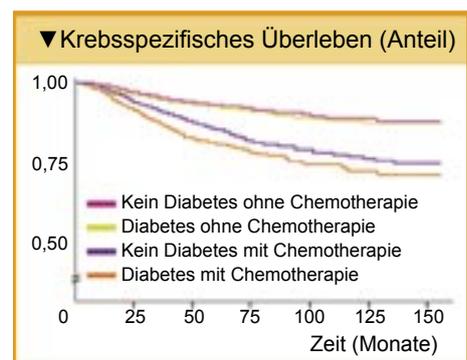
Aus der gesamten Kohorte hatten 11 826 Patienten (16,7 %) eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Darunter waren 2 484 Diabetiker (21 %). Allerdings waren bei ihnen Chemotherapien mit Anthrazyklinen oder Taxanen in signifikant geringerem Maße eingesetzt worden als bei nicht-diabetischen Brustkrebs-Patienten. Insgesamt 3 201 der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, mussten stationär aufgenommen werden. Gründe hierfür waren Toxizität der Chemotherapie (n=1 850), Infektion/Fieber (n=783), Neutropenie (n=833) und Anämie (n=858). Für Diabetiker war das Risiko für Hospitalisierung deutlich erhöht.

Krankheitsergebnisse:

Die Gesamtsterblichkeit war bei diabetischen gegenüber nicht diabetischen Brustkrebspatienten signifikant höher (Hazard Ratio: 1,35 (95% CI, 1,31-1,39)). Zwar deutlich weniger ausgeprägt galt das auch für die Brustkrebs-assoziierte Mortalität. Diesbezüglich ergaben multivariate Analysen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes und der Anwendung von adjuvanter Chemotherapie: Für Brustkrebs-Patienten mit und ohne Diabetes, die keine Chemotherapie erhalten hatten, wurde das gleiche Mortalitätsrisiko ermittelt. Aber bei Diabetikern mit Chemotherapie war die Sterblichkeit höher als bei entsprechenden Nichtdiabetikern (**Abb.**).

FAZIT: Bei Brustkrebs-Patienten (>99 % Frauen) mit Diabetes mellitus wurde ein erhöhtes Risiko für die mit der Chemotherapie zusammenhängende Toxizität sowie eine höhere Gesamtmortalität festgestellt als bei vergleichbaren Brustkrebs-Patienten ohne Diabetes.

→ Diese Daten werfen in erster Linie die Frage auf, warum die Brustkrebs-assoziierte Mortalität bei Diabetikern, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, höher ist als bei Nichtdiabetikern die eine Chemotherapie erhalten. Es wurde zwar ermittelt, dass aggressivere Therapien mit Anthrazyklinen und Taxanen bei Diabetikern seltener eingesetzt werden, doch dieser Faktor wurde in der multivaria-



Nicht korrigierte Brustkrebs-assoziierte Mortalität bei Patienten mit und ohne Diabetes, die jeweils entweder eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten oder nicht (nach Srokowski, et al. 2009).

ten Analyse berücksichtigt. Daher spekulieren die Autoren, dass bei Diabetikern oftmals geringere Dosierungen und kürzere Chemotherapie-kurse zur Anwendung kommen, oder Therapien aufgrund von Toxizität verfrüht abgebrochen werden. Vermutlich werden auch endokrine Therapien aufgrund der Multimedikation und infolge Toxizität bei Diabetikern oft nicht konsequent eingehalten. Offenbar sollten bei Diabetikern – trotz des erhöhten Risikos für Chemotherapie-assoziierte Toxizität – die Chemotherapie-kurse und/oder die Dosierungen möglichst nicht reduziert werden. jfs ◀

Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH, 2009. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 27:2170-2176.

Kieferosteonekrosen im Zusammenhang mit Bisphosphonaten bei Brustkrebs-Patientinnen

Wie häufig treten Kieferosteonekrosen bei Brustkrebs-Patientinnen unter einer Therapie mit Bisphosphonaten auf?

Mit Daten eines Krebsregisters sollten die Prävalenz von Kieferosteonekrosen im Zusammenhang mit Bisphosphonaten (BP-ONJ; bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws) bei Brustkrebs-Patientinnen ermittelt, und zugleich nach Faktoren in Verbindung mit der Entwicklung von BP-ONJ gefahndet werden (Walter C, et al. 2009):

Das Skelett ist die häufigste Lokalisation von Metastasen bei Brustkrebs-Patientinnen.

Nebenwirkungen einer Bisphosphonat-Therapie sind Akute-Phase-Reaktion, Affektionen der oberen Verdauungs- und Atemwege sowie Nierentoxizität. Seit 2003 wird BP-ONJ in zunehmendem Maße wahrgenommen.

In der retrospektiven Studie an der Dr. Horst Schmidt Klinik in Wiesbaden wurde auf Daten von Brustkrebs-Patientinnen zurückgegriffen, die zwischen Januar 2000 und März 2006 aufgrund von Knochenmetastasen mit Bisphosphonaten behandelt worden waren. Die Informationen stammten aus Krankenberichten und Befragungen der Patientinnen. Ferner wurden mit Einwilligung der Patientinnen Haus- und Zahnärzte befragt.

BP-ONJ bei Brustkrebs-Patientinnen nicht zu unterschätzen

Patientinnen:

Die Analyse wurde mit Daten von 75 noch lebenden Patientinnen durchgeführt, die bei der Diagnosestellung im Durchschnitt 58 Jahre (27 bis 89 Jahre) alt waren. Die Bisphosphonat-Therapie wurde median über 28 Monate (6-93 Monate) durchgeführt.

Bisphosphonat-Therapien

Sechszwanzig Patientinnen hatten ausschließlich Zoledronat, 24 ausschließlich Clodronat, sieben ausschließlich Ibandronat und drei ausschließlich Pamidronat erhalten. Bei sieben Patientinnen wurden verschiedene Bisphosphonate sequenziell mit Zoledronat gegeben, und acht Patientinnen waren mit unterschiedlichen Bisphospho-

nat-Kombinationen ohne Zoledronat behandelt worden.

Fälle von BP-ONJ

Eine BP-ONJ trat bei vier der 75 Studienteilnehmerinnen (5,3 %) auf. Sie hatten alle zuvor eine Chemotherapie sowie eine sequenzielle Therapie mit Tamoxifen und Aromatase-Inhibitoren erhalten, aber keine von ihnen war zuvor in der Kopf-Hals-Region bestrahlt worden. In drei Fällen entwickelte sich die Osteonekrose im Unterkiefer. Bei zwei Patientinnen hatte kurz zuvor eine Zahnextraktion stattgefunden.

FAZIT: Die Prävalenz von Kieferosteonekrosen bei Brustkrebs-Patientinnen im Zusammenhang mit einer Bisphosphonat-Therapie bezifferte sich auf 5,3 %.

→ Aufgrund des doch relativ häufigen Auftretens von BP-ONJ bei Brustkrebs-Patientinnen halten es die Autoren für unerlässlich, diesen Umstand bei der Empfehlung einer Bisphosphonat-Therapie mit den Patientinnen zu diskutieren. Insbesondere die Mundhygiene sollte besprochen und Erkundigungen über Zahnextraktionen und Parodontalerkrankungen eingeholt werden. *jfs* ◀

Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, et al. 2009. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. Cancer 115:1631-1637.

Okkulte axilläre Lymphknotenmetastasen bei Brustkrebs-Patientinnen nach Chemotherapie-induzierter pathologischer Komplettremission eines Lymphknotenbefalls

Wie häufig und klinisch relevant sind residuelle okkulte Metastasen in axillären Lymphknoten bei Brustkrebs-Patientinnen nach primärer Chemotherapie?

Häufigkeit und Signifikanz residueller okkulten Lymphknotenmetastasen nach primärer Chemotherapie sollten anhand archivierter Proben von Patientinnen mit lokalisierendem Brustkrebs, die aufgrund nachgewiesener axillärer Lymphknotenmetastasen mit einer primären Chemotherapie behandelt worden waren und eine pathologische Komplettremission des Lymphknotenbefalls in der Routineuntersuchung aufwiesen, mit immunhistochemischen Verfahren nachgewiesen werden (Loya A, et al. 2009):

Okkulte axilläre Lymphknotenmetastasen lassen sich bei 12 % bis 20 % der Frauen mit primärem Brustkrebs bei der Diagnosestellung mittels Hämatoxylin-Eosin

(HE)-Färbung bei der routinemäßigen pathologischen Untersuchung aufspüren. Nur bei 10 % bis 20 % der Patientinnen, die nach einer primären Chemotherapie gegen axilläre Lymphknotenmetastasen

keinen Lymphknotenbefall mehr aufwiesen, entwickelt sich ein Rezidiv.

Aus zwei prospektiven klinischen Prüfungen zur präoperativen Anthrazyklin-basierten primären Chemothe-

rapie wurden 51 Brustkrebs-Patientinnen mit histologisch nachgewiesenen Metastasen in Lymphknoten identifiziert, bei denen es zu einer pathologischen Komplettremission des Lymphknotenbefalls gekommen war. An archiviertem Probenmaterial (insgesamt 762 Lymphknoten) wurden immunhistochemische Färbungen auf Zytokeratin durchgeführt.

Keine negative Beeinflussung der Prognose bei Detektion okkulten Lymphknotenmetastasen

Patientinnen:

Bei acht der 51 Patientinnen (16 %) wurden okkulte Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Zwischen ihnen und den restlichen 43 Fällen ohne okkulte Lymphknotenmetastasen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Tumorgröße (Baseline),

Stadium (Baseline), regionärer Lymphknotenbefall (Baseline), Metastasen (Baseline), Stadium (Baseline), pathologischer Komplettremission der Brust sowie Estrogenrezeptor (ER)- und Progesteronrezeptor (PR)-Status.

Prognostische Bedeutung

Das mediane Follow-up betrug 63 Monate (13-173 Monate). Bei fünf der Patientinnen ohne okkulte Lymphknotenmetastasen und keiner Patientin mit okkulten Lymphknotenmetastasen kam es zu einem Rezidiv. Der Unterschied hatte aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz. Da der Trend aber widersprüchlicherweise eine bessere Prognose bei Vorhandensein okkulten Metastasen auswies, scheint es unwahrscheinlich zu sein, dass sich bei größeren Patientenkollektiven ein entgegen gerichtetes Ergebnis einstellen würde.

FAZIT: Residuelle okkulte Lymphknotenmetastasen sind nach primärer Chemotherapie nicht ungewöhnlich. Ihnen kommt offenbar keine prognostische Bedeutung zu.

→ Bei lokalisiertem Brustkrebs haben sich für die primäre Chemotherapie gegenüber der adjuvanten Chemotherapie keine Vorteile nachweisen lassen. Dennoch wird ihr verschiedentlich Bedeutung beigemessen, da hierdurch möglicherweise lokalisiert fortgeschrittener Brustkrebs heruntergestuft oder zur Brusterhaltung beigetragen werden kann. Zudem liefert eine primäre Chemotherapie Erkenntnisse über die In-vivo-Chemosensitivität des Tumors. jfs ◀

Loya A, Guray M, Hennessy BT, et al. 2009. Prognostic significance of occult axillary lymph node metastases after chemotherapy-induced pathologic complete response of cytologically proven axillary lymph node metastases from breast cancer. *Cancer* 115:1605-1612.

Vitamin-D-Mangel bei prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen trotz Supplementierung

Lässt sich ein Vitamin-D-Mangel bei Brustkrebs-Patientinnen durch standardmäßige Vitamin-D-Supplementierung ausgleichen?

Die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels bei prämenopausalen Frauen mit Brustkrebs zu Beginn einer adjuvanten Chemotherapie und nach einem Jahr, in dem Vitamin D supplementiert wurde, sollte ermittelt werden (Crew KD, et al. 2009):

Vitamin-D-Mangel liegt verschiedenen Berichten zufolge bei bis zu 50 % der erwachsenen Bevölkerung vor. Bei einem Mangel an 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) im Serum ist das Brustkrebsrisiko erhöht. Ferner erhöhen sich bei einem 25-OHD-Mangel bei Brustkrebs-Patientinnen das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko.

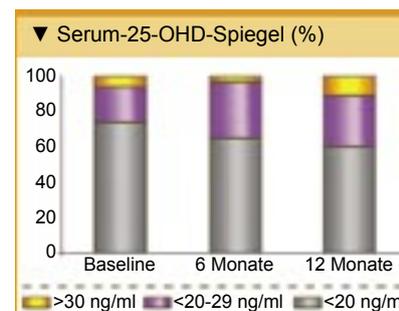
An der Untersuchung beteiligten sich 103 Frauen mit Brustkrebs Stadium I bis II, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten und an einer Interventionsstudie mit Zoledronat teilnahmen. Die Patientinnen nahmen täglich Vitamin D (400 IU) und 1000 mg Kalziumkarbonat ein.

Als Vitamin-D-Mangel wurde eine Konzentration <20 ng/ml an 25-OHD und als Vitamin-D-Insuffizienz eine Konzentration zwischen 20 und 29 ng/ml im Serum definiert.

Supplementierung von täglich 400 IU Vitamin D bei prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen inadäquat

Patientinnen:

Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen betrug 43 Jahre (22-54 Jahre). Alle Patientinnen erhielten adjuvant vier bis acht Zyklen einer Chemotherapie, und etwa zwei von drei Frauen wurden zusätz-



Verteilung des Studienkollektivs entsprechend der Bewertung der Konzentration an 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) im Serum als Mangel, Insuffizienz und Suffizienz zu verschiedenen Zeitpunkten des Studienverlaufs (nach Crew KD, et al. 2009).

lich hormonell behandelt. Nahezu ein Drittel der Teilnehmerinnen hatte zuvor schon Vitamin-D-Supplemente eingenommen.

Vitamin-D-Status

Zu Beginn der Untersuchung hatten 74 % der Frauen einen Vitamin-D-Mangel (im Mittel 17 ng/ml 25-OHD [3-42 ng/ml]). Der Anteil der Frauen mit Vitamin-D-Mangel verringerte sich durch die Vitamin-D-Supplementierung nach sechs Monaten auf 65 % und nach zwölf Monaten auf 60 % (Abb.).

FAZIT: Die Prävalenz von Vitamin-D-Mangel bei prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen ist hoch und verringert sich bei Supplementierung von täglich 400 IU Vitamin D nur unwesentlich.

→ Auch wenn keine gesicherten Daten zur Verringerung der Brustkrebs-Mortalität bei Vitamin-D-Supplemen-

tierung vorliegen, empfiehlt es sich im Interesse der Knochengesundheit, bei prämenopausalen Patientinnen für eine adäquate Vitamin-D-Versorgung Sorge zu tragen. Ein hinreichend hoher Vitamin-D-Spiegel trägt bei Frauen zur Vermeidung von Oberschenkelhalsbrüchen bei. Dieser Zusammenhang spielt insbesondere für Brustkrebs-

Patientinnen eine wichtige Rolle, da ihr Risiko für Frakturen signifikant erhöht ist. *jfs* ◀

Crew KD, Shane E, Cremers S, et al. 2009. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoig adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 27:2151-2156.

Langzeitdaten zu hoch dosiertem Epirubicin adjuvant bei nodal-positivem Brustkrebs

Sind Wirksamkeit und langfristige Verträglichkeit einer Behandlung mit hoch dosiertem Epirubicin plus Cyclophosphamid (HEC) der mit klassischem oralen Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF) überlegen?

Die 15-Jahres-Daten der belgischen Multizenterstudie zur Wirksamkeit und langfristigen Toxizität von HEC, niedrig dosiertem Epirubicin (EC) und klassischem oralen CMF in der adjuvanten Behandlung von nodalpositivem Brustkrebs wurden veröffentlicht (de Azambuja E, et al. 2009):

Die 4-Jahres-Daten der aktuellen Studie ergaben für HEC eine Überlegenheit gegenüber EC (27 % weniger Ereignisse), nicht aber gegenüber CMF. Auch die französische Adjuvant Stu-

dy Group ermittelte für höher dosiertes Epirubicin gegenüber niedriger dosiertem Epirubicin ein überlegenes zehnjähriges krankheitsfreies und Gesamtüberleben.

Die Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group zeigte mit den Daten des 15-jährigen Follow-up einen anhaltenden Benefit für die adjuvante Chemotherapie bei den Rezidivraten und beim Überleben in allen wesentlichen Patientinnen-Gruppen (prä- und postmenopausal, ER-positiv/-negativ, nodalpositiv/-negativ).

An der belgischen randomisierten Studie waren Frauen bis 70 Jahre alt mit operablem Brustkrebs, die sich einer radikalen Mastektomie oder Lumpektomie plus Axilladissektion unterzogen hatten, beteiligt. Aufnahmekriterien waren, dass zumindest einer von zehn resektierten Lymphknoten befallen war, freie Resektionsränder, sowie kein metastasierter Brustkrebs.

Hoch-dosiertes Epirubicin deutlich wirksamer als niedrig dosiertes Epirubicin

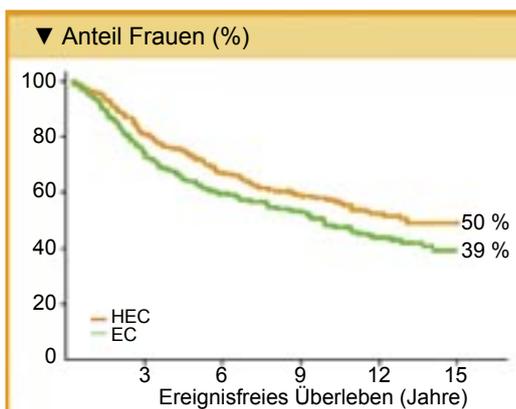
Patientinnen:

In den drei Gruppen – HEC (n=255), EC (n=267), CMF (n=255) – bestanden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Patientinnen- und Tumorcharakteristika. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 12,2 Jahre (0,4 bis 17,3 Jahre) und war in den Gruppen in etwa gleich lang. Bis zur gegenwärtigen Analyse wurden 389 Fälle von ereignisfreiem Überleben und 284 Todesfälle registriert. Die 15-Jahres-Raten betragen für CMF 45 %, für HEC 50 % und für EC 39 %. Im Gesamtüberleben bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Kongestive Herzinsuffizienz

Das Risiko, eine kongestive Herzinsuffizienz zu entwickeln, war unter einer HEC-Therapie deutlich höher als unter einer CMF-Therapie (CMF n=1; EC n=5; HEC n=11). Statistische Signifikanz ergab sich für HEC vs. CMF (p=0,006), nicht aber für HEC vs. EC (p=0,21).

FAZIT: Das ereignisfreie Überleben bei Frauen mit nodalpositivem Brustkrebs nach adjuvanter Behandlung mit hoch dosiertem Epirubicin plus Cyclophosphamid war zwar dem mit niedriger dosiertem Epirubicin plus Cyclophosphamid nicht aber dem mit klassischem oralen Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF) überlegen.



Kaplan-Meier-Berechnungen des ereignisfreien Überlebens von Patientinnen mit nodalpositivem Brustkrebs nach adjuvanter Chemotherapie mit höher dosiertem Epirubicin plus Cyclophosphamid (HEC) gegenüber dem ereignisfreien Überleben mit niedriger dosiertem Epirubicin plus Cyclophosphamid (EC) (nach Azambuja et al. 2009).

→ Eine Empfehlung, das HEC-Regime in der täglichen klinischen Praxis einzusetzen, wird von den Autoren aufgrund des erhöhten Risikos für Kar-

diotoxizität im Zusammenhang mit der kumulierten Dosis von Epirubicin und der Nichtüberlegenheit gegenüber CMF nicht gegeben. *jfs* ◀

de Azambuja E, Paesmans M, Beauduin M, et al. 2009. Long-term benefit of high-dose epirubicin in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: 15-year efficacy results of the Belgian multicenter study. *J Clin Oncol* 27:720-725.

Letrozol versus Anastrozol bei postmenopausalen Frauen mit Estrogenrezeptor-positivem Brustkrebs

Unterscheiden sich Letrozol und Anastrozol in der neoadjuvanten Situation bei postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen hinsichtlich der Beeinflussung biologischer Marker?

Die Kurzzeiteffekte von Letrozol und Anastrozol auf die Expression von Estrogen- und Progesteronrezeptoren (ER bzw. PR) sowie die des Proliferationsmarkers Ki67 sollten bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, operablem Brustkrebs verglichen werden (Murray J, et al. 2009):

Veränderungen der Proliferationsrate lassen sich anhand der Ki67-Expression innerhalb von 14 Tagen nach Beginn einer Behandlung eines Aromatase-Inhibitors nachweisen. Sie sind Prädiktoren des langfristigen Krankheitsergebnisses.

Die beiden nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitoren Anastrozol und Letrozol haben sich bei postmenopausalen Frauen mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem Brustkrebs sowohl in der metastasierten, adjuvanten als auch neoadjuvanten Situation gegenüber Tamoxifen als effektiver erwiesen. Postmenopausale Patientinnen mit ER-positivem, operablem Brustkrebs (in drei Fällen bilateral) wurden die 14 Tage vor dem Eingriff entweder mit 2,5 mg Letrozol oder mit 1 mg Anastrozol behandelt. Die Teilnehmerinnen durften ab 14 Tage vor der Rekrutierung keinerlei Hormontherapie angewandt haben.

Proben aus den Biopsien vor Studienbeginn und aus dem resektierten Tumor wurden bezüglich der Expression von ER, PR (jeweils nach ALLRED Scores) und Ki67 verglichen.

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Anastrozol und Letrozol

Patientinnen:

Die Analysen basieren auf den Daten von 100 Patientinnen (102 Tumore), die Anastrozol erhielten und 105 Patientinnen (106 Tumore), die Letrozol erhielten. Das mittlere Alter der Frauen betrug 64 Jahre (43 bis 86 Jahre).

Veränderung der Expression von ER, PR und Ki67

Die Veränderung der ALLRED ER- und PR-Scores zeigten eine trendmäßig stärkere Verringerung in der Letrozol-Gruppe, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Sowohl Letrozol als auch Anastrozol verringerten die Proliferation in vergleichbarem Maße äußerst effektiv. Bei 200 von 208 Tumoren kam es nach der Behandlung zu einem Abfall des Anteils Ki67-markierter Zellen. In beiden Gruppen war der Abfall hochsignifikant.

Die Proliferationsrate war bei Patientinnen mit einem ER-Score 6-8 er-

heblich geringer als bei Patientinnen mit einem ER Score 2-5. In beiden Kategorien wurde aber eine signifikante Veränderung bei der Zahl Ki67-positiver Zellen sowohl mit Letrozol als auch mit Anastrozol registriert. Unterschiede zwischen beiden Substanzen waren nicht signifikant.

HER2-Status

Die HER2-positiven Tumoren proliferierten anfänglich deutlich stärker als die HER2-negativen Tumoren. sowohl bei HER2-positiven als auch bei HER2-negativen Tumoren kam es mit beiden Aromatase-Hemmern zu einer deutlichen Verringerung der Proliferation.

FAZIT: Unter einer 14-tägigen Behandlung mit Letrozol und Anastrozol verringerten sich die Expressionsraten der Estrogen- und Progesteronrezeptoren sowie die Proliferation vergleichbar deutlich.

→ Das Ergebnis bestätigt frühere Befunde, wonach Anastrozol und Letrozol bei ER-positivem Brustkrebs keine signifikanten Unterschiede in ihren Ansprechraten und der Zeit bis zur Progression aufweisen.

Gegenwärtig ist eine große Phase-III-Studie im Gange, bei der Letrozol und Anastrozol adjuvant bei Frauen mit nodal- und ER-positivem Brustkrebs hinsichtlich klinischer Unterschiede verglichen werden. Ferner läuft eine Studie mit beiden Aromatase-Hemmern bei gering ER-exprimierendem Brustkrebs. *jfs* ◀

Murray J, Young OE, Renshaw L, et al. 2009. A randomised study of the effects of letrozole and anastrozole on oestrogen receptor positive breast cancers in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 114:495-501.



Endokrine Therapien plus Zoledronat bei prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen

Wie wirkt sich ovarielle Suppression in Kombination mit Anastrozol oder Tamoxifen sowie jeweils mit oder ohne zusätzliche Zoledronat-Therapie bei prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen auf verschiedene Überlebensparameter aus?

Die Effektivität einer dreijährigen Therapie mit Goserelin plus Anastrozol oder Tamoxifen sowie jeweils mit oder ohne zusätzliches Zoledronat bei prämenopausalen Frauen mit „endocrine responsive“ frühem Brustkrebs wurde bewertet (Gnant M, et al. 2009):

Die Behandlung mit der Kombination von Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH)-Analoge plus Tamoxifen ist Standard bei prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen, da sie zumindest ebenso effektiv, aber deutlich besser verträglich ist als zytotoxische Chemotherapien.

Bei postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen haben sich Aromatase-Hemmer gegenüber Tamoxifen als überlegen erwiesen.

Diel et al. (1998) haben gezeigt, dass eine Behandlung mit Clodronat bei Brustkrebs-Patientinnen mit hohem Risiko für Fernmetastasen das Vorkommen wie auch das Neuauftreten von Knochen- und viszeralen Metastasen signifikant reduzieren kann.

Insgesamt 1 803 prämenopausale Frauen mit Estrogenrezeptor (ER)- und/oder Progesteronrezeptor (PR)-positivem frühem Brustkrebs der Stadien T1 oder T2 wurden nach der

chirurgischen Behandlung randomisiert entweder mit:

- Goserelin (3,8 mg subkutan alle 28 Tage) + Anastrozol (1 mg/d oral),
- Goserelin + Anastrozol + Zoledronat (4 mg intravenös alle 6 Monate),
- Goserelin + Tamoxifen (20 mg/d oral) oder
- Goserelin + Tamoxifen + Zoledronat drei Jahre lang behandelt.

Als primärer Endpunkt wurden krankheitsfreies Überleben und als sekundäre Endpunkte das rezidivfreie sowie das Gesamtüberleben festgelegt.

Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bei Zugabe von Zoledronat

Patientinnen:

Von den beteiligten 1 803 Brustkrebs-Patientinnen (medianes Alter: 45 Jahre) hatten 75 % ein T1-Stadium und 30 % einen positiven Nodalstatus. Alle Tumoren waren ER- und/oder PR-positiv. Anhand des Reiner Score für die Färbung von Tumor-Zellkernen ließ sich in 85 % der Fälle ein ausgezeichnetes Ansprechen auf endokrine Therapien („highly endocrine responsive“) erwarten. Bei 5,4 % der Frauen hatte eine neoadjuvante Chemotherapie stattgefunden.

Effektivität

Nach einem Follow-up von 47,8 Monaten waren 137 Ereignisse eingetreten, die den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben berührten: 42 Todesfälle, 30 lokoregionäre Rezidive, 70 Fernrezidive (39 Knochenmetastasen, 16 Ereignisse in der kontralateralen Brust und 19 primäre Tumoren außerhalb der Brust).

Hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens wie auch hinsichtlich des rezidivfreien und Gesamtüberlebens unterschieden sich die Ergebnisse in den Gruppen mit Anastrozol und Tamoxifen nicht, wenn jeweils kein Zoledronat zugegeben wurde. Erhielten die Patientinnen aber zusätzlich Zoledronat, verbesserte sich das krankheitsfreie Überleben signifikant (**Abb.**). Die Verringerung errechnete sich zu 36 %.

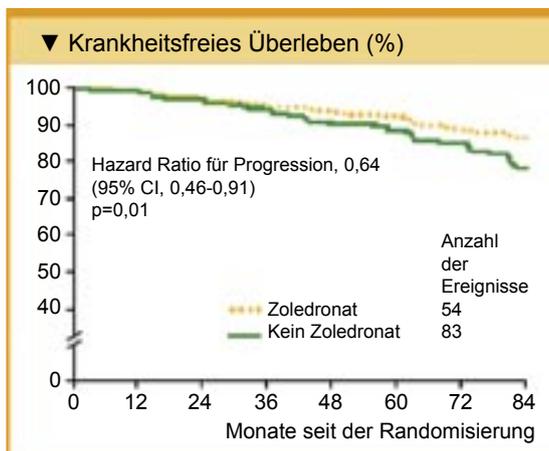
FAZIT: Die Therapien mit Goserelin plus Anastrozol oder Tamoxifen bei Patientinnen mit endokrin ansprechendem frühem Brustkrebs zeigten nach einem Follow-up von 48,7 Monaten vergleichbare Effektivität. Bei Zugabe von Zoledronat verlängerte sich das krankheitsfreie Überleben signifikant.

→ In den Ergebnissen dieser Studie der Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 12 (ABCSG-12) findet sich erstmals eine Bestätigung des von Diel et al. (1998) berichteten Überlebensvorteils für Brustkrebs-Patientinnen durch eine Bisphosphonat(Clodronat)-Behandlung.

Bemerkenswert sind die vergleichbaren Effekte von Anastrozol und Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien und rezidivfreien Überlebens bei prämenopausalen Frauen mit ER-positivem Brustkrebs. jfs ◀

Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. 2009. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 360:679-691.

Diel IJ, Solomayer E-F, Costa SD, et al. 1998. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 339:367-363.



Kaplan-Meier-Berechnung des krankheitsfreien Überlebens bei prämenopausalen Frauen mit frühem Brustkrebs, die eine endokrine Therapie (Goserelin plus Anastrozol oder Tamoxifen) mit oder ohne zusätzlich Zoledronat erhalten haben (nach Gnant et al. 2009).

Carboplatin plus Paclitaxel bei rezidivierendem Zervixkarzinom nach definitiver Strahlentherapie

Wie effektiv ist die Behandlung mit Carboplatin-Paclitaxel bei rezidivierendem Zervixkrebs nach definitiver Strahlentherapie im Vergleich zur Behandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie ohne Taxan?

Anhand einer retrospektiven Analyse wurden Ansprechrate und rezidivfreies Überleben von Patientinnen mit rezidivierendem Zervixkrebs nach definitiver Bestrahlung auf eine Therapie mit Paclitaxel-Carboplatin gegenüber Taxan-freien, Platin-basierten Chemotherapien verglichen (Mabuchi S, et al. 2009):

Die Kombination Carboplatin-Paclitaxel hat sich bei Ovarialkrebs der Kombination Cisplatin-Paclitaxel hinsichtlich Wirksamkeit bei deutlichen Vorteilen bei der Toxizität als ebenbürtig erwiesen.

Ausgewertet wurden die Krankenberichte von 59 aufeinander folgenden Zervixkarzinom-Patientinnen, die nach definitiver Strahlentherapie aufgrund eines Rezidivs entweder mit Carboplatin-Paclitaxel (n=28) oder mit einer Platin-basierten Chemotherapie ohne Taxan (n=31) behandelt worden waren.

Carboplatin-Paclitaxel wirksam und gut tolerabel

Patientinnen:

Die Teilnehmerinnen in beiden Gruppen wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede in ihren kliniko-pathologischen Merkmalen auf. Insbesondere der Performance-Status – ein unabhängiger prognostischer Faktor beim Zervixkarzinom – war vergleichbar.

Effektivität:

Unter der Behandlung mit Carboplatin-Paclitaxel war es zu fünf Komplet- und neun partiellen Remissionen gekommen. Damit lag die Ansprechrate bei 68 %. Bei fünf Patientinnen wurde eine Kompletremission, bei 14 eine partielle Remission und bei zwei eine stabile Krankheit beobachtet. Bei den Behandlungen mit Taxan-freien, Platin-basierten Chemo-

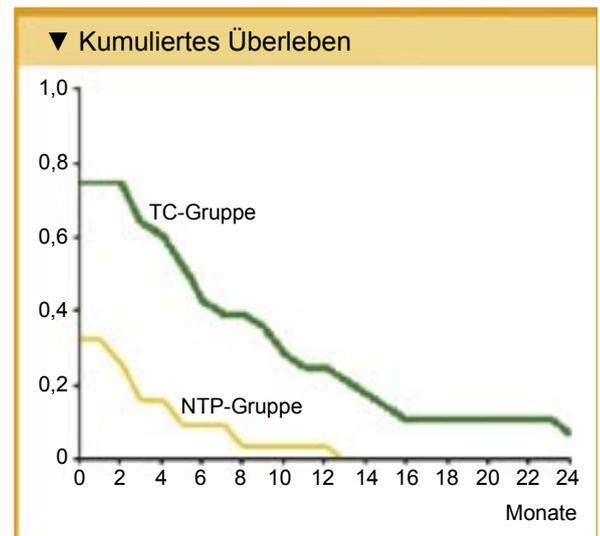
therapien wurde ein Ansprechen in 22,6 % der Fälle registriert. Die Behandlung mit Carboplatin-Paclitaxel war der mit Taxan-freien, Platin-basierten Chemotherapien signifikant überlegen: Ansprechrate $p=0,001$; progressionsfreies Überleben $p<0,0001$. Die Kombination Carboplatin-Paclitaxel zeigte insbesondere bei Adenokarzinomen eine erhöhte Wirksamkeit.

Verträglichkeit:

Die Behandlung mit Carboplatin-Paclitaxel war allgemein gut toleriert worden. Am häufigsten wurde hämatologische Toxizität beobachtet. Grad 3- und 4-Toxizitäten trat bei 21 Patientinnen (77,8 %) auf. Es handelte sich in allen Fällen um Neutropenien. Bei den Behandlungen mit Taxan-freien, Platin-basierten Chemotherapien wurden Grad 3- und 4-Toxizitäten bei 18 Patientinnen (58 %) registriert. In vier Fällen handelte es sich um nicht-hämatologische Toxizitäten (Nausea, Erbrechen, gastrointestinale Toxizität). Insgesamt unterschied sich das Vorkommen von Grad 3- und 4-Toxizitäten in beiden Gruppen nicht signifikant.

FAZIT: Die Kombination Carboplatin-Paclitaxel erwies sich bei Patientinnen mit rezidivierendem Zervixkarzinom nach definitiver Bestrahlung als wirksam und gut tolerabel.

→ Die Autoren glauben, dass die Kombination Carboplatin-Paclitaxel als Alternative zu Cisplatin-Pa-



Vergleich des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen mit rezidivierendem Zervixkarzinom in der Carboplatin-Paclitaxel (TC)- und der Kontrollgruppe mit Taxan-freier, Platin-basierter (NTP) Chemotherapie (nach Mabuchi et al. 2009).

clitaxel bei rezidivierendem Zervixkarzinom Berücksichtigung finden sollte. Andererseits haben sich die Optionen für die Versorgung solcher Patientinnen, seit dem Zeitraum, in dem die Behandlungen der Patientinnen des Studienkollektivs stattgefunden haben, bereits erweitert.

jfs ◀

Mabuchi S, Morishige K, Fujita M, et al. 2009. The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. *Gynecol Oncol* 113:200-204.

Fulvestrant bei mehrfach rezidivierendem epithelalem Ovarialkrebs

Ist Fulvestrant – ein Estrogenrezeptor (ER)-Antagonist – bei mehrfach rezidivierendem, ER-positivem, epithelalem Ovarialkrebs als Salvage-Therapie wirksam?

Nachdem sich die ER-Blockade bei rezidivierenden, ER-positiven Mammakarzinomen von klinischem Nutzen und guter Verträglichkeit erwiesen hat, sollte ermittelt werden, ob ein klinischer Benefit auch für rezidivierende ER-positive Ovarialkarzinome erreichbar ist (Argenta PA, et al. 2009):

Wiederholte Salvage-Therapien führen bei einigen Patientinnen mit mehrfach rezidivierendem Ovarialkarzinom zur Remission, wobei jedoch bei meist zunehmend kürzeren progressionsfreien Intervallen oft eine Anhäufung von Toxizitäten in Kauf genommen werden muss.

Für die Phase-II-Studie mit Fulvestrant kamen Patientinnen mit folgenden Kriterien in Frage:

- histologisch nachgewiesenes, ER-positives, rezidivierendes oder persistierendes Ovarialkarzinom,
- zuvor zumindest zwei zytotoxische Therapien, von denen zumindest eine Platin-basiert war,
- messbare Krankheit nach RECIST-Kriterien oder steigendes CA-125,
- adäquate Organfunktionen innerhalb 14 Tagen bei Studienaufnahme,
- ≥18 Jahre, GOG Performance Status 0-3,

- chirurgische Kastration,
- keine in den drei Wochen vor der Aufnahme vorausgegangene endokrine Therapie, Chemotherapie oder Bestrahlung.

Primärer Endpunkt waren 90 Tage klinischer Benefit: Komplettremission + partielle Remission + stabile Krankheit.

Kaum Remissionen aber vielfach Stabilisierung der Krankheit

Patientinnen:

Die Einschlusskriterien wurden von 26 Patientinnen erfüllt. Sie hatten median zuvor fünf Behandlungen (2-13) erhalten und wurden aktuell mit zumindest einer Dosis Fulvestrant behandelt.

Effektivität:

Anhand modifizierter Rustin-Kriterien wurde in einem Fall komplettes

Ansprechen, in einem Fall partielles Ansprechen und in neun Fällen eine Stabilisierung der Krankheit registriert. Anhand modifizierter RECIST-Kriterien wurde bei 13 Patientinnen eine Stabilisierung der Krankheit erreicht. Der primäre Endpunkt 90 Tage klinischer Benefit wurde bei acht Patientinnen (31 %; alle stabile Krankheit) erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 62 Tage.

FAZIT: Fulvestrant wurde allgemein gut vertragen und führte in zahlreichen Fällen von mehrfach rezidivierendem Ovarialkarzinom zumindest zur Stabilisierung der Krankheit.

→ Die Untersucher räumen ein, dass klinischer Benefit als primärer Endpunkt der Studie – insbesondere angesichts der geringen Ansprechrate – als Schwachpunkt ausgelegt werden kann. Andererseits argumentieren sie, dass auch objektives Ansprechen keine Garantie für ein verlängertes Gesamt- oder auch nur krankheitsfreies Überleben sei. Zweifelsfrei sei aber die Zeit, in der der Patientin eine zytotoxische Therapie erspart werden kann, für sie wertvoll und ist somit ein relevanter Endpunkt. *jfs* ◀

Argenta PA, Thomas SG, Judson PL, et al. 2009. A phase II study of fulvestrant in the treatment of multiply-recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 113:205-209.

ERBB2-Amplifikation und progressionsfreies sowie Gesamtüberleben bei fortgeschrittenen suboptimal resektierten epithelialen Ovarialkarzinomen

Von der Gynecologic Oncology Group (GOG) wurde nach Verbindungen zwischen einer *ERBB2*-Amplifikation bei EOC und dem Tumor-Ansprechen, dem Krankheitsstatus nach Chemotherapie, dem progressionsfreien sowie Gesamtüberleben (PFS bzw. OS) gefahndet.

Analysiert wurden Fälle von suboptimal resektierten fortgeschrittenen EOC, bei denen die Frauen an GOG 111 einer multi-zentrischen, randomisierten Phase-III-

Studie zum Vergleich von Cyclophosphamid + Cisplatin mit Paclitaxel + Cisplatin, teilgenommen hatten, und von denen ein Paraffinblock des Tumors zur Verfügung stand. Die Pro-

ben wurden mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) unter Verwendung von Sonden für *ERBB2* und das Zentromer von Chromosom 17 (CEP 17) auf *ERBB2*-Amplifikation untersucht.

ERBB2-Amplifikation ohne prädiktive oder prognostische Bedeutung beim fortgeschrittenen EOC

Patientinnen:

Die Patientinnen entsprachen den Kriterien für GOG 9404, einem Protokoll für retrospektive Translationsforschung zur Untersuchung von p53 und *ERBB2* bei fortgeschrittenem EOC.

ERBB2-Amplifikation (>2 Kopien ERBB2 / CEP 17):

Eine *ERBB2*-Amplifikation >2 Kopien *ERBB2* / CEP 17 (2,2 bis 33,7 Kopien) wurde in 9 der 133 Fälle (7 %) festgestellt.

Es bestand kein Zusammenhang der *ERBB2*-Amplifikation mit Alter, Rasse/Ethnizität, GOG Performance Status, Krankheitsstadium, Zelltyp, histologischem Grad, messbarem Krankheitsstatus oder Aszitesvolumen oder Tumoranprechen, PFS und OS.

ERBB2-Amplifikation (>4 Kopien ERBB2/Zellkern):

Eine *ERBB2*-Amplifikation >2 Kopien *ERBB2*/Zellkern (4,2 bis 49,2 Kopien) wurde in 12 der 133 Fälle (9 %) festgestellt.

Es bestand eine positive Korrelation mit dem Alter. Hingegen wurde kein Zusammenhang der *ERBB2*-Amplifikation

mit Ethnizität, GOG Performance Status, Krankheitsstadium, Zelltyp, histologischem Grad, messbarem Krankheitsstatus, Aszitesvolumen, Tumoranprechen, PFS und OS registriert.

FAZIT: Eine *ERBB2*-Amplifikation bei fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkrebs kommt relativ selten vor und hat bei suboptimaler Resektion und Behandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie keine prädiktive oder prognostische Bedeutung.

→ Eine Überexpression des *ERBB2*-Protoonkogens findet sich bei 11 % bis 30 % der EOC. Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen *ERBB2*-Überexpression und dem Krankheitsergebnis lieferten diskrepante Ergebnisse.

Das ist die bislang größte Analyse der prognostischen Bedeutung einer *ERBB2*-Amplifikation beim EOC. Ins-

besondere ist hervorzuheben, dass mit FISH eine sehr akkurate Methode zur Detektion der *ERBB2*-Amplifikation angewandt worden ist, und dass die Patientinnen-Population nach primärer suboptimaler Debulking-Operation relativ einheitlich therapiert worden ist. Allerdings erwies sich die Behandlung mit Cyclophosphamid + Cisplatin der mit Paclitaxel + Cisplatin als unterlegen. Dem wurde in den statistischen Analysen Rechnung getragen.

jfs ◀

Farley J, Fuchiuj S, Darcy KM, et al. 2009. Associations between *ERBB2* amplifikation and progression-free survival and overall survival in advanced stage, suboptimally-resected epithelial ovarian cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 113:341-347.

Überlebensvorteile für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkrebs durch erweiterte primäre Zytoreduktion

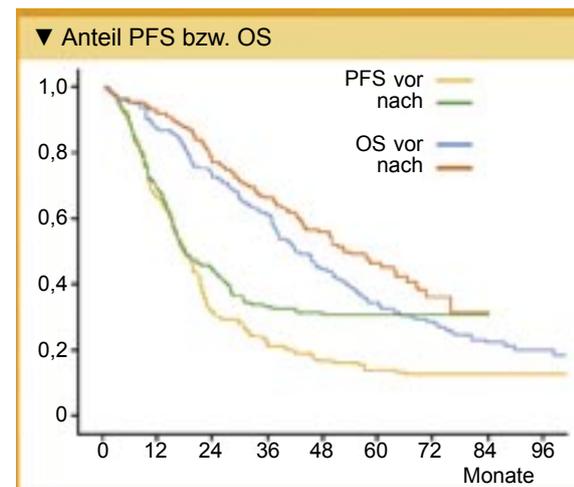
Wirkt sich eine Erhöhung des Anteils optimaler primärer Zytoreduktionen beim fortgeschrittenem Ovarialkrebs positiv auf Überlebensparameter aus?

Nach der Umstellung des Operationsverfahrens bei fortgeschrittenem Ovarialkrebs unter Einbeziehung umfangreich auf den Oberbauch ausgedehnter zytoreduktiver Maßnahmen im Jahr 2000 in einer New Yorker Institution sollten das progressionsfreie und Gesamtüberleben der Patientinnen vor und nach dem programmatischen Wechsel im operativen Vorgehen verglichen werden (Chi DS, et al. 2009):

Bei so genannter optimaler primärer Zytoreduktion lassen sich Überlebensvorteile gegenüber der suboptimalen primären Zytoreduktion oder dem Debulking erzielen. Um den Anteil an optimalen Zytoreduktionen auf >50% zu steigern, gelten operative Eingriffe im Oberbauch als unerlässlich.

Alle Frauen mit Ovarial-, Tuben- und Peritonealkrebs der Stadien IIC und IV, die sich in den Jahren von 1996 bis 2004 am Memorial Slo-

an-Kettering Cancer Center in New York einer primären Zytoreduktion unterzogen hatten, wurden identifiziert. Während des Jahres 2000 wurde ein programmatischer Wechsel im operativen Vorgehen hin zu einem umfangreicheren Debulking im Oberbauch vollzogen. Damit lassen sich zwei Gruppen von Patientinnen unterscheiden: (1) diejenigen, die in den Jahren 1996-1999 und (2) jene, die in den Jahren 2001-2004 operiert worden waren. Das Umstellungsjahr 2000 bleibt ausgeklammert.



Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) jeweils vor und nach Erhöhung der Rate an optimalen primären Zytoreduktionen infolge Erweiterung des operativen Vorgehens durch Ausweitung der Resektionen auf den Oberbauch (nach Chi et al. 2009).

Zu den ausgedehnten operativen Maßnahmen im Oberbauch gehören Peritonektomie des Diaphragmas, Splenektomie, distale Pankreatektomie, partielle Resektion der Leber, Cholezystektomie und gegebenenfalls Resektion von Tumorherden an der Porta hepatis. →

Signifikante Verbesserung beim PFS und OS

Patientinnen:

Für die Analyse wurden verwertbare Daten von insgesamt 378 Patientinnen identifiziert. Deren mittleres Alter betrug 61 Jahre. In den meisten Fällen war ein seröses Ovarialkarzinom im Stadium IIIC vom histologischen Grad 3 diagnostiziert worden. Zwischen den Gruppen von Patientinnen, bei denen der Eingriff vor (n=168) oder nach (n=210) der Ausdehnung des Operationsprogramms auf den Oberbauch vorgenommen worden ist, bestand bezüglich der Patientinnen- und Tumor-Charakteristika nur beim Anteil seröser Karzinome (61 % bzw. 86 %) ein signifikanter Unterschied.

PFS und OS:

In Gruppe 2 war an 38 % der Patientinnen ein ausgedehnter Eingriff im Oberbauch vorgenommen worden. Der Anteil optimaler Zytoreduktionen stieg in den Jahren 2001 bis 2004 von 46 % auf 80 %. Der Anteil an 5-Jahres-PFS und -OS war in Gruppe 2 signifikant höher als in Gruppe 1 (31 % vs. 14 % bzw. 47 % vs. 35 %) (Abb.).

FAZIT: Nach Umstellung auf erweiterte zytoreduktive Bemühungen im Oberbauch beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom verbesserten sich das progressionsfreie und das Gesamtüberleben signifikant.

→ Die Autoren betonen, dass sich die Behandlungsweisen bezüglich Kon-

solidierungstherapie, persistierender Krankheit und Tumor-Rezidiven über den gesamten Zeitraum der Analyse nicht wesentlich geändert haben, so dass dieser Aspekt keinen Einfluss auf die unterschiedlichen PFS und OS in beiden Patientinnen-Gruppen haben könnte. Ebenso spräche das verbesserte PFS bei radikalerem operativen Vorgehen gegen Effekte neuerer und besserer Salvage-Chemotherapien. Das verbesserte Überleben sei allein auf den programmatischen Wechsel im operativen Vorgehen zurückzuführen. *jfs* ◀

Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. 2009. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 114:26-31.

Prävention von Sekundärkrebs während der Nachbeobachtung von Endometriumkrebs

Ist für Frauen mit Endometriumkrebs das Risiko für sekundären Brust- oder kolorektalen Krebs erhöht?

Anhand einer Datenbank-Recherche sollten die Inzidenz von sekundärem Brustkrebs und kolorektalem Krebs bei Frauen mit Endometriumkrebs sowie deren Teilnahme an diesbezüglichen Screening-Maßnahmen ermittelt werden (Kwon JS, et al. 2009):

Für die Analysen wurden aus einer Datenbank alle Frauen in Ontario (Kanada) identifiziert, die zwischen 1996 und 2000 an Endometriumkrebs erkrankt waren und bei denen vor dieser Diagnose kein Brustkrebs oder kolorektaler Krebs aufgetreten war.

Kein erhöhtes Brustkrebsrisiko für Frauen mit Endometriumkrebs

Patientinnen:

Die Studienkohorte bestand aus 3 473 Frauen, bei denen zwischen 1996 und 2000 Endometriumkrebs diagnostiziert worden war. Das mittlere Alter betrug 63 Jahre. Die 5-Jahres-Rezidivrate belief sich auf 15 % und das 5-Jahres-Gesamtüberleben auf 79,3 %.

Inzidenz von sekundärem Brust- und kolorektalem Krebs:

Die Alters-standardisierten Inzidenzraten für Brustkrebs und kolorektalen Krebs bei Frauen mit Endometriumkrebs betragen 0,5 % bzw. 0,7 % verglichen mit 0,5 % bzw. 0,2 % in der allgemeinen weiblichen Bevölkerung.

Teilnahme an Screening-Maßnahmen Alters-standardisiert beteiligten sich von den Endometriumkrebs-Patientinnen 64 % an Screening-Maßnahmen für Brustkrebs und 30 % an Screening-Maßnahmen für kolorektalen Krebs. In der allgemeinen weiblichen Bevölkerung waren es entsprechend 31% bzw. 15%. Insbesondere Frauen über 70 Jahre alt und Frauen mit niedrigem sozio-ökonomischen Status beteiligten sich am seltensten

an Screening-Maßnahmen zur Entdeckung von Sekundärkrebs.

FAZIT: Frauen mit Endometriumkrebs hatten etwa das gleiche Risiko für Brustkrebs wie Frauen in der allgemeinen Bevölkerung, jedoch war ihr Risiko für kolorektalen Krebs deutlich erhöht.

→ Das in der Studie ermittelte nicht erhöhte Brustkrebsrisiko für Frauen mit Endometriumkrebs steht im Widerspruch zu früheren Befunden. Andererseits räumen die Autoren ein, dass der Ausschluss von Frauen mit zuvor diagnostiziertem Brustkrebs aus der Studie, zur Unterschätzung eines Zusammenhangs beider Krebsentitäten geführt haben könnte, zumal Brustkrebs normalerweise in einem früheren Lebensalter diagnostiziert wird als Endometriumkrebs. Unter den jünger als 50-jährigen Frauen mit Endometriumkrebs befanden sich mutmaßlich (Angaben dazu lagen nicht vor) auch einige Frauen mit Lynch-Syndrom. Hierdurch wäre das Risiko für kolorektalen Krebs ohnehin erhöht. *jfs* ◀

Kwon JS, Elit L, Saskin R, et al. 2009. Secondary cancer prevention during follow-up for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 113:790-795.



American Society of Clinical Oncology
Making a world of difference in cancer care

ASCO 2009 – Aktuelle Entwicklungen beim Mammakarzinom

Im Fokus der 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) stand in diesem Jahr die gezielte und personalisierte Krebstherapie. Mit „personalisierter Medizin“ ist aber keineswegs die individuelle Therapie einer einzelnen Person gemeint. Vielmehr steht dahinter die Optimierung der Behandlung durch die Zuordnung des Patienten zu bestimmten Indikationsgruppen. Auf diese Strategie wird in Zukunft sehr viel Wert gelegt, und reine Therapiestudien beim frühen Mammakarzinom treten deshalb eher in den Hintergrund. Es werden große Anstrengungen unternommen, Tumor-Charakteristika zu identifizieren, anhand derer insbesondere zwischen Patientinnen, die eine Therapie benötigen und solchen, bei denen sie nicht nötig ist, unterschieden werden kann. Eine solche Möglichkeit wurde beim Vortrag von Frau Prof. N. Harbeck auf dem ASCO eindrucksvoll aufgezeigt.



Prof. Dr. med.
Nadia Harbeck
(Köln)

Frühes Mammakarzinom

Eines der wesentlichen Hilfsmittel, um Therapien zielgerichtet auf die spezifische Tumorerkrankung zuzuschneiden, sind Prognose-Tests wie der uPA/PAI-1-Test beim frühen Mammakarzinom. Hierzu konnte Frau Harbeck auf dem diesjährigen ASCO die abschließenden 10-Jahres-Daten der Chemo N0-Studie präsentieren, die den uPA/PAI-1 eindeutig als Prognoseparameter auf höchstem Evidenzniveau validieren. Der Nutzen für die einzelne Brustkrebs-Patientin besteht hauptsächlich darin, dass ihr bei Vorliegen niedriger Protein-Werte im Tumor und noch keinem Befall der axillären Lymphknoten eine Chemotherapie erspart werden kann. Weitere Prognose-Tests sind in der Warteschleife von denen in der Therapie des frühen Mammakarzinoms weitere Fortschritte auch hinsichtlich der Einsparung von Chemotherapien erwartet werden.

Ebenfalls in Richtung Individualisierung der Therapie zielen Bestrebungen, anhand von Gen-Expressionsprofilen prognostische und prädiktive Aussagen treffen zu können. Hierzu wurde auf dem ASCO unter anderem eine interessante Metaanalyse zur 70-Gen-Signatur (MammaPrint) vorge-

stellt. Im Vorgriff auf in Europa laufende MINDACT-Studie stellten die Autoren fest, dass der 70-Gen-Signatur prädiktiver Wert hinsichtlich des Benefits einer Chemotherapie zukommt.

Metastasiertes Mammakarzinom

Auch auf dem diesjährigen ASCO zeichnete sich beim metastasierten Mammakarzinom kein Durchbruch in Richtung heilbare Erkrankung ab. In der metastasierten Situation sind es nach wie vor die kleinen Schritte, mit denen die konventionelle Chemotherapie aufwartet. Das gilt hinsichtlich der Erhaltung von Lebensqualität aber auch der Verlängerung von Lebenszeit. Es setzt sich zunehmend das Prinzip durch, wirksame Medikamente nacheinander einzusetzen. Im Wesentlichen gilt hierbei die Devise: „Soviel wie nötig, sowenig wie möglich“. Damit lässt sich eine Übertherapie mit unnötigen Belastungen für die Patientin aber auch eine Untertherapie vermeiden. Nicht unerhebliche Fortschritte wurden in letzter Zeit durch den Einsatz von Bevacizumab erzielt. Nach dem ASCO ist die Datenlage zu Bevacizumab nach den Ergebnissen der RIBBON-1-Studie und nach den Ergebnis-

sen zweier vorausgegangener Studien eindeutig: Danach kann der Angiogenesehemmer in der First-line-Therapie sowohl mit Capecitabin, mit Taxanen als auch mit Anthrazyklinen kombiniert werden. In allen Fällen kommt es zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens. Andererseits fanden auf dem ASCO 2009 verschiedene vielversprechende innovative, zielgerichtete Therapeutika, die in klinischen Phase-II-Studien geprüft wurden, große Beachtung. Als Highlight galt eine Untersuchung zu dem PARP-Inhibitor BSI-201, in der – besonders erwähnenswert – auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen wurde. Nachdem die Effektivität des neuen monoklonalen Anti-HER2-Antikörpers Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab bereits letztes Jahr auf dem ASCO berichtet worden ist, wurde die Studie erfolgreich fortgeführt, und zugleich auch die Wirksamkeit von Pertuzumab als Monotherapie festgestellt. *jfs* ◀

Quelle: Vortrag Prof. Nadia Harbeck: „ASCO 2009 – Aktuelle Entwicklungen beim Mammakarzinom“ beim Post-ASCO 2009: „Fortschritte in der Krebstherapie: Wo stehen wir?“ am 25. Juni 2009 in Köln. Veranstalter Roche Pharma AG.

10-Jahres-Analyse der Chemo N0 Studie

Ist die uPA/PAI-1-Konzentration im Mamma-Tumorgewebe ein prädiktiver Parameter?

Präsentiert wurden die abschließenden 10-Jahresdaten der multizentrischen prospektiven Chemo-N0-Studie zur Validierung des Biomarkers uPA/PAI-1 für die Therapieentscheidung bei nodal-negativen Patientinnen mit Mammakarzinom (Harbeck N, et al. 2009):

In Zwischenanalysen und einer gepoolten EORTC-Analyse erwies sich ein hoher Spiegel an uPA/PAI-1 als prädiktiver Faktor für verbesserte Überlebensparameter bei Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie. AGO- und ASCO-Richtlinien empfehlen die Bestimmung von uPA- und PAI-1 zur Risikoabschätzung bei nodal-negativem Brustkrebs.

Die Rekrutierung nodal-negativer Brustkrebs-Patientinnen erfolgte von 1993 bis 1998 an zwölf Zentren. Teilnehmerinnen mit niedrigen uPA- und PAI-1-Werten wurden beobachtet. Patientinnen mit hohen uPA- und/oder PAI-1-Werten wurden in Beobachtung und Chemotherapie (CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) randomisiert. Frauen, die die Randomisierung ablehnten, wurden beobachtet (Abb. 1).

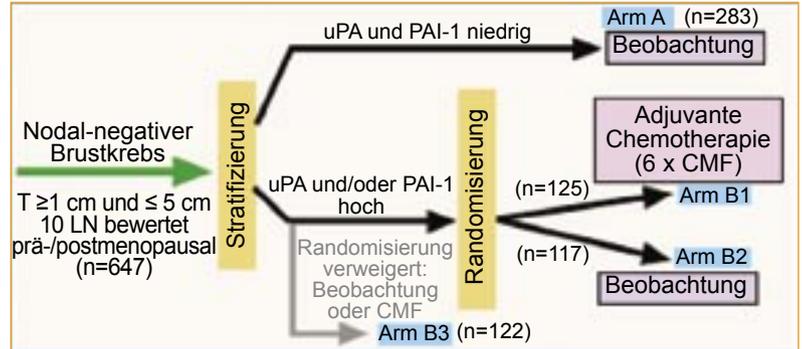


Abb. 1: Design der multizentrischen, prospektiven Chemo N0-Studie (Jänicke et al. 2001; Harbeck N, et al. 2009).

Die Bestimmung von uPA/PAI-1 erfolgte mittels eines ELISA aus frischem Probenmaterial in fünf Laboratorien.

Patientinnen:

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 113 Monate (5-167 Monate). Die Verteilung der Patientencharakteristika auf die Arme mit niedri-

gem versus hohen uPA/PAI-1-Spiegel sind ähnlich mit Ausnahme des Hormonrezeptorstatus. Hier sind signifikant mehr Patientinnen im Arm mit niedrigem uPA/PAI-1-Spiegel (0,0009).

Effektivität:

Bei der Gesamtheit der beobachteten Patientinnen ergab sich ein lang-

Die von Prof. Dr. Nadia Harbeck mitentwickelte Testmethode, mit der die Konzentration bestimmter Eiweißstoffe (uPA und PAI-1) im Tumorgewebe gemessen wird, kann Patientinnen und Ärzten dabei helfen, sich für oder gegen eine vorbeugende Chemotherapie zu entscheiden.

Mit dem uPA/PAI-1-Test wird gemessen, wie aggressiv Brustkrebszellen sind. Hilfreich ist das Ergebnis vor allem für Patientinnen, deren Achsellymphknoten frei von Tumorbefall sind. Bei einem niedrigen uPA/PAI-1-Gehalt haben sie eine sehr gute Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und können sogar erwägen, auf eine vorbeugende (adjuvante) Chemotherapie zu verzichten. Um den Gehalt von uPA/PAI-1 zu messen, wird frisches oder tiefgefrorenes Tumorgewebe untersucht, das bei einer Stanzbiopsie oder Operation entnommen wurde.

Dieser Test ist seit 2002 in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) verankert. Seit Ende 2007 wird der Test auch in den Leitlinien der ASCO (American Society of Clinical Oncology) empfohlen, er sollte daher zur Therapieentscheidung bei frühem Brustkrebs mit berücksichtigt werden.

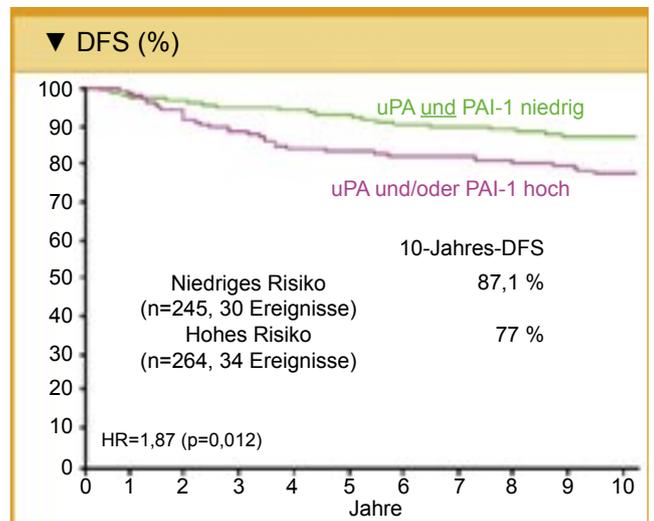


Abb. 2: Die 10-Jahres-Rezidivrate lag in der gesamten Beobachtungsgruppe (n=409) (randomisiert plus nicht randomisiert) bei hohem uPA/PAI-1-Spiegel um 10,1% höher als bei niedrigem uPA/PAI-1-Spiegel (Harbeck N, et al. 2009).

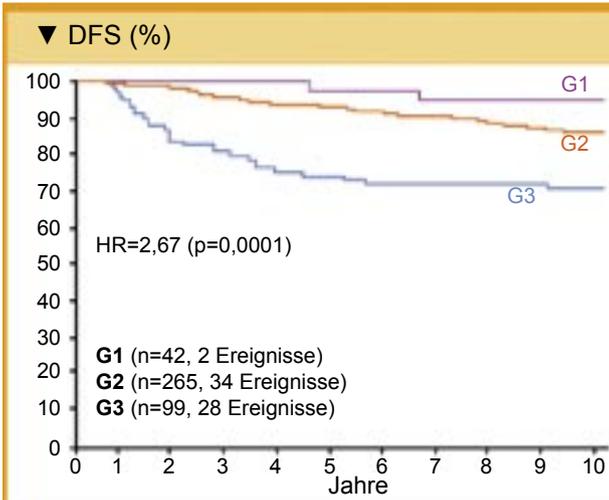


Abb. 3: Einfluss des Tumorgrades auf das krankheitsfreie Überleben bei Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie (Harbeck N, et al. 2009)

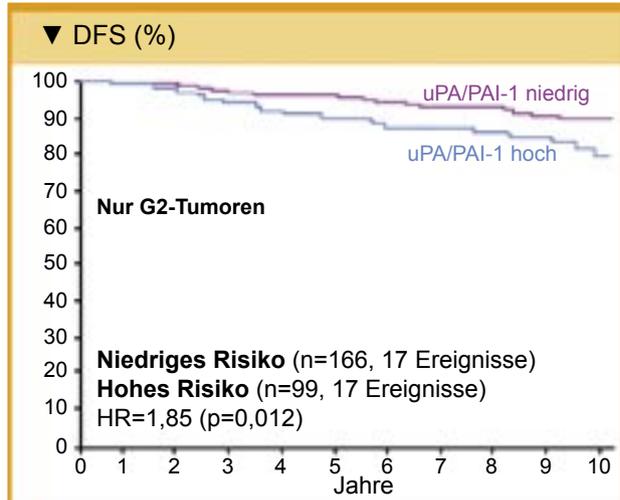


Abb. 4: Einfluss des Tumorgrades auf das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie gesondert nach niedrigem und hohem uPA/PAI-1-Spiegel (Harbeck N, et al. 2009).

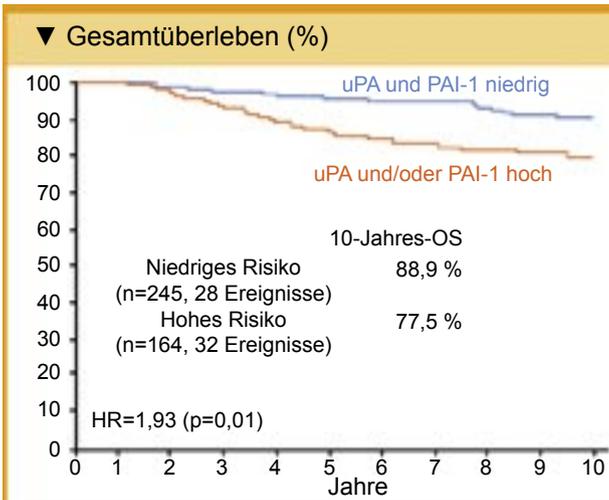


Abb. 5: Langfristiger prognostischer Einfluss von uPA/PAI-1 auf das Gesamtüberleben (Harbeck N, et al. 2009)

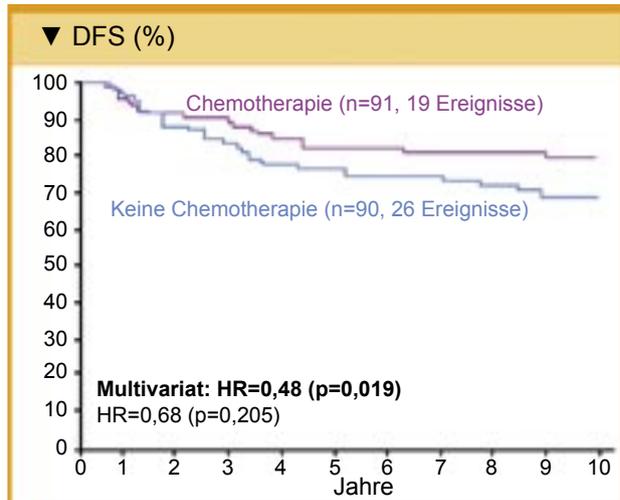


Abb. 6: Hochrisiko-Patientinnen profitieren von einer Chemotherapie (Harbeck N, et al. 2009).

fristiger prognostischer Einfluss des uPA/PAI-1-Spiegels auf das krankheitsfreie Überleben (**Abb. 2**):

Der Einfluss des uPA/PAI-1-Spiegels entsprechend dem Tumorstadium wirkt sich bei G2-Tumoren dahingehend aus, dass bei dieser „Zwischengruppe“ zwischen Tumoren mit niedrigem und hohem Risiko unterschieden werden kann (**Abb. 3, 4**):

Ohne Chemotherapie betrug der Unterschied im Gesamtüberleben nach 10 Jahren zwischen der Patientengruppe mit niedrigem und hohem uPA/PAI-1-Spiegel 11,4 % (**Abb. 5**). Hochrisiko-Patientinnen, die in die Therapie nach dem CMF-Protokoll randomisiert wurden, hatten eine

26 % niedrigere Rückfallrate als die Patientinnen im Beobachtungsarm. Der Behandlungsvorteil war gemäß der Protokollanalyse signifikant: Hazard-Ratio 0,48 (p=0,018) für DFS, nicht jedoch für das Gesamtüberleben: Hazard-Ratio 0,64 (p=0,162). Im Gesamtkollektiv der Hochrisiko-Patientinnen profitierten die mit CMF behandelten Frauen hinsichtlich des DFS (**Abb. 6**).

FAZIT: Die abschließenden 10-Jahresdaten der Chemo N0-Studie validieren uPA/PAI-1 als einen Prognoseparameter für Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom auf höchstem Evidenzniveau (LOE1).

→ Erstmals ist es möglich mit einem Biomarker in der adjuvanten Situation eine Gruppe von Patientinnen zu definieren, der bei Verzicht auf eine Chemotherapie ein langes krankheitsfreies Überleben in Aussicht gestellt werden kann. In der laufenden NNBC-3-Studie wird die optimale Chemotherapie für Patientinnen mit einem Hochrisiko-Spiegel an uPA/PAI-1 evaluiert. *jfs* ◀

Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al. Chemo N0 Study Group, 2009. Final 10-year analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. J Clin Oncol 27:15s (suppl; abstr 511).

PARP-Inhibitor in Kombination mit Gemcitabin und Carboplatin bei metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs

Wie wirkt sich BSI-201 – ein Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor – in Kombination mit Gemcitabin und Carboplatin bei metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs auf Überlebensparameter aus?

In einer randomisierten Phase-II-Studie sollten der klinische Benefit, das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) bei metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs unter einer Chemotherapie mit Gemcitabin und Carboplatin (G/C) mit oder ohne zusätzliches BSI-201 bewertet werden (O'Shaughnessy J, et al. 2009):

Bei dreifach negativem Brustkrebs findet sich häufig eine *BRCA1*-Mutation. Das bedeutet von vornherein einen Defekt im DNA-Reparatursystem. Bei DNA-Reparaturmechanismen spielt ferner die Poly(ADP-Ribose)-Polymerase eine Schlüsselrolle, indem sie DNA-Strangbrüche aufspürt und deren Reparatur einleitet. Die Hemmung von PARP in Tumorzellen mit *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen, die durch eine zytotoxische Therapie geschädigt sind, führt zu genomischer Instabilität und Zelltod. Im Prinzip werden Tumorzellen daran gehindert, die durch eine Chemotherapie verursachten Schäden an der DNA zu reparieren und damit zu überleben.

Verschiedene präklinische Modelle haben gezeigt, dass Kombinationen eines PARP-Inhibitors mit zytotoxischen Therapien (Chemotherapie, Bestrahlung) synergistisch wirken können.

Bei den Teilnehmerinnen lag eine messbare Erkrankung vor. Sie hatten zuvor ≤ 2 zytotoxische Therapien für Estrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-negativen, metastasierten Brustkrebs erhalten. Die Patientinnen wurden in einen G/C-Arm und in

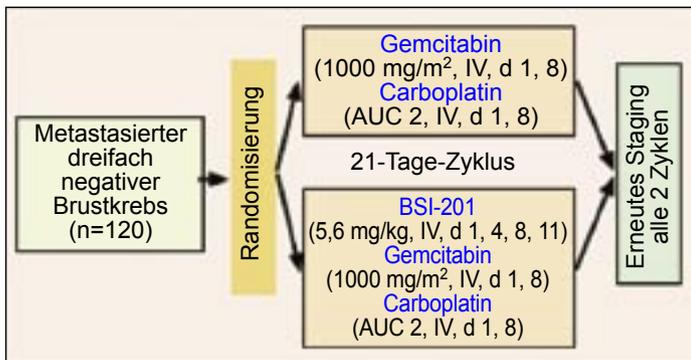


Abb. 1: Behandlungsschema der randomisierten Phase-II-Studie. Patientinnen im Arm mit Gemcitabin/Carboplatin allein konnten nach einem Krankheitsprogress in den Arm mit Gemcitabin/Carboplatin + BSI-201 wechseln (O'Shaughnessy J, et al. 2009).

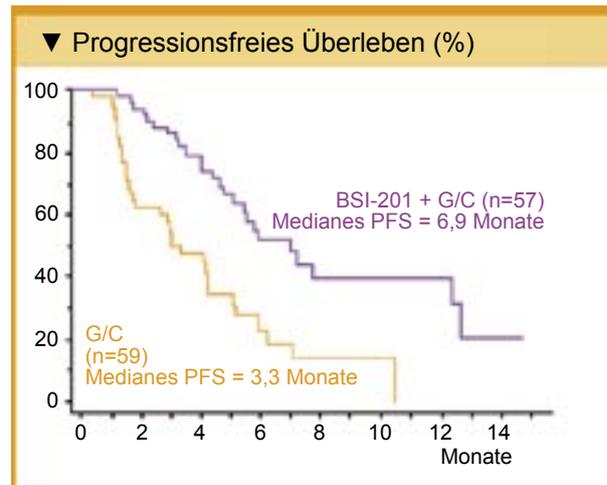


Abb. 3: Gesamtüberleben (OS) bei 57 Patientinnen mit metastasiertem, dreifach negativem Brustkrebs, bei 59 Patientinnen, die mit Gemcitabin/Carboplatin (G/C) plus BSI-201 behandelt worden sind, und bei 59 Patientinnen, die mit G/C allein behandelt worden sind. Medianes PFS = 9,2 Monate bzw. 5,7 Monate; Hazard Ratio = 0,348 (95% CI, 0,189-0,649); p=0,0005 (O'Shaughnessy J, et al. 2009).

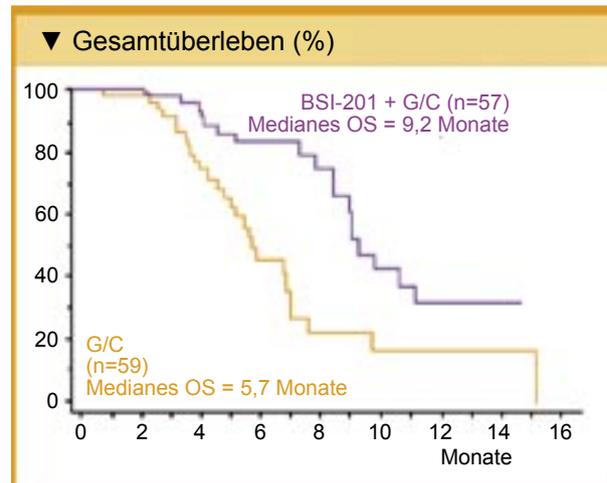


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben (PFS) bei 57 Patientinnen mit metastasiertem, dreifach negativem Brustkrebs, die mit Gemcitabin/Carboplatin (G/C) plus BSI-201 behandelt worden sind, und bei 59 Patientinnen, die mit G/C allein behandelt worden sind. Medianes PFS = 6,9 Monate bzw. 3,3 Monate; Hazard Ratio = 0,342 (95% CI, 0,200-0,584); p=0,0001 (O'Shaughnessy J, et al. 2009).

einen (G/C + BSI-201)-Arm 1:1 randomisiert (**Abb. 1**).

Endpunkte waren der klinische Benefit (CBR = CR + PR + SD \geq 6 Monate), progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Ergebnisse

Effektivität:

Analysen der ersten 86 von geplanten 120 Patientinnen ergaben signifikante Vorteile beim GBS, dem PFS (**Abb. 2**) und dem OS (**Abb. 3**) für den (G/B + BSI-201)-Arm gegenüber dem G/C-Arm.

Verträglichkeit:

Häufigste schwere Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) waren Neutro-

penien (25 von 57 mit BSI-201 plus GC behandelten Frauen bzw. 31 von 59 Frauen im G/C-Arm), Thrombozytopenie und Anämie. Im (G/C + BSI-201)-Arm traten keine Fälle von febriler Neutropenie auf. Unter BSI-201 nahmen weder die Häufigkeit noch der Schweregrad der mit einer Chemotherapie assoziierten unerwünschten Ereignisse zu.

FAZIT: Mit BSI-201 plus Gemcitabin/Carboplatin (G/C) verbesserten sich der klinische Benefit, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben hochsignifikant gegenüber einer Therapie mit G/C allein.

→ Bemerkenswert ist, dass von dem PARP-Inhibitor offenbar der seltene Fall einer Verbesserung des Parame-

ters Gesamtüberleben zu erwarten ist. Das ist insbesondere für die dreifach negativen Mammakarzinome bedeutsam, da es für sie bislang keine zugelassenen Therapiestandards gibt. Diese Tumore können äußerst aggressiv sein und haben insgesamt eine erhöhte Metastasierungsrate verbunden mit einer ungünstigen Überlebenschance.

Ferner ist hervorzuheben, dass mit BSI-201 keine erhöhte Toxizität zu erwarten ist. *jfs* ◀

O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. 2009. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial J Clin Oncol 27:15s (suppl; abstr 3).

ZORO: Goserelin zur Vermeidung von Chemotherapie-induzierter Ovarialinsuffizienz bei jungen Brustkrebs-Patientinnen

Lässt sich durch Goserelin bei jungen Brustkrebs-Patientinnen mit Anthrazyklin-Chemotherapie die Ovarfunktion schützen?

In der randomisierten Phase-II-Studie sollte geprüft werden, ob es durch das Ruhigstellen der Ovarien unter einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie mit dem GnRH-Agonisten Goserelin bei jungen Patientinnen mit primärem, Hormonrezeptornegativem Mammakarzinom zu einem früheren Einsetzen der Ovarfunktion kommt (Gerber B, et al. 2009):

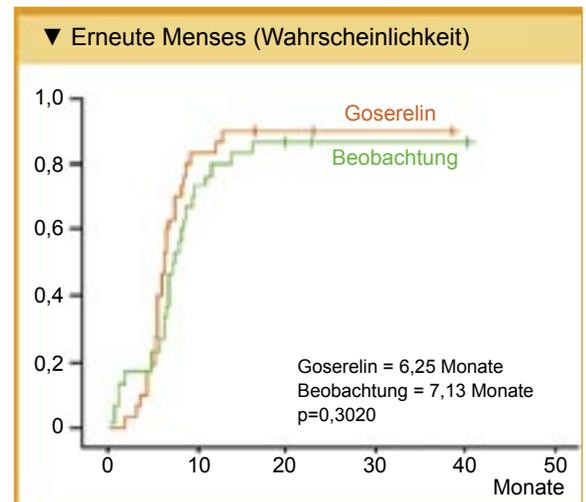
Bei zytotoxisch geschädigten Ovarien kann es zu POF (premature ovarian failure) kommen. Die Folge sind eine verfrühte Menopause und Infertilität.

Sechzig Patientinnen (<46 Jahre) mit Hormon-negativem Brustkrebs erhielten randomisiert eine Anthrazyklin/Taxan-haltige Chemotherapie mit oder ohne Goserelin. Der GnRH-Agonist wurde subkutan in die Bauchdecke injiziert (3,6 mg). Die erste Injektion erfolgte mindestens zwei Wochen vor der Chemotherapie. Danach wurde Go-

serelin alle vier Wochen bis zum Ende der Chemotherapie appliziert. Primäres Studienziel war die Erhöhung des Anteils an Patientinnen mit normaler Ovarfunktion nach sechsmonatiger (neo)adjuvanter, anthrazyklinhaltiger Polychemotherapie durch Behandlung mit Goserelin im Vergleich zur alleinigen Gabe der Chemotherapie.

Ergebnisse

Die mediane Zeit bis zum Wiedereintreten von Menstruationen war bei Patientinnen, die Goserelin er-



Kaplan-Meier-Kurven für reversible Amenorrhoe (Gerber B, et al. 2009).

hielten, kürzer als bei nur chemotherapierten Patientinnen (6,25 Monate vs. 7,13 Monate, p=0,302). Zwei Jahre nach Beendigung der Chemotherapie bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Goserelin (**Abb.**).

Verträglichkeit:

Es traten neun schwerwiegende Ereignisse auf, die hauptsächlich mit der Chemotherapie und nicht mit Goserelin im Zusammenhang standen:

drei febrile Neutropenien, zwei Neutropenien, 2-mal Nausea, eine Infektion des Zugangskatheters und eine psychogene Hyperventilation. Kein Therapie-bedingter Todesfall wurde registriert. In beiden Gruppen wurde jeweils eine Frau schwanger.

FAZIT: Die Behandlung mit Goserelin führt bei prämenopausalen

Frauen mit hormon-negativem Brustkrebs, die eine (neo-)adjuvante Chemotherapie erhalten, nicht zu signifikant verkürzter Amenorrhoe.

→ Risiken bezüglich Therapiesicherheit wurden bei der ZORO-Studie nicht erkannt. Die Autoren glauben, dass die Behandlung mit Goserelin bei allen Patientinnen mit erträglichen hämatologischen und nicht-

hämatologischen Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. *jfs* ◀

Gerber B, Stehle H, Ricardo F, et al. 2009. ZORO: A prospective randomized multicenter study to prevent chemotherapy-induced ovarian failure with the GnRH-agonist goserelin in young hormone-insensitive breast cancer patients receiving anthracycline containing (neo-) adjuvant chemotherapy (GBG 37). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 526).

70-Gen-Signatur und Ansprechen auf Chemotherapie

Hat die 70-Gen-Signatur die Fähigkeit vorauszusagen, welche Patientinnen auf eine Chemotherapie zusätzlich zur endokrinen Therapie ansprechen würden?

Anhand einer Metaanalyse der Daten von Patientinnen mit nodal-negativem oder nodal-positivem Mammakarzinom und 70-Gen-Signatur-Ergebnissen aus sieben Datasets europäischer Institutionen sollte der prädiktive Wert einer Chemotherapie zusätzlich zur endokrinen Therapie unabhängig vom Estrogenrezeptor-Status bewertet werden (Bender RA, et al. 2009):

Mit den Daten von mehr als 1600 Patientinnen mit nodal-negativem oder -positivem invasivem Brustkrebs (T1-2, 7,1 Jahre Follow-up), von deren Tumor eine 70-Gen-Signatur vorlag, wurde eine gepoolte Analyse angefertigt.

Ergebnisse:

In der Metaanalyse wurden 772 Patientinnen aufgrund des MammaPrint-

Ergebnisses (47 %) in die „Niedrigrisiko-Gruppe und 865 (53 %) in die Hochrisiko-Gruppe eingestuft. Insgesamt waren 349 Patientinnen nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden, während 226 Frauen sowohl eine endokrine als auch eine Chemotherapie erhalten hatten. Patientinnen mit einer schlechten Prognose anhand des 70-Genprofils hatten einen beachtlichen Benefit von einer Chemotherapie: Das Fern-

metastasen-freie 5-Jahres-Überleben stieg von 76 % auf 88 % an ($p=0,01$), wenn neben einer Hormontherapie auch eine Chemotherapie durchgeführt wurde (Abb. 1). Die Signifikanz dieses Ergebnisses blieb auch in multivariaten Analysen bestehen – auch wenn nach kliniko-pathologischen Kriterien stratifiziert wurde. Patientinnen in der Niedrigrisiko-Gruppe hatten hingegen keinen signifikanten Benefit von einer Chemotherapie (Abb. 2).

FAZIT: Die Metaanalyse bescheinigt der 70-Gen-Signatur prädiktiven Wert hinsichtlich des Benefits einer Chemotherapie zusätzlich zur endokrinen Behandlung.

→ Basierend auf der 70-Gen-Signatur wurde MammaPrint® als molekulardiagnostischer Test entwickelt. Hiermit soll das Risiko der Metastasierung eines T1- oder T2-Mammatumors bei bis zu 55-jährigen Patientinnen bewertet werden. Allerdings muss sich die Anwendbarkeit des Tests in der klinischen Praxis zunächst in prospektiven klinischen Prüfungen erweisen. Diesbezüglich wurde in Europa MINDACT (Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy) als prospektive randomisierte Studie zum Vergleich der 70-Gen-Signatur mit herkömmlichen kliniko-pathologischen Kriterien gestartet. *jfs* ◀

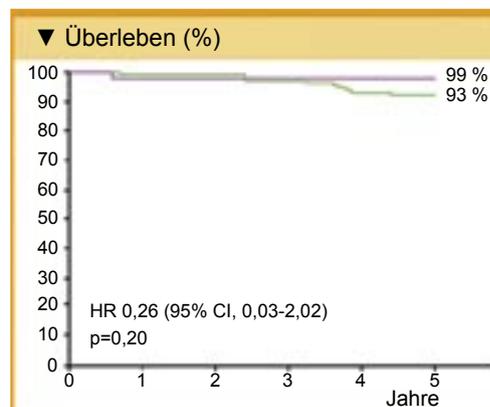
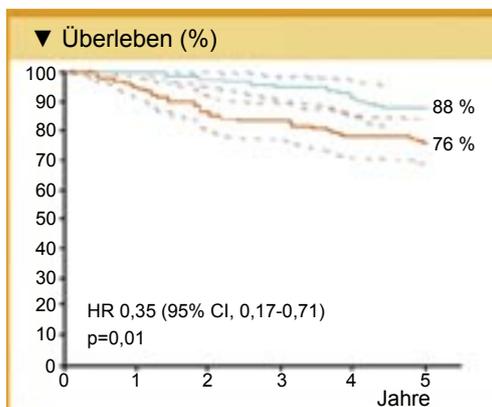


Abb. 1: Das Fernmetastasen-freie 5-Jahres-Überleben verlängerte sich in der Hochrisikogruppe signifikant, wenn neben einer endokrinen auch eine Chemotherapie durchgeführt wurde (Bender RA, et al. 2009).

Abb. 2: Für die Patientinnen in der Niedrigrisiko-Gruppe ergab sich bei Anwendung einer Chemotherapie kein Benefit hinsichtlich des Fernmetastasen-freien 5-Jahres-Überlebens (Bender RA, et al. 2009).

Bender RA, Knauer M, Rutgers EJ, et al. 2009. The 70-gene profile and chemotherapy benefit in 1,600 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 512).