

4. Jahrgang • April/Mai 2009

In dieser Ausgabe:

Thema

Früher Brustkrebs: Verbesserte Voraussagen des Krankheitsergebnisses anhand von Genexpressionsprofilen?

Neue Optionen der Pharmakotherapie sexueller Funktionsstörungen der Frau

Fachliteratur

Ernährungsweise beeinflusst Brustkrebsprognose bei Frauen ohne Hitzewallungen

Hat der Body Mass Index (BMI) Einfluss auf das Sexualverhalten?

Messung von Stickstoffmonoxid (NO) im weiblichen Genitaltrakt

Häufige Mutation eines Gens im Folatstoffwechsel beeinträchtigt Ovarialfunktion

topgyn.extra

Erste Verhütungspille mit der Wirkung des natürlichen Estradiols



auch im Internet: www.topgyn.info

Biochips als prognostisches Instrument bei Mammakarzinomen

Die Entscheidung über Therapiemodalitäten bei Krebserkrankungen stützt sich weitgehend auf klassische histopathologische und immunhistochemische Diagnoseverfahren, Hierbei handelt es sich trotz aller Fortschritte - wie sie insbesondere auch in der adjuvanten Therapie beim frühen Mammakarzinom zu verzeichnen sind - um ein Vorgehen, das dem Gebrauch einer Schrotflinte nicht unähnlich ist, und bei dem zu Hauf "Kollateralschäden" in Kauf genommen werden müssen. Doch bei dem Bestreben, anhand verbesserter prognostischer und prädiktiver Marker, die Therapie des frühen Mammakarzinoms individueller ausrichten zu können, zeichnet sich am Horizont ein Silberstreif ab. Mit Hilfe von Biochips lassen sich heute genomweite Profile der Geneexpression von jedem beliebigen Gewebe erstellen. Hierbei zeigte sich zunächst die unglaubliche biologische Verschiedenartigkeit von Mammakarzinomen. Nachdem daraus eine begrenzte Zahl von Brustkrebs-Subtypen mit zum Teil deutlicher prognostischer Relevanz identifiziert wurden, gilt es in einem nächsten Schritt, die klinische Anwendbarkeit verschiedener Verfahren und deren Beitrag zur Entscheidungsfindung bei der Therapie von Brustkrebs auszuloten.

Zwei Assays zur Erstellung prognostischer Genexpressionsprofile beim Mammakarzinom - OncotypeDX™ und MammaPrint™ - befinden sich in Europa und den USA im Stadium der fortgeschrittenen klinischen Prüfung. Doch auch bei positiven Ergebnissen, steht ein großes Fragezeichen vor einer breiteren klinischen Anwendung dieser oder noch weiter zu entwickelnder Instrumente in absehbarer Zukunft. Barrieren auf einem solchen Weg stellen die anspruchsvolle Technologie bei Erstellen von Genexpressionsprofilen und nicht zuletzt auch die damit verbundene enorme Kostenausweitung dar. jfs **⋖**

Thema: Mamma-Onkologie

- 4 Früher Brustkrebs: Verbesserte Voraussagen des Krankheitsergebnisses anhand von Genexpressionsprofilen?
- 10 Neue Optionen der Pharmakotherapie sexueller Funktionsstörungen der Frau

Fachliteratur

- 8_Ernährungsweise beeinflusst Brustkrebsprognose bei Frauen ohne Hitzewallungen
- 12_Body Mass Index (BMI) und das Sexualverhalten
- 13 Messung von Stickstoffmonoxid (NO) im weiblichen Genitaltrakt
- 14_Häufige Mutation eines Gens im Folatstoffwechsel beeinträchtigt Ovarialfunktion
- 14_Folatsubstitution: Implikationen für die Praxis – Interview mit Dr. Hecht
- 15 Laktationsdauer und das spätere Myokardinfarktrisiko

topgyn.extra

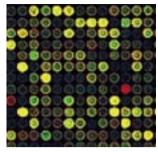
16_Qlaira®: Erste Verhütungspille mit der Wirkung des natürlichen Estradiols

Berichte

- 18_Osteologie-Kongress 2009
- 20_Von-Willebrand-Syndrom: Erbliche Blutgerinnungsstörung

Pharmaforum

- 21_Letrozol und Zoledronsäure: Günstige Effekte beim frühen Brustkrebs
- 21_EvAluate-Studienprogramm
- 22_Chancen nutzen: Vorbeugung durch **HPV-Impfung**
- 22 Parathormon bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose
- 23_Verleihung der Best Practice Award 2009
- 23_ Impressum



Reispiel eines DNA-Microarrays zur Erstellung von Genexpressionsprofilen



10_Neue Optionen der Pharmakotherapie sexueller Funktionsstörungen der Frau

Früher Brustkrebs

Verbesserte Voraussagen des Krankheitsergebnisses anhand von Genexpressionsprofilen?



Brustkrebs ist eine systemische, von Natur aus heterogene Erkrankung. Betroffene Patientinnen mit dem gleichen Krankheitsstadium reagieren unter Umständen ganz unterschiedlich auf Therapien und haben auch verschiedene Krankheitsergebnisse zu gewärtigen. Bislang fehlen aber die prognostischen Möglichkeiten, um verlässlich voraussagen zu können, bei welcher Patientin das Rezidivrisiko so hoch ist, um wahrscheinlich von einer adjuvanten Chemotherapie zu profitieren, und es ist insbesondere nicht entscheidbar, bei welcher Patientin definitiv darauf verzichtet werden kann. Das könnte sich aufgrund neuerer Entwicklungen in absehbarer Zukunft ändern. Gegenwärtig werden Anstrengungen unternommen, die enorme Verschiedenartigkeit von Mammakarzinomen auf molekularer Ebene mit Hilfe von Genexpressionsprofilen zu erfassen und Klassifizierungssysteme aufzustellen. Es laufen auch bereits große prospektive Studien, in denen Genexpressionssignaturen für die Anwendbarkeit im klinischen Alltag getestet werden.

djuvante hormonelle und zytotoxische Therapien haben wesentlich dazu beigetragen, das krankheitsfreie wie auch das Gesamtüberleben von Patientinnen mit frühem Brustkrebs mit und ohne Befall der regionären Lymphknoten deutlich zu verbessern. Andererseits weiß man, dass der überwiegende Teil betroffener Frauen auch ohne postoperative systemische Therapie überlebte. Insofern stellt sich die Frage, anhand welcher prognostischer Kriterien entschieden werden kann, welchen Verlauf die Krankheit mit oder ohne Therapie nehmen würde? Denn so lange diesbezüglich keine sichere Unterscheidung in gute und schlechte Prognose möglich ist, werden die meisten Brustkrebspatientinnen weiterhin unnö-

tig adjuvant behandelt, um einem kleineren Teil das Überleben zu sichern [1].

Als prognostische Kriterien sind hauptsächlich Alter, Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Tumortyp, pathologischer Grad, Hormonrezeptorstatus, Überexpression von ERBB2 und p53-Status gebräuchlich. Die Erfahrung zeigt, dass diejenigen Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie am meisten profitieren, deren kliniko-pathologischen Merkmale eine eher ungünstige Prognose ausweisen. Andererseits sind auf dieser Basis keine gesicherten Erkenntnisse darüber zu erlangen, welchen Frauen mit frühem Brustkrebs eine unnötige und oft sehr belastende Therapie definitiv erspart werden kann. Ließe sich auch nur ein kleiner Teil solcher Patientinnen identifizieren, bedeutete das bereits einen großen Schritt nach vorne.

Weil eine individuell nicht identifizierbare Minderheit der Patientinnen mit frühem Brustkrebs von einer adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens profitiert, empfiehlt es sich, alle diesbezüglichen Patientinnen zu behandeln.

In den letzten beiden Jahrzehnten haben neue Entwicklungen auf dem Gebiet der zellulären und molekularen Biologie von Brustkrebs zu einem tieferen Verständnis der genomischen Grundlagen der Krankheit beigetragen. Insbesondere Veränderungen in transkriptionellen Programmen, die für die enorme biologische Diversität von Tumoren verantwortlich sind, lassen sich heute mit Microarray-Techniken analysieren. Deren Leistungsfähigkeit ermöglicht die Erfassung der transkriptionellen Aktivität tausender Gene in einem Arbeitsgang. (siehe Kasten).

Identifizierung von Brustkrebs-Subtypen anhand von Genexpressionsprofilen

Perou et al. (2000) verfolgten das Ziel, auf der Basis von Genexpressionsmustern ein System zur Tumorklassifi-

Microarray-Technologie

Microarray ist eine Sammelbezeichnung für moderne molekularbiologische Untersuchungssysteme, die die parallele Analyse von mehreren tausend Einzelnachweisen in einer geringen Menge biologischen Probenmaterials erlauben. Weil sie wie ein Computerchip viele Informationen auf kleinstem Raum enthalten können, werden sie auch als "Genchips" oder "Biochips" bezeichnet. Es gibt verschiedene Formen von Microarrays. Es werden auf ihm einzelsträngige DNA-Abschnitte jeweils bekannter Gene immobilisiert. Die zu untersuchende Probe wird durch Extraktion der Messenger (m)RNA aus den Zellen des interessierenden Gewebes hergestellt. Als Nachweisreaktion dient die Hybridisierung der mRNA mit den entsprechenden immobilisierten DNA-Sequenzen.

DNA-Microarrays liefern Gen-Expressionsmuster

Um die Expressionsprofile gesunder und maligner Gewebe miteinander vergleichen zu können, wird zunächst die gesamte mRNA aus den Zellen beider Gewebe extrahiert. Da die mRNA oft nur in unzureichender Menge isoliert werden kann, wird mit Hilfe des bakteriellen Enzyms Reverse Transkriptase von ihr zunächst doppelsträngige komplementäre DNA (cDNA) hergestellt. Durch In-vitro-Transkription lässt sich wieder mRNA in ausreichender Menge gewinnen.

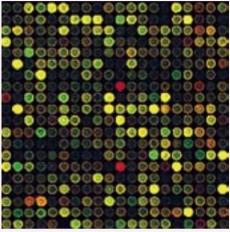
Vor der Hybridisierung auf dem DNA-Microarray wird ein grün fluoreszierender Farbstoff an die mRNA aus den Tumorzellen und ein rot fluoreszierender Farbstoff an die mRNA aus dem gesunden Gewebe gekoppelt. Werden diese markierten DNA-Einzelstränge mit der immobilisierten, einzelsträngigen DNA des Microarrays hybridisiert, ergibt sich ein Expressionsprofil aus grünen, roten und mischfarbigen (gelben bis braunen) Punkten. Grün bedeutet, dass das entsprechende Gen im Tumorgewebe stärker exprimiert wird und bei rot ist die Expression des Gens im gesunden Gewebe höher.

Die Messung der Expressionsstärke erfolgt mit einem Scanner. Die Intensität der Fluoreszenzfarbstoffe ist ein verlässliches Maß für die Menge der spezifischen mRNA in einer Probe. Fehlerquellen ergeben sich durch Kreuz-Hybridisierungen und Ungenauigkeiten bei der Intensitätsmessung. Die Auswertung der DNA-Microarrays bedarf spezieller Methoden der Statistik, die in entsprechende Computerprogramme integriert sind.

Tausende Genanalysen auf nur einem Biochip

Bei der Herstellung von Biochips werden mit Hilfe komplexer Apparate zigtausende Proben kurzer einsträngiger cDNA-Abschnitte bzw. synthetischer Oligonukleide, die jeweils einem bestimmten Gen zugeordnet werden können, punktgenau auf einem kleinen Glasplättchen von der Größe eines Daumennagels platziert. Auf einem solchen Biochip ist ein Gen 20- bis 25-mal vertreten, so dass immer noch tausende Gene in einem Arbeitsgang analysiert werden können.

Die Expressionsmuster unterscheiden sich von Gewebe zu Gewebe und auch von Tumorentität zu Tumorentität.



Beispiel eines DNA-Microarrays: Grün bedeutet, dass das entsprechende Gen im Tumorgewebe stärker exprimiert wird und bei rot ist die Expression des Gens im gesunden Gewebe höher.

Daher ist es sinnvoll, für bestimmte Aufgaben maßgeschneiderte Biochips zu entwickeln. Speziell für Untersuchungen der Gen-Expression in Mammagewebe wurden cDNA-Microarray mit selektierten Genen entwickelt.

Welche Fragestellungen lassen sich untersuchen?

In erster Linie dient die Microarray-Technologie dazu, Gewebeproben aus malignen Tumoren mit denen aus gesunden Geweben zu vergleichen. Man kann daraus erkennen, welche Gene in einem bestimmten Tumor zusätzlich bzw. überexprimiert werden, und die Expression welcher Gene unterdrückt wird. Auf diese Weise lassen sich auch Gene identifizieren, deren Expression bzw. Repression zur Progression führt. Die bisherigen Studien mit DNA-Microarrays haben dazu beigetragen, eine große Anzahl neuer Gene zu identifizieren, denen eine Rolle bei der Entwicklung oder Progression von Mammatumoren zukommt.

zierung zu entwickeln. Sie analysierten mit komplementären DNA-Assays 65 Gewebeproben von insgesamt 42 Frauen (darunter ein Fibroadenom und drei Proben von normalem Brustgewebe). In 20 Fällen wurden Proben vor und nach einer 16-wöchigen Behandlung mit Doxorubicin paarweise analysiert. Bei zwei Proben konnte ein paarweiser Vergleich mit Lymphknotenmetastasen derselben Patientin vorgenommen werden.

Im ersten Arbeitsgang wurden jeweils über 8 000 Gene analysiert. Die Klassifizierung von Subtypen erfolgte dann anhand einer Untergruppe von 496 Genen, bei denen die Expression zwischen verschiedenen Tumoren deutlich stärker variierte als zwischen paarweisen Proben eines Primärtumors oder eines Tumors und seinen Metastasen. Hierzu wurden hierarchische

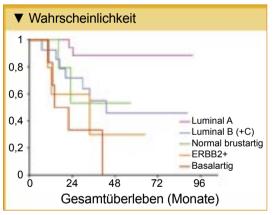


Abb. 1: Analyse des Gesamtüberlebens auf der Basis von fünf Brustkrebs-Subtypen anhand der Genexpressionsmuster (nach [3]).

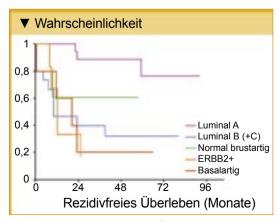


Abb. 2: Analyse des rezidivfreien Überlebens auf der Basis von fünf Brustkrebs-Subtypen anhand der Genexpressionsmuster (nach [3]).

Clusteranalysen ohne Einbeziehung von Informationen über Krankheitsergebnisse durchgeführt. Die ursprüngliche Einteilung sah vier Subtypen vor – basalähnlich, ER+/luminal epithelial, ERBB2-überexprimierend und normal brustartig [2].

Die paarweisen Analysen von Primärtumor und Metastasen, wie auch die vom Primärtumor vor und nach einer Chemotherapie zeigten jeweils ähnliche Genexpressionsmuster. Daraus kann geschlossen werden, dass sich die molekulargenetische Programmierung des Primärtumors bei der Metastasierung nicht ändert [2].

Sorlie et al. (2001) verfeinerten die Klassifizierung in vier Subtypen, nachdem sie Proben von 78 Brusttumoren, drei Fibroadenomen und vier normalen Brustgeweben durch hierarchisches Clustern analysiert hatten. Ihre molekularen Profile lieferten insbesondere im Bereich der luminalen ER-positiven Tumoren über die in den klinisch determinierten Untergruppen hinausgehende Informationen. Hierbei wird deutlichen prognostischen Unterschieden durch die Unterteilung in luminal A und luminal B Rechnung getragen. Vom Typ luminal B ließ sich eine mögliche weitere Untergruppe, luminal C, abgrenzen.

In der Studie von Sorlie et al. (2001) wurde ferner getestet, inwieweit sich die mittels hierarchischer Cluster identifizierten fünf Brustkrebs-Subtypen auch klinisch anhand des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens unterscheiden. Hierbei war das Krankheitsergebnis bei Patientinnen mit Luminal-A-Tumoren sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Abb 1), als auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (Abb. 2) deutlich günstiger als bei den anderen Brustkrebs-Subtypen [3].

70-Gen-Signatur gegenüber kliniko-pathologischer Risikobewertung überlegen

Eine Arbeitsgruppe des Niederländischen Krebsinstituts in Amsterdam unternahm eine Microarray-Studie, um anhand von Genexpressionsprofilen in Verbindung mit klinischen Daten ein Modell zu entwickeln, mit dem Voraussagen über das Krankheitsergebnis gemacht werden können. Sie verwendeten dazu tiefgefrorene Proben von 78 bei der Diagnosestellung unter 55 Jahre alten Patientinnen mit sporadischem, unter 5 cm großem Tumor (T1/T2). In allen Fällen waren die Lymphknoten nicht befallen, und die Frauen waren lediglich lokal-regional behandelt worden. Von diesen Patientinnen waren nach fünf Jahren noch 44 rezidiyfrei.

Anhand eines Genexpressionsprofils aus 70 Genen lassen sich von der kliniko-pathologischen Risikobewertung unabhängige prognostische Informationen gewinnen.

Die Zahl der Gene, die signifikant im Zusammenhang mit dem Krankheitsergebnis standen, ließ sich auf 70 reduzieren. Mit dieser 70-Gen-Signatur konnten Patientinnen identifiziert werden, die eine adjuvante Chemotherapie benötigten, und solche, bei denen keine adjuvante Chemotherapie erforderlich war [4].

Die ungünstige Prognose-Signatur bestand aus überexprimierten Genen mit Funktionen bei der Zellzyklusregulierung, der Invasion, der Metastasierung und der Angiogenese.

In derselben Arbeitsgruppe wurde die 70-Gen-Signatur anschließend auf ein Kollektiv von 295 Brustkrebs-Patientinnen angewandt. Diese Frauen waren jünger als 53 Jahre und hatten Brustkrebs der Stadien I oder II. Von ihnen waren 151 nodalnegativ und 144 nodalpositiv. Dabei konnte eine verbesserte Vorhersagbarkeit des Krankheitsergebnisses gegenüber der Prognose anhand von klinischen und histologischen Ergebnissen erzielt werden [5].

Buyse et al. (2006) überprüften anhand eines unabhängigen Patientinnen-Kollektivs, inwieweit die 70-Gen-Signatur zusätzlich zu klinikopathologischen Kriterien prognostische Informationen zu liefern imstande ist. Sie verwandten dazu Daten aus fünf europäischen Zentren. Die insgesamt 307 Patientinnen, bei denen während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 13,6 Jahren insgesamt 137 Ereignisse eingetreten waren, wurden sowohl anhand der Gen-Signatur als auch nach klinischen Risikomerkmalen jeweils als mit hohem oder niedrigem Risiko behaftet klassifiziert. In den Analysen erwies sich die 70-Gen-Signatur in ihren Voraussagen sowohl hinsichtlich der Zeitdauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens als deutlich überlegen (Hazard Ratios 2,32 bzw. 2,79). Die Untersucher kamen zu dem Ergebnis, dass die 70-Gen-Signatur bei frühem Brustkrebs unabhängige diagnostische Informationen liefert, die über die der kliniko-pathologische Risikobewertung hinausgehen [6].

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 wird in Europa gegenwärtig 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.

Voraussagen über das Rezidivrisiko anhand eines 21-Gen Score

Paik et al. (2004) untersuchten, inwieweit die Wahrscheinlichkeit eines Fernrezidivs bei Frauen mit nodalnegativem, ER-positivem, Tamoxifen-behandeltem Brustkrebs mit der Expression von 21 prospektiv ausgewählten Genen korreliert. Die mittels eines reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) Assay ermittelten Expressionsraten von 16 Krebs-relevanten und fünf Referenzgenen wurden in einem Algorithmus zur Berechnung eines Rezidiv Score (0 bis 100 mit ansteigendem Rezidivrisiko) verwandt [7]. Interessanterweise stimmt in der 70-Gen-Signatur und dem 21-Gen Score nur ein einziges Gen überein.

Die Analyse der Tumorproben von 668 Patientinnen ergab in 55 % der Fälle ein niedriges (Rezidiv Score <18), in 24 % der Fälle ein intermediäres (Rezidiv Score 18-30) und in 27 % der Fälle ein hohes Rezidivrisiko (Rezidiv Score >30). In der Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko waren nach zehn Jahren noch 93,4 % der Patientinnen

Ob die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie bei frühem Brustkrebs anhand der gegenwärtig zur Verfügung stehenden molekularer Assays (Mamma-Print[®], OncotypeDX[™]) realistischer getroffen werden kann, hängt von den Ergebnissen laufender prospektiver klinischer Prüfungen ab.

ohne Fernrezidiv, während das in der Gruppe mit hohem Rezidivrisiko nur bei 69,5 % der Frauen der Fall war (p<0,001; **Abb. 3**). Der Rezidiv Score stand auch signifikant im Zusammenhang mit dem Rezidiv-freien Intervall und dem Gesamtüberleben.

Vom 21-Gen Assay gibt es mit dem OncotypeDX™ eine kommerzielle Form, die vom Clinical Labo-

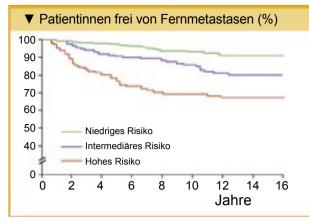


Abb. 3: Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen gemäß Rezidiv Score. Niedriges Risiko wurde als ein Rezidiv Score <18, intermediäres Risiko als ein Rezidiv Score 18 bis 30 und hohes Risiko als Rezidiv Score ≥31 definiert (nach [7]).

ratory Improvement Amendments (CLIA) für Patientinnen mit nodalnegativem, ER-positiven Brustkrebs nach Tamoxifentherapie zugelassen ist. Im Gegensatz zum MammaPrint® kann beim OncotypeDX[™] auch Formalin-fixiertes, archiviertes, in Paraffin eingebettetes Tumorgewebe verwendet werden. Zur Validierung des OncotypeDX™ wurde die Trial Assigning IndividuaLized Options for Treatment (Rx) bzw. TAILORx (Versuch zur Bestimmung von individualisierten Therapiemöglichkeiten), bereits im Mai 2006 gestartet. Dennoch sind Ergebnisse nicht vor 2010 zu erwarten. Demzufolge wurde die Frage, ob die molekularen Assays (MammaPrint®, OncotypeDX™) die Entscheidung für oder wider eine adjuvante Chemotherapie bei Frauen mit einem frühem Mammakarzinom beim 11. Internationalen Brustkrebskongress in St. Gallen 2009 kontrovers diskutiert.

Entwicklung eines ,Gen-Expression-Grad-Index[']

Sartoriou et al. (2006) verglichen die Genexpressionsprofile von ER-positiven Mammakarzinomen mit histologischem Grad 1 und 3. In einem so genannten Training Set identifizierten sie 97 Gene, die im Zusammenhang mit dem histologischen Grad stehen – die meisten davon mit der Zellzykluskontrolle oder der Proliferation. Auf ihrer Basis wurde ein Gen-Expression-Grad-Index (GGI) entwickelt, der die Unterteilung der mittelgradig differenzierten Mammakarzinome in solche mit günstiger und ungünstiger Prognose ähnlich der gut und schlecht differenzierter Mammakarzinome erlaubt. Darüber hinaus korreliert der GGI mit dem Rezidiv-freien Überleben besser als der histologische Grad [8].

Literatur

[1] Stadler ZK, Come SE, 2009. Review of geneexpression profiling and its clinical use in breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 69:1-11.

[2] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. 2000. Molecular portrait of human breast tumours. Nature 406:747-752

[3] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 98:10869-10874. [4] van 't Veer LJ, Dal H, van de Vijver MJ, et al. 2002. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 415:530-536. [5] Buyse M, Loi S, Van't Veer LJ, et al. 2006.

Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 98:1183-1192.

[6] van de Vijver MJ,He YD, van't Veer LJ, et al. 2002. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 347: 1999-2009

[7] Paik S, Shak S, Tang G, et al. 2004. A multigene assay to predict recurrence of tamo-xifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 351:2817-2826.

[8] Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. 2006. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. J Natl Cancer Inst 98:262-272.

Ernährungsweise beeinflusst Brustkrebsprognose bei Frauen ohne Hitzewallungen

Für Patientinnen mit frühem Brustkrebs, die nach einer antiestrogenen Therapie unter Hitzewallungen zu leiden haben, besteht ein deutlich geringeres Risiko für weitere Brustkrebsereignisse (lokales/regionales Rezidiv, Fernmetastasen, erneuter Primärtumor) als für entsprechende Patientinnen ohne Hitzewallungen. Aktuell wurde der Frage nachgegangen, ob sich eine fettarme Ernährung, die reich an Gemüse, Obst und Faserstoffen ist, bei Brustkrebspatientinnen mit und ohne Hitzewallungen prognostisch auswirkt (Gold EB, et al. 2009):

Die 2 967 Teilnehmerinnen der Studie waren Patientinnen mit Brustkrebs der Stadien I, II und IIIA, die innerhalb von vier Jahren nach der Diagnosestellung in den Jahren von 1995 bis 2000 im Rahmen der Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Trial rekrutiert worden waren. Jeweils etwas über zwei Drittel der Frauen hatten eine adjuvante Chemotherapie und/oder eine antiestrogene Therapie erhalten.

In der Interventionsgruppe erhielten die Frauen regelmäßig eine intensive telefonische Beratung, die es erleichterte, den Ernährungsplan möglichst getreu einzuhalten. Für die Vergleichsgruppe standen nur gedruckte Richtlinien einer entsprechenden Ernährungsweise zur Verfügung. Primäre Endpunkte waren weitere Brustkrebsereignisse.

✓ Anteil krankheitsfreier Patientinnen 1,0 0,8 0,6 Interventionsgruppe mit Hitzewallungen Interventionsgruppe ohne Hitzewallungen Vergleichsgruppe ohne Hitzewallungen Vergleichsgruppe ohne Hitzewallungen 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Jahre seit Randomisierung

Abb.: Kaplan-Meier-Kurven des krankheitsfreien Überlebens in der Interventions- und der Vergleichsgruppe jeweils gegliedert nach Patientinnen mit oder ohne Hitzewallungen (nach Gold et al. 2009).

Prädiktoren für weitere Brustkrebsereignisse

In der Interventionsgruppe wurde eine Ernährungsweise mit mehreren Portionen (möglichst fünf) Obst/Gemüse am Tag, 30 g Faserstoffen und lediglich 15 bis 20 % der Energieaufnahme aus Fett über einen Zeitraum von vier Jahren deutlich strenger eingehalten als in der Vergleichsgruppe.

Die Tumorgröße, ein positiver Nodalstatus und ein höherer Tumorgrad, sowie prämenopausal zu sein, wirkten sich negativ auf die von Brustkrebsereignissen freie Überlebenszeit aus. Nachdem Korrekturen für diese Variablen sowie für antiestrogene Therapien vorgenommen wurden, traten erneute Brustkrebsereignisse bei den Frauen ohne Hitzewallungen in der Vergleichsgruppe deutlich häufiger auf als bei den Frauen mit Hitzewallungen in beiden Gruppen. Dieses Risiko verringerte sich bei Frauen ohne Hitzewallungen durch die Ernährungsintervention um 31 % (Abb.).

FAZIT: Eine fettarme Ernährung mit viel Gemüse, Obst und einem hohen Faseranteil scheint bei Frauen mit frühem Brustkrebs, die keine Hitzewallungen haben, das Risiko weiterer Brustkrebsereignisse zu verringern.

→ Die schlechtere Prognose von Brustkrebspatientinnen, die zu Beginn der Studie Hitzewallungen hatten und der Vergleichsgruppe zugeordnet worden waren, gegenüber denen ohne Hitzewallungen, könnte nach Meinung der Autoren auf höhere Estrogenspiegel zurückzuführen sein. Eine Messung der Sexualsteroidspiegel wurde allerdings nicht vorgenommen. Bereits frühere Ergebnisse der WHEL-Studie hatten gezeigt, dass die Estrogene in der Zirkulation signifikant sowohl mit Hitzewallungen als auch mit Brustkrebsereignissen in Verbindung stehen. Dass eine fettarme Ernährung wie sie in der Studie propagiert wurde, zu einer Verringerung des bioverfügbaren Estradiols im Serum beitragen kann, wurde beobachtet. jfs ◀

Gold EB, Pierce JP, Natarajan L, et al. 2009. Dietary pattern influences breast cancer prognosis in women without hot flashes: the Women's Healthy Eating and Living Trial. J Clin Oncol 27:352-359.

Neue Optionen der Pharmakotherapie sexueller Funktionsstörungen der Frau



Isabelle Bodmann (Hannover)

Isabelle Bodmann und Stefan Ückert, Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Chirurgie, Klinik für Pneumologie und Klinik für Urologie & Uro-Onkologie, Hannover

er Begriff Sexuelle Funktionsstörungen der Frau (Female Sexual Dysfunction = FSD) beschreibt eine multifaktorielle Symptomatik, die organisch-physiologische, psychologische und soziale Komponenten in sich vereint. Ähnlich wie die Erektile Dysfunktion (ED) des Mannes haben die verschiedenen Formen der FSD-Symptomatik in der erwachsenen weiblichen Bevölkerung eine hohe Prävalenz, die allerdings - im Gegensatz zur ED – nicht unbedingt mit dem Lebensalter zunimmt. Es wird geschätzt, dass in den westlichen Industrienationen 30-50 % der Frauen in irgendeiner Form in ihrer normalen Sexualfunktion beeinträchtigt sind. Daten des National Health and Social Life Survey (NHSLS) zeigen, dass in den USA jede dritte Frau über 18 Jahren unter Störungen der sexuellen Appetenz leidet und jede vierte Frau über Probleme berichtet, zum Orgasmus zu kommen [1]. FSD kann negative Wirkungen auf das Selbstwertgefühl und die Lebensqualität der Frauen haben, erheblichen emotionalen Stress verursachen und zu Problemen in der Partnerschaft führen. Unterschieden werden Störungen des sexuellen Verlangens (Hypoactive Sexual Desire Disorder = HSDD), der Fähigkeit, sexuelle Erregung zu erfahren (Sexual Arousal Disorder = FSAD/SAD), Beeinträchtigungen der Orgasmusfunktion (Orgasmic Disorder), sexuelle Aversionen (Sexual Aversion Disorder) sowie Schmerzsensationen im Bereich des Genitals, die regelmäßig während sexueller Aktivität auftreten (Dyspareunie und Vaginismus). Zur Klassifikation sexueller Funktionsstörungen der Frau sei auf die Arbeiten von Geiss (2006) und Basson et al. (2000) verwiesen [2, 3]. Die Fortschritte in der Definition und Diagnose von FSD werden von der Entwicklung verschiedener pharmakologischer Therapieoptionen begleitet. Das primäre Ziel der Therapie ist eine Steigerung der Durchblutung der weiblichen Genitalorgane und somit eine Verbesserung der Perzeptions-, Erregungsund Orgasmusfähigkeit.

Hormonersatztherapie

Estrogene sind essentiell für die normale Sexualfunktion der Frau. diese Hormone sind nicht nur für die Entwicklung der weiblichen Reproduktionsorgane notwendig, sondern auch für die Erhaltung der morphologischen Strukturen der Vagina und der Klitoris. Es ist daher nachvollziehbar, dass die Verminderung der Konzentration des zirkulierenden Estrogen mit dem Beginn der Menopause zu einer fortschreitenden Atrophie der Funktionsstrukturen der Vagina - des Epithels und der glatten Muskulatur der Vaginalwand - führen kann. Die Folge sind häufig Beeinträchtigungen der Sexualfunktion, so z.B. Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und eine Minderung der sexuellen Appetenz. In der Hormonersatztherapie finden heute Estrogene und Tibolon, ein synthetisches Steroid, Verwendung. Allerdings führt die Estrogenisierung nicht in jedem Fall zu einer Wiederherstellung der normalen Sexualfunktion. Ebenso wie die Estrogene ist auch Testosteron im Kontext der weiblichen Sexualfunktion, vor allem im Hinblick auf die Erhaltung der Libido, von Bedeutung. Bei der geschlechtsreifen Frau korreliert die Konzentration des freien und bioverfügbaren Testosteron mit der Intensität des sexuellen Verlangens, der virtuellen Projektion sexueller Phantasien und der Koitusfrequenz. Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien zeigten, dass eine Testosteronsubstitution (300-450 µg/Tag, zweimal wöchentlich über mindestens 24 Wochen) in einem Kollektiv von Frauen nach bilateraler Oophorektomie und Hysterektomie mit HSDD-Symptomatik das sexuelle Verlangen und die Frequenz befriedigender sexueller Aktivität steigerte. Diese klinischen Effekte korrelierten mit einer Erhöhung des bioverfügbaren und freien Testosteron [4].

PDE5-Inhibitoren

Die Sicherheit und Effektivität der selektiven Phosphodiesterase (PDE)5-Inhibitoren Sildenafil. Vardenafil und Tadalafil in der Pharmakotherapie der Erektilen Dysfunktion sind überzeugend belegt. Aus der Gruppe dieser Substanzen wurde bisher jedoch lediglich das Sildenafil im Hinblick auf eine Verwendung in der Behandlung sexueller Funktionsstörungen der Frau untersucht. Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, welche die Effekte von Sildenafil in einer Gruppe von 34 estrogenisierten postmenopausalen Frauen mit eingeschränkter oder fehlender Erregungs- und Orgasmusfähigkeit untersuchte, gab erste Hinweise darauf, dass spezifische Subgruppen von Patientinnen mit FSAD von einer Behandlung mit dem PDE5-Inhibitor profitieren können. Das Studienprotokoll unterschied zwischen Frauen mit einer niedrigen und einer hohen vaginalen Pulsamplitude als Parameter für die Blutperfusion des Vaginalgewebes, die mittels Photoplethysmographie bestimmt wurde. Eine hohe Pulsamplitude gilt als Indikator für eine normale Durchblutung infolge einer genitalen Vasodilatation. Die Gabe von 50 mg Sildenafil resultierte bei solchen Probandinnen mit einer niedrigen initialen Pulsamplitude in einer verbesserten subjektiven Perzeption des Zustands sexueller Erregung, einer gesteigerten Erregungsfähigkeit durch vibratorische und audiovisuelle erotische Stimulation sowie eine Reduzierung der Latenzzeit bis zum Orgasmus-Ereignis [5]. Auch diabetische Patientinnen mit FSAD-Symptomen scheinen von einer Therapie mit dem PDE5-Inhibitor zu profitieren. Caruso et al. (2006) registrierten in einer Gruppe von 30 prämenopausalen Frauen mit einem Diabetes mellitus Typ I eine Stunde nach Gabe von 100 mg Sildenafilcitrat eine Zunahme des labialen und clitoralen Blut usses, dieser Effekt war über einen Zeitraum von etwa vier Stunden nachvollziehbar. Die vaskulären Effekte korrelieren mit einer Verbesserung der Sexualfunktion der Patientinnen. Sechsunddreißig (36) prämenopausale diabetische Frauen (Diabetes mellitus Typ I) mit einer FSAD-Symptomatik berichteten nach der täglichen Einnahme von 100 mg Sildenafil über einen Zeitraum von acht Wochen von einer gegenüber der Placebo-Phase deutliche Verbesserung der Erregungs- und Orgasmusfunktion [6]. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Gabe von Sildenafil in einem Patientenkollektiv normwertig estrogenisierter postmenopausaler Frauen, deren FSAD-Symptomatik durch vaginale Photoplethysmographie objektivierbar ist, zu einer Verbesserung der Symptomatik führt.

Prostaglandin E1

Das Prostaglandin E1 (PGE1) wurde 1986 in die Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT) der ED eingeführt, seine Effektivität in dieser Indikation in zahlreichen klinischen Studien bestätigt [7]. Duplex-Untersuchungen an 18 gesunden Frauen zeigten, dass die Applikation von 1 g eines 0,2 %igen Alprostadilgels auf die Klitoris in einem Anstieg der systolischen und diastolischen Flußgeschwindigkeit und einer klitoralen und labialen Schwellung resultierte. In einer Gruppe von Probandinnen mit sexuellen Erregungs- und Orgasmusstörungen führte die topische Applikation eines Alprostadil-haltigen Gels auf die Klitoris zu eine Zunahme der lokalen Perfusion. Die Mehrheit der Frauen berichtete über ein angenehmes lokales Wärmegefühl ohne systemische Nebeneffekte [8]. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, die 94 Frauen mit FSAD einschloß, evaluierten Padma-Nathan et al. (2003) die Effektivität und Sicherheit einer Alprostadilcreme (500 mg, 1000 mg oder 1500 mg Alprostadil), die vor dem Geschlechtsverkehr auf das Vulva-Gebiet aufzutragen war. Zwar zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Arousal success rate, einer der primären Endpunkte der Studie, und der verwendeten Dosierung, dennoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Verum- und Plazeboarm [9]. Der klinische Nachweis einer Wirksamkeit des PGE1 in der Therapie der vaskulären Komponente von Störungen der Erregungsfähigkeit (FSAD) steht somit weiterhin an.

Phentolamin

Das Phentolaminmesylat, ein Antagonist alpha-adrenerger Rezeptoren, fand zunächst in der SKAT-Therapie der ED Anwendung, inzwischen ist eine oral aktive Formulierung des Wirkstoffs verfügbar (Vasomax), die in Placebo-kontrollierten Studien erfolgreich auf ihre Sicherheit und Effektivität in der Behandlung

von leichten bis mittelschweren Formen der ED getestet worden ist [10]. Rosen et al. (1999) untersuchten in einer Pilotstudie die Wirkung des Alphablockers in einem Kollektiv menopausaler Frauen mit FSD. Sie registrierten eine Zunahme des vaginalen Blut usses und eine subjektive Verbesserung der Erregungsfähigkeit der Probandinnen unter der Medikation [11]. Rubio-Aurioles et al. (2002), die in einer Placebokontrollierten Studie die Effektivität verschiedener Darreichungsformen des Phentolamin – als Vaginallösung mit 5 mg oder 40 mg aktiver Substanz sowie als Tablette mit 40 mg Wirkstoff – untersuchten, stellten fest, dass postmenopausalen Frauen mit FSAD, die außerdem zum Zwecke der Estrogenisierung eine Hormonersatz-Therapie erhielten, durchaus von einer Therapie mit dem Alphablocker profitierten [12].

Apomorphin

Apomorphin ist ein zentral wirkender Dopaminrezeptor-Agonist, der durch die Bindung an Dopaminrezeptoren des Typs 1 und 2, die im medianen preoptischen Areal des Hypothalamus lokalisiert sind, oxytocinerge Übertragungswege in spinalen autonomen Zentren, welche die Sexualfunktion kontrollieren, aktiviert. Die Effektivität einer sublingualen Formulierung von Apomorphin (Apomorphin SL, 2 mg und 3 mg) wurde in einer Gruppe von 50 prämenopausalen Frauen mit FSADund HSDD-Symptomatik im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie untersucht. Lediglich sechs Probandinnen profitierten von der täglichen Einnahme und berichteten von einer Stimulation ihres sexuellen Verlangens und der Erregungsfähigkeit, in den übrigen Patientinnen hatte die Gabe des Dopamin-Agonisten kaum eine Wirkung auf die Parameter der Sexualfunktion, allerdings zeigte die Analyse der Daten eine leichte Tendenz zugunsten des Apomorphin [13, 14]. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Schwindel und



Kopfschmerzen. Weitere klinische Untersuchungen, die größere Patientenkollektive einschließen, werden zeigen, ob Apomorphin SL effektiv in der Behandlung von Frauen mit beeinträchtigter Libido und Störungen der Erregungsfähigkeit ist.

Bremelanotid (PT-141)

Seit mehr als 20 Jahren ist bekannt, dass die hypothalamischen Melanocortine alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon (alpha-MSH) und adrenocorticotropes Hormon (ACTH) an der Kontrolle der männlichen und weiblichen Sexualfunktion beteiligt sind. Es wird vermutet, dass Melanocortine auf dopaminerge Neurone in hypothalamischen Strukturen wirken, die das Reproduktions- und Kopulationsverhalten beider Geschlechter steuern. Bremelanotid (PT-141) ist ein synthetisches Analogon des Peptidhormons alpha-MSH, das an zentrale Melanocortin-Rezeptoren des Typs MC3-R und MC4-R bindet. In tierexperimentellen Studien an weiblichen Ratten führte die Applikation von PT-141 zu einer Stimulation des Solizitationsverhaltens – der sexuellen Appetenz – der Tiere. Im Rahmen einer Phase IIB-Studie wurden die Effekte von PT-141 in einem Patientenkollektiv prämenopausaler Frauen mit einer FSAD-Symptomatik evaluiert. Nach der intranasalen Applikation einer Einzeldosis von 20 mg Bremelanotid berichteten mehr Frauen über eine Steigerung ihres sexuelles Verlangens als solche, die ein Placebo-Präparat erhalten hatten. Frauen, die innerhalb von 24 Stun-

den nach Verabreichung der Wirksubstanz Geschlechtsverkehr praktizierten, zeigten sich hinsichtlich der subjektiven Parameter der genitalen Sensibilität und dem Erleben sexueller Erregung zufriedener als die Probandinnen der Placebo-Gruppe. Diese Beobachtungen implizieren, dass PT-141 das Potential hat, die Appetenz und das subjektive Empfinden sexueller Erregung in Frauen mit FSAD zu stimulieren [15, 16]. Aufgrund des limitierten therapeutischen Intervalls der Wirksubstanz und der dadurch bedingten ungünstigen Relation der klinischen Effektivität zu den Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) sind klinische Studien mit PT-141 jedoch bis auf Weiteres ausgesetzt wor-

Literatur:

[1] Lauman E, Paik A, Rosen RC. 1999. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 281: 537-544.

[2] Geiss I. 2006. Weibliche Sexualstörungen. J Fertil Reprod 16: 6-12

[3] Basson R, Bermann J, Burnett A, et al. 2000. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definition and classifications. J Urol 163: 888-893.

[4] Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, et al. 2005. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 90: 5226-5233.

[5] Basson R, Brotto LA. 2003. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomised controlled trial. BJOG 110: 1014-1024.

[6] Caruso S, Rugolo S, Agnello C, et al. 2006. Sildenafil improves sexual functioning in premenopausal women with type 1 diabetes who are affected by sexual arousal disorder: a double-blind, cross-over, placebo-controlled pilot study. Fertil Steril 185: 1496-1501.

[7] Porst H. 1996. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of world-wide experience. J Urol 155: 802–815.

[8] Becher EF, Bechara A, Casabe A. 2001. Clitoral hemodynamic changes after a topical application of alprostadil. J Sex Marital Ther 27: 405–410.

[9] Padma-Nathan H, Brown C, Fendl J, et al. 2003. Efficacy and safety of topical alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder (FSAD): a double-blind, multicenter, randomized, and placebo-controlled clinical trial. J Sex Marital Ther 29: 329–344.

[10] Goldstein I, Carson C, Rosen R, Islam A. 2001. VASOMAX for the treatment of male erectile dysfunction. World J Urol 19: 51–56.

[11] Rosen RC, Phillips NA, Gendrano NC 3rd, Ferguson DM. 1999. Oral phentolamine and female sexual arousal disorder: a pilot study. J Sex Marital Ther 25: 137-144.

[12] Rubio-Aurioles E, Lopez M, Lipezker M, et al. 2002. Phentolamine mesylate in postmenopausal women with female sexual arousal disorder: a psychophysiological study. J Sex Marital Ther 28 (Suppl 1): 205–215.

[13] Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. 2004. Placebo-controlled study on the efficacy and safety of daily apomorphine SL intake in premenopausal women affected by hypoactive sexual desire disorder and sexual arousal disorder. UROLOGY 63: 955-959.

[14] Bechara A, Bertolino MV, Casabe A, Fredotovich N. 2004. A double-blind randomized placebo control study comparing the objective and subjective changes in female sexual response using sublingual apomorphine. J Sex Med 1: 209–214.

[15] Diamond LE, Earle DC, Heiman JR, et al. 2006. An effect on the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist. J Sex Med 3: 628-638.

[16] Hedlund P. 2004. PT-141 Palatin. Curr Opin Investig Drugs 5: 456-462.

Verfasser: Isabelle Bodmann und Stefan Ückert, Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Chirurgie, Klinik für Pneumologie und Klinik für Urologie & Uro-Onkologie, Hannover

Hat der Body Mass Index (BMI) Einfluss auf das Sexualverhalten?

Übergewicht und Adipositas können neben ihrer Rolle als Risikofaktoren für zahlreiche chronische Krankheiten auch das emotionale Wohlbefinden und psychosoziale Funktionsbereiche negativ beeinflussen. Diesbezüglich wurde das Sexualverhalten von normal- und übergewichtigen sowie adipösen Frauen verglichen (Kaneshiro B, et al. 2008):

Aus den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen geht hervor, dass bei adipösen Frauen vielfach eine Beeinträchtigung der Sexualfunktionen und der Qualität des Sexuallebens vorliegt.

Die aktuelle Erhebung bei 6 690 Frauen im Alter zwischen 15 und 44 Jahren erfolgte überwiegend durch eine Interviewerin. Einige der heikleren Fragen im Zusammenhang mit dem Sexualverhalten wurden am Ende des Interviews mit einem "Audio Computer Assisted Self-Interviewing System" gestellt, ohne dass die Interviewerin Fragen und Antworten erfuhr. Das Sexualverhalten wurde zwischen Gruppen mit unterschiedlichem BMI (normalgewichtig <25 kg/m², übergewichtig 25-30 kg/m², adipös >30 kg/m²) verglichen.

Signifikant mehr Jungfrauen unter den Normalgewichtigen

Von den befragten Frauen waren 3 600 (53,6 %) normalgewichtig, 1 643 (25 %) übergewichtig und 1 447 (21,4 %) adipös. Die Gruppen unterschieden sich in sozioökonomischer und gesundheitlicher Hinsicht nicht wesentlich.

Kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen BMI und der sexuellen Orientierung, dem Alter beim erstmaligen Geschlechtsverkehr, der Häufigkeit von Geschlechtsverkehr und der Anzahl männlicher Partner im bisherigen Leben. Andererseits gaben anteilmäßig signifikant mehr übergewichtige und adipöse

Frauen an, jemals mit einem Mann Geschlechtsverkehr gehabt zu haben (92,5 % bzw. 91,5 %) als normalgewichtige Frauen (87,4 %; p<0,001).

Unter den Gründen für die Entscheidung, jungfräulich zu bleiben, überwogen religiöse und moralische Motive. Insgesamt bestanden bei der Argumentation für den Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr keine Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen.

FAZIT: Mit der Ausnahme, jemals mit einem Mann Geschlechtsverkehr gehabt zu haben, unterschied sich das Sexualverhalten von normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Frauen nicht. → Die weithin propagierte Gleichsetzung von körperlicher Attraktivität und schlanker Figur, kann dazu führen, dass sich adipöse Frauen stigmatisiert fühlen und sich Vorurteilen ausgesetzt sehen. Andererseits können Frauen jedweder Statur Probleme mit ihrem Körperbild haben. Die Ergebnisse der aktuellen Studie lassen sich dahingehend interpretieren, dass sich adipöse Frauen mit dem Problem ihrer Körperfülle auseinandergesetzt haben, offenbar dazu stehen und hierdurch eher als manche schlanke Frau mit ihrem Körperbild identifizieren.

Kaneshiro B, Jensen JT, Carlson NE, et al. 2008. Body mass index and sexual behavior. Obstet Gynecol 112:586-592.

Messung von Stickstoffmonoxid (NO) im weiblichen Genitaltrakt

Stickstoffmonoxid kann als Marker für entzündliche Prozesse herangezogen werden. Diesbezüglich wurde untersucht, inwieweit sich der Gehalt an NO in der Vagina sowie dem Uteruslumen bei gesunden Frauen und Patientinnen mit Vaginitis bzw. einer entzündlichen Beckenerkrankung (PID, Pelvic Inflammatory Disease) unterscheiden (Sioutas A, et al. 2008a; 2008b):

An der Studie beteiligten sich zum einen 18 Patientinnen mit Vaginitis sowie acht prä- und neun postmenopausale Kontrollprobandinnen. Zum anderen wurden NO-Messungen in der Uterushöhle bei 20 nicht schwangeren, prämenopausalen Patientinnen mit Schmerzen in der unteren Bauchhöhle und neun gesunden Frauen mit regelmäßigen Zyklen vorgenommen. Der NO-Gehalt im vaginalen und uterinen Lumen wurde jeweils mittels eines eingeführten und mit Raumluft gefülten Ballonkatheters nach fünfminütiger Equilibrierung mit einem Chemilumineszenz NO-Analyser gemessen.

Erhöhte NO-Konzentrationen im Vagina- und Uteruslumen bei Patientinnen mit Vaginitis bzw. PID

Bei 18 Patientinnen mit Vaginitis (19 bis 65 Jahre alt) traten Symptome einer vaginalen Entzündung wie käsiger Aususs und Pruritus in Erscheinung. Im Vergleich zu prä- und postmenopausa-

len Kontrollprobandinnen war der NO-Gehalt in der Vagina bei allen Patientinnen erheblich erhöht. Die Werte der Patientinnen und der Kontrolle überschnitten sich nicht.

Bei den 20 Patientinnen mit Unterleibschmerzen wurde bei 14 eine PID und bei sechs eine Appendizitis festgestellt. Nur in den Fällen mit nachgewiesener entzündlicher Beckenkrankheit wurde im Uteruslumen eine nahezu 100-fach erhöhte NO-Konzentration gemessen (Abb.).

FAZIT: Bei Frauen mit Vaginitis oder entzündlicher Beckenerkrankung ist die Konzentration an NO in der Vagina bzw. in der Uterushöhle erhöht.

→ Erhöhte Konzentrationen an NO treten bei entzündlichen Prozessen wie Asthma, Morbus Crohn und Zystitis häufig auf. Sie lassen sich in der ausgeatmeten Luft, im Kolon bzw. in der Harnblase leicht nachweisen. Auch vaginale und uterine NO-Messungen sind – wie die Untersucher

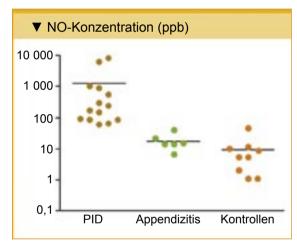


Abb.: Intrauterine Stickstoffmonoxid-Konzentration in Parts per Billion (ppb) bei 20 Patientinnen mit Unterleibschmerzen und neun Kontrollen. Von den Patientinnen wurden 14 mit einer entzündlichen Beckenerkrankung (PID) und sechs mit einer Appendizitis befundet. Die Messungen bei den Kontrollprobandinnen erfolgte zu verschiedenen Zeitpunkten des menstruellen Zyklus (nach Sioutas A, et al. 2008b).

betonen – unschwer durchzuführen. Sie sind sicher und gut tolerabel. Es bleibt indes abzuwarten, ob sich diese Methode zu einem praktikablen diagnostischen Verfahren insbesondere zur differenziellen Abklärung zwischen entzündlicher Beckenerkrankung und akuter Appendizitis weiterentwickeln lässt.

jfs ◀

Sioutas A, Ehrén I, Gemzell-Danielsson K, 2008a. Measurement of nitric oxide in the vagina. Acta Obstet Gynecol Scand 87:1055-1059. Sioutas A, Ehrén I, Lundberg JO, et al. 2008b. Intrauterine nitric oxide in pelvic inflammatory disease. Fertil Steril 89:948-952.

Häufige Mutation eines Gens im Folatstoffwechsel beeinträchtigt Ovarialfunktion

Für Frauen mit Kinderwunsch wird seit geraumer Zeit eine ausreichende Folatversorgung propagiert. Die Arbeitsgruppe um den Münchener Reproduktionsmediziner Prof. Christian Thaler und den Molekularbiologen Prof. Peter Lohse hat jetzt einen genetischen Zusammenhang aufgedeckt, der den erhöhten Folsäurebedarf für die Ovarialfunktion erklärt (Hecht S, et al. 2009):

Bei Frauen mit Störungen im Folat-Metabolismus besteht ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, Trisomie 21 sowie ein erhöhtes Risiko für Aborte und andere Komplikationen in der Schwangerschaft.

Ein Folatmangel kann sowohl durch Unterversorgung als auch genetisch bedingt sein. Ein Basenaustausch (677C>T) im Enzym 5,10-Methyltertahydrofolat-Reduktase (MTHFR) bewirkt eine zentrale Funktionseinschränkung: Bei niedriger Folataufnahme resultiert eine um 70 % erniedrigte Umwandlung von Homozystein in Methionin. Diese Mutation liegt bei nahezu jeder zweiten mitteleuropäischen Frau vor.

Trägerinnen der Mutation benötigen bei der ovariellen Stimulation im Rahmen einer assistierten Reproduktion deutlich mehr Gonadotropine – und produzieren trotzdem weniger Eizellen und weniger Estradiol als Patientinnen ohne die genetische Veränderung. Zusätzlich wurde in München beobachtet, dass Mutationsträgerinnen nach spontaner Konzeption seltener zweieiige Zwillinge zur Welt brachten.

Die verminderte Estradiolproduktion bei Mutationsträgerinnen kann eine Folge der verminderten Zahl heranwachsender Follikel sein, oder aber auf eine ungenügende Ovarfunktion im Sinne eines Granulosazelldefektes zurückgehen. Die Münchener Wissenschaftler haben deshalb bei der Follikelpunktion im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation die Konzentration des Hormons in der Follikelüssigkeit bestimmt (n=139 IVF-Patientinnen).

Zusätzlich wurden Granulosazellen von 66 Patientinnen über 5 Tage in vitro kultiviert, wobei je zur Hälfte ab Tag 3 der Kultur eine Stimulation mit FSH und LH erfolgte. Im Kulturmedium wurden die Konzentrationen von Estradiol und anderen Proteinen bestimmt.

Verringerte Estradiolproduktion der Granulosazellen bei MTHRF-Mutationsträgerinnen

Die Granulosazellen reagieren bei Vorliegen der MTHRF-Mutation in vitro zwar adäquat auf die Stimulation mit FSH, jedoch produzierten sie signifikant weniger Estradiol als bei Frauen ohne die Mutation. Bei homozygoten Mutationsträgerinnen (T/T) fand sich im Vergleich zu Heterozygoten (C/T) und zum Wildtyp (C/C) sowohl in der Follikel üssigkeit als auch im Überstand der Zellkultur eine signifikant verminderte Estradiolkonzentration. Die Autoren schließen daraus, dass die verminderte Konzentration von Estradiol in der Follikel üssigkeit als Folge der verminderten Granulosazellfunktion anzusehen ist.

FAZIT: Die Estradiolproduktion der Granulosazellen und damit die Estradiolkonzentration in der Follikel üssigkeit ist bei MTHRF-Mutationsträgerinnen deutlich verringert.

→ Möglicherweise, so spekulieren die Autoren, ist die derzeit empfohlene kurzfristige Folatsubstitution mit niedrigen Mengen für die Normalisierung der Ovarfunktion bei Mutationsträgerinnen nicht ausreichend. Denn obwohl alle Patientinnen täglich 0,4 mg Folat oral einnahmen, konnten negative Auswirkungen der MTHFR-Mutation auf die ovarielle Funktion nachgewiesen werden.

Hecht S, Pavlik R, Lohse P, et al. 2009. Common 677C>T mutation of the 5,10-meth ylenetetrahydrofolate reductase gene affects follicular estradiol synthesis. Fertil Steril 91: 56-61.

Implikationen für die Praxis

Dass nahezu jede zweite Frau von der Mutation im Folatstoffwechsel betroffen ist, haben die Münchener Untersuchungen durchaus praktische Relevanz. Dr. Stephanie Hecht nimmt als Erstautorin der Publikation Stellung:

2 Ist generell eine höhere Folsäure-Substitution vor einer geplanten Schwangerschaft zu empfehlen?

Dr. S. Hecht: Durchschnittlich nehmen Frauen in Deutschland täglich 238 μg Folate auf. Das entspricht etwa der Hälf-

te der empfohlenen Tagesdosis für Jugendliche und Erwachsene (400 µg/Tag) und nur rund einem Drittel des "Solls" für Schwangere und Stillende (600 µg/Tag).

Neue wissenschaftliche Untersuchungen zur aktuellen Folat-Substitution in

der Schwangerschaft auch bei Patientinnen ohne Mutation in vielen Fällen nicht ausreicht, um die optimale Risikoreduktion für Neuralrohrdefekte und andere angeborene Fehlbildungen zu gewährleisten. In einer aktuellen Untersuchung am Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Bonn hat Prof. Pietrzik aufgezeigt, dass eine längerfristige Gabe vor der Konzeption notwendig ist: Erst nach einer mindestens 12-wöchigen Einnahme von 400 mg Folsäure wird im Körper die notwendige Folatkonzentration erreicht. Werden da-

gegen täglich 800 mg Folsäure substituiert, genügt eine vierwöchige Vorlaufphase. Unabhängig von der Mutation ist daher eine erhöhte Substitution an Folsäure für Frauen mit Kinderwunsch zu empfehlen.

?Sind als Folge dann mehr Gemini-Schwangerschaften zu erwarten?

Dr. S. Hecht: Dies wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert: In Ländern. in denen eine Folsäureanreicherung von Mehl gesetzlich vorgeschrieben ist, fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Mehrlingsinzidenz vor und nach dieser Maßnahme. Andererseits wurde in einer schwedischen Studie. bei der mögliche Ein ussfaktoren wie Fertilitätsbehandlungen, mütterliches Alter und Parität mit in die Auswertungen eingingen, die Supplementierung mit Folat als – zwar schwacher - aber dennoch signifikanter Risikofaktor für dizygote Geminigraviditäten identifiziert (Kallen et al., 2004). In einer weiteren Untersuchung fand sich eine signifikante Risikozunahme

für Zwillingsschwangerschaften mit steigender Folatkonzentration in Serum und Erythrozyten (Haggarty et al., 2006).

?Gibt es eine Methode, die Mutation ohne Gentest zu entdecken?

Dr. S. Hecht: Nein. Bei der Genotypisierung handelt es sich um ein routinemäßig eingesetztes Verfahren, welches unter automatisierten Bedingungen kosteneffektiv eingesetzt werden kann. Für die Probeentnahme ist heutzutage nicht mehr zwingend eine Blutentnahme notwendig, vielmehr verwenden moderne Labore für die DNA-Gewinnung Methoden wie Backenabstriche der Mundschleimhaut, die der Patient sogar selbständig zu Hause durchführen kann.

Welchen Rat kann der Arzt Mutationsträgerinnen geben angesichts des erhöhten Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen?

Dr. S. Hecht: Aufgrund der vorliegenden (ungenügenden) Daten-



Die Arbeitsgruppe um den Münchener Reproduktionsmediziner Prof. Christian Thaler und den Molekularbiologen Prof. Peter Lohse hat einen genetischen Zusammenhang aufgedeckt, der den erhöhten Folsäurebedarf für die Ovarialfunktion erklärt.

lage wird eine spezielle Diät für betroffene Patienten derzeit nicht empfohlen. Generell gelten die von der Deutschen und Schweizerischen Gesellschaft für Ernährung und von der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährungsforschung empfohlenen Richtlinien zur gesunden Ernährung.

Danke für das Gespräch!

Autorin: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Beeinflusst die Laktationsdauer das spätere Myokardinfarktrisiko?

Sowohl Befunde bei Frauen als auch tierexperimentelle Befunde zeigen, dass die Laktation Einfluss auf die Lipidhomöostase und die Blutdruckregulierung hat. In diesem Zusammenhang wurde untersucht, ob die Laktationsdauer mit der Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes im späteren Leben korreliert (Stuebe AM, et al. 2009):

In der prospektiven Kohortenstudie wurden Daten von 89.326 an der Nurses' Health Study teilnehmenden Müttern analysiert.

Deutliche Senkung des Herzinfarktrisikos durch längeres Stillen

Von den 89 326 Frauen hatten 63 % jemals gestillt. Bei etwa einem Prozent der Teilnehmerinnen dauerten die Laktationsperioden sogar insgesamt 48 Monate oder länger. Innerhalb von 1.350.965 Personenjahren

traten 2 540 Fälle von Myokardinfarkt oder Tod durch koronare Herzkrankheit auf.

Im Vergleich zu den Frauen, die geboren und nicht gestillt hatten, war das Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei Frauen, die in ihrem Leben insgesamt mindestens zwei Jahre gestillt hatten, nach Einbeziehung von Korrekturen für Alter, Parität, und Totgeburten um 37 % geringer. Wurden weitere Störvariable wie Adipositas im frühen Erwachsenenalter, die Krankheitsgeschichte der Eltern und Lebensstilfak-

toren mit einbezogen, verringerte sich der Unterschied auf 23 %.

FAZIT: Bei Frauen die während ihres Lebens zwei Jahre oder länger gestillt hatten, war das Herzinfarktrisiko gegenüber Müttern, die nicht gestillt hatten, signifikant erniedrigt.

→ Die Autoren spekulieren, dass durch das Stillen ein "Reset" der durch die Schwangerschaft veränderten Physiologie erfolgt. Findet diese Rückversetzung in den vorschwangerschaftlichen metabolischen Zustand nicht statt, bleiben diesbezüglich mit der Schwangerschaft verbundene Veränderungen, die ein nicht unerhebliches kardiovaskuläres Risiko bergen, unter Umständen längere Zeit bestehen.

Stuebe AM, Michels KB, Willett WC, et al. 2009. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. Am J Obstet Gynecol 200:138e1-138e8.

Qlaira®

Erste Verhütungspille mit der Wirkung des natürlichen Estradiols

Die Entwicklung eines oralen Kontrazeptivums, das mit der Wirkung natürlichen Estradiols eine vergleichbar gute Zykluskontrolle wie mit der des bislang weltweit ausschließlich verwendeten Ethinylestradiols aufweist, schien lange Zeit unerreichbar. Jetzt gelang der klinischen Forschung und Entwicklung der entscheidende Durchbruch mit einem innovativen dynamischen Dosierungsschema, bei dem Estradiol in Verbindung mit der stark Endometrium-fokussierten Wirkung des bewährten Gestagens Dienogest zu einer guten Zyklusstabilität führt. Das Ergebnis ist die neue Verhütungspille Qlaira®. Sie erfüllt in puncto kontrazeptiver Sicherheit, Zykluskontrolle und Verträglichkeit die gewohnt hohen Standards moderner Pillen-Präparate und eröffnet Frauen zudem die Option, auf einen an der Natur orientierten Wirkstoff zu vertrauen. Anlässlich des Fortbildungskongresses der Frauenärztlichen BundesAkademie in Düsseldorf wurde Qlaira® der Presse und Fachärzten am 04. bzw. 05. März vorgestellt.

Frauen erwarten von einer Pille ...

... an erster Stelle Zuverlässigkeit beim kontrazeptiven Schutz. Danach sind gute Verträglichkeit, unverminderte sexuelle Lust, Wohlbefinden vor einer Reihe weiterer Zusatznutzen hoch angesiedelte Kriterien. Das geht aus einer aktuellen Internet-Studie hervor, deren Daten Prof. Dr. Hans-Joachim Ahrendt (Magdeburg) interpretierte. Ermittelt wurde ferner, dass nahezu 97 % der Frauen, die mit der Pille verhüten, mit ihrem gegenwärtig verordneten Präparat zufrieden oder sehr zufrieden sind. Dennoch können es sich 54 % aller befragten Frauen vorstellen, zu einer "natürlichen" Pille zu wechseln oder diese neu zu verwenden, so Ahrendt.

Die Konzeption von Qlaira[®] ...

... sah vor, erstmals die Estrogen-bedingten Wirkungen eines oralen Kontrazeptivums ohne Beeinträchtigung der kontrazeptiven Wirkung und bei einer den Ethinylestradiol (EE)-haltigen Präparaten vergleichbar guten Zykluskontrolle allein durch Estradiol zu vermitteln. Wenn hierbei im Gegensatz zu EE von natürlicher Wirkung die Rede ist, bezieht sich das in erster Linie auf einen erwarteten eher gedämpften Einfluss auf Stoffwechsel und Gerinnungs-Surrogatparameter mit der Hoffnung auf eine Verminderung einschlägiger Nebenwirkungen.

Die Estrogenkomponente in oralen Kontrazeptiva dient in erster Linie der Zyklusstabilität. Bei der Konzeption von Qlaira® musste dem Umstand Rechnung getragen werden, dass die orale Bioverfügbarkeit von Estradiol, das in Gegenwart eines Gestagens sehr schnell zu Estron oxidiert, deutlich geringer ist als die von EE. Aufgrund der niedrigen estrogenen Aktivität von Estron fehlt der proliferative Schub im Endometrium, und es kommt in einer komplexen Reaktionsfolge letztlich zu Spottings und Durchbruchblutungen, erläuterte Prof. Dr. Dr. Alfred O. Mueck (Tübingen).

Qlaira® enthält Estradiolvalerat, das bereits während der gastrointestinalen Absorption zu Estradiol und Valeriansäure hydrolysiert. Somit ist Estradiol der eigentliche Wirkstoff in den verschiedenen Estrogen-abhängigen Organen.

Die Kombination mit Dienogest ...

... war ein Schlüssel zum Erfolg bei der Entwicklung von Qlaira®. Entscheidend ist die äußerst potente gestagene Wirkung von Dienogest am Endometrium. Zudem vereint das Gestagen die Vorteile der 19-Nortestosteron- und der Progesteron-Derivate.

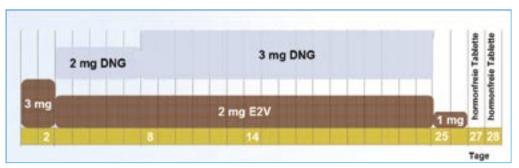


Abb. 1: Dynamisches, Zyklus-angepasstes Dosierungsschema von Qlaira® mit Verringerung der Estrogendosis und Steigerung der Gestagendosis innerhalb von 26 Tagen.

Das dynamische Dosierungsschema...

... mit Verringerung der Estrogenund Steigerung der Gestagendosis innerhalb von 26 Tagen (**Abb. 1**) ermöglicht die Verabreichung einer unterschiedlich hohen, stets wirksamen und zugleich möglichst niedrigen Hormondosis. Im Ergebnis bleibt die Estradiolkonzentration über den gesamten Zyklus hinweg relativ stabil (**Abb. 2**).

Zwei der 28 Tabletten einer Zykluspackung sind wirkstofffrei, wodurch die Einnahmesicherheit und die Anwenderfreundlichkeit erhöht werden.

Die kontrazeptive Sicherheit von Qlaira® ...

... wurde in zwei zulassungsrelevanten Studien in Europa und den USA geprüft. Die gepoolten Daten dieser Studien weisen für Frauen im Alter von 18 bis 50 Jahren einen unbereinigten Pearl-Index von 0,79 sowie – nach Ausschluss von Anwendungsfehlern – einen bereinigten Pearl-Index von 0,42 aus. Somit ist ein zuverlässiger kontrazeptiver Schutz durch Qlaira® belegt, wie PD Dr. Inka Wiegratz (Frankfurt/Main) darlegte.

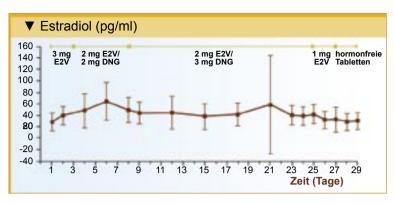
Die Zykluskontrolle unter Qlaira[®] ...

... wurde in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden europäischen Studie bei insgesamt 798 Frauen über sieben Einnahmezyklen beobachtet. Als Vergleichspräparat für Qlaira® diente Miranova®, eine niedrig dosierte monophasische Pille mit 20 µg Ethinylestradiol und 100 µg Levonorgestrel. Es ergab sich für beide Präparate eine ähnlich gute Zykluskontrolle, wobei die Blutungen mit Qlaira® sogar kürzer und leichter ausfielen und eher eine Tendenz zu "silent menstruations" bestand. Die Rate an Zwischenblutungen war vergleichbar.

Der Einfluss auf den Stoffwechsel und das Gerinnungssystem ...

... von Qlaira® wurde in kontrollierten, randomisierten Prüfungen mit

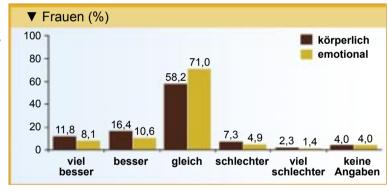
Abb. 2: Mittlere Estradiolkonzentration (troughlevel) bei täglicher Einnahme von Qlaira® (nach Lu et al. 2007. Obstet Gynecol 109 (4 Suppl.) 61S. E2V = Estradiolvalerat, DNG = Dienogest



Levonorgestrel-haltigen Standardpräparaten verglichen. Die Mittelwerte der sicherheitsrelevanten Labordaten blieben innerhalb der entsprechenden Normalbereiche praktisch stabil. Die Veränderungen einzelner Gerinnungs- und Stoffwechselparameter waren bei der Anwendung von Qlaira® meist geringer ausgeprägt als insgesamt niedrige Zahl unerwünschter Arzneimittelreaktionen.

Die überwiegende Mehrzahl der Anwenderinnen in einer der großen klinischen Studien war mit Qlaira® "zufrieden" oder "sehr zufrieden". Das emotionale und körperliche Wohlbefinden wurde von den Frauen mehrheitlich als gut beurteilt (**Abb. 3**).

Abb. 3: Emotionales und körperliches Wohlbefinden unter Einnahme von Qlaira[®] (nach Nahum et al. 2008. Obstet Gynecol 111(4 Suppl.) 15S.



unter den Vergleichspräparaten. Inwieweit hierdurch positive klinische Auswirkungen, wie etwa in Bezug auf seltene thromboembolische Ereignisse, verbunden sind, kann nur durch die Ergebnisse der groß angelegten Post-Marketing-Studie beantwortet werden. Vorerst gelten für Qlaira® dieselben Kriterien und Kontraindikationen wie für andere Verhütungspillen, betonte Wiegratz.

Die Verträglichkeit von Qlaira® ...

... lässt sich zwischenzeitlich anhand von mehr als 47 000 Anwendungszyklen vergleichbar der mit anderen oralen Kontrazeptiva als gut beurteilen. Die Auswertung der Studiendaten ergab eine

Zusammenfassend ...

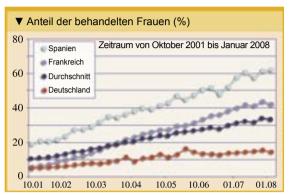
... kann den langjährigen Bemühungen, ein orales Kontrazeptivum mit der Wirkung des natürlichen Estradiols zu entwickeln, ein voller Erfolg attestiert werden. Mit Qlaira® steht Frauen, die auch bei de r Verhütung stärker auf Natur setzen, ein zuverlässiges gut verträgliches Präparat zur Verfügung. Die Neuausbietung von Bayer Vital und Jenapharm ist ab Mai 2009 auf dem Markt.

Prof. Dr. Dr. Jochim F. Schindler

Quelle: Pressekonferenz und Lunch-Symposium "Orale Kontrazeption mit (natürlichem) Estradiol: Vom Konzept zur Realität", am 04. und 05. März 2009 in Düsseldorf. Veranstalter: Bayer Vital GmbH und Jenapharm GmbH & Co. KG.

Versorgung Osteoporosekranker auf niedrigstem Niveau

In der effektiv Fraktur-verhindernden Versorgung Osteoporose-erkrankter Frauen liegt Deutschland



Osteoporose Behandlung in Europa: Anteil (%) der medikamentös-behandelten Patientinnen im Alter von 50 bis 79 Jahre (Grafik: Dr. Hermann Schwarz, Freudenstadt).

nicht nur weit unter dem europäischen Durchschnitt. Ganz überwiegend werden zur Behandlung Analgetika eingesetzt. Und selbst die Hälfte derjenigen Patientinnen, die Bisphosphonate verordnet bekommen, erhalten kein Kalzium dazu – und somit eine fragwürdige Therapie.

Wie Dr. Hermann Schwarz (Freudenstadt) beim Osteologiekongress in Frankfurt darlegte, werden in Spanien 60 % der Osteoporose-Patientinnen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren effektiv therapiert, in Frankreich immerhin noch 30 % – in Deutschland dagegen nur 15 % (**Abb.**).

Der Löwenanteil der betroffenen Frauen erhält keine Medikation, die effektiv das Frakturrisiko senkt: 90 % werden analgetisch therapiert. Nur 17 % sind mit Kalzium und Vitamin D3 versorgt, 11 % mit Osteoporose-Medikamenten, 8 % mit Estrogenen.

Die gesundheitspolitischen Auswirkungen einer umfassenden effektiven Osteoporosetherapie malte der Referent in düsteren Farben aus: Derzeit "leisten" wir uns für die Prophylaxe 0,29 Milliarden Euro, für die Therapie aber 5,1 Milliarden. Würden alle therapiebedürftigen Patienten tatsächlich wirksam behandelt, ließen sich 65 % der Frakturen verhindern – für Mehrausgaben von weniger als 0,1 Milliarden Euro. Der Haken an der Sache: Die Patienten würden rund acht Jahre älter und belasten die Sozialversicherungen mit rund 2,6 Milliarden zusätzlich.

Aromatasehemmer verstärken Knochenabbau

Estrogene sind Leithormone für die Knochengesundheit der Frau. Hierzu sind in der Postmenopause bereits relativ geringe Konzentrationen ausreichend. Unter Aromatasehemmern wird der niedrige Schwellenwert jedoch häufig unterschritten, so dass bei Risikopatientinnen ein effektiver Knochenschutz notwendig wird.

Nach Angaben von Prof. Johannes Pfeilschifter (Essen) sind bei älteren Frauen bereits endogene Spiegel von 5-9 pg/ml Estradiol ausreichend. Unter einer Behandlung mit Aromatasehemmern fällt der Wert jedoch auf unter 0,1 pg/ml ab – für den Knochen "eine Katastophe". Aromatasehemmer verstärken den Knochenabbau, so dass etwa eine von zehn Patientinnen frakturiert – was wahrscheinlich noch unterschätzt sein dürfte. Pfeilschifter empfahl dringend, Risiko-Patientinnen herauszufiltern und alle sechs Monate Bisphosphonate (4 mg) zu in-

fundieren. Dadurch gelinge es sicher, den Knochen zu schützen – offensichtlich besitzen diese Substanzen zusätzlich einen gewissen Anti-Tumor-Effekt in der Adjuvanz.

Auch Glitazone erhöhen bei Frauen eindeutig das Frakturrisiko. Bei Risiko-Patientinnen wird im neuen Leitlinienentwurf eine Umstellung auf andere Präparate empfohlen. Auch vor der langjährigen Einnahme von Protonenpumpenhemmern wird gewarnt, weil entsprechende Hinweise vorliegen. In beiden Fällen handelt es sich dabei um einen Klasseneffekt, erklärte Pfeilschifter. Le ◀

Kalzium: Allzuviel ist "ungesund"

Zumeist ist die Kalziumzufuhr durch die Nahrung alleine ausreichend. "Eine Frau, die Milch trinkt, Joghurt und zwei Scheiben Käse ißt, deckt ihren Tagesbedarf zur Osteoporose- und Fraktur-Prophylaxe. Eine zusätzliche Supplementierung erhöht wahrscheinlich nur das Risiko von Nierensteinen", so Pfeilschifter.

Das ist ein weiterer Punkt, in dem der neue Entwurf der Leitlinien von der Fassung aus dem Jahr 2006 abweicht. Als notwendige Tagesmenge bleibt der Richtwert von 1 000 mg Kalzium aus der Nahrung bestehen. Nur dann, wenn sich bei der Befragung herausstellt, dass durch die Ernährungsgewohnheiten nicht ausreichend

Kalzium zugeführt wird, sollte eine Supplementierung durchgeführt werden, betonte Pfeilschifter.

"Die Gesamtzufuhr aus Nahrungskalzium und Supplementen sollte aber 1 500 mg nicht überschreiten, da für höhere Mengen kein Nutzen belegt ist und unerwünschte Wirkungen nicht auszuschließen sind." Dabei bezog sich der Referent auch auf Untersuchungen, die ein nahezu verdoppeltes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nahe legen. Da es sich bei diesem Parameter allerdings nicht um einen primären Endpunkt handelte, müssen die Zusammenhänge durch entsprechend konzipierte Studien erst noch bestätigt werden.

In der Bevölkerung wenig bekannt ist die Bedeutung der Supplementierung mit Vitamin D3. Es reguliert nicht nur die Aufnahme von Kalzium, sondern verbessert auch die neuromuskuläre Koordination und vermindert dadurch beim älteren Menschen sehr wirksam das Sturzrisiko. Ein schwerer Mangel besteht zwar nur bei 5 %, in Altenheimen jedoch bei 80 % der Bewohner. Bei allen Osteoporose-Patienten werden 1 000 Einheiten täglich empfohlen oder aber eine äquivalente Dosis mehrwöchentlich.

Knochenmetastasen – ein unterschätztes Problem

Bedingt durch verbesserte onkologische Regime bei Primärtumoren steigt die Zahl und die Überlebenszeit von Patienten mit Knochenmetastasen. Deren Therapie ist jedoch inadäquat, und Leitlinien fehlen ebenso wie klare multimodale Behandlungsstrategien.

An der Rate ossärer Metastasen hat sich trotz der längeren Überlebenszeit seit Jahrzehnten nichts geändert, erklärte Prof. Andreas Kurth (Mainz). Rund 80 % der Knochenfiliae entstehen durch Karzinome der Brust, Prostata, Lunge und Schilddrüse. Die Inzidenz von Knochenmetastasen bei Brustkrebs-Patientinnen bezifferte der Orthopäde auf 65-75 %.

Viele Betroffene haben trotz der ossären Filiae eine relativ lange Überlebenszeit: Brustkrebs-Patientinnen leben nach dem Auftreten von Knochenmetastasen inzwischen durchschnittlich noch rund zwei Jahre, Patienten mit Prostata- oder Schilddrüsenkarzinom sogar 3,3-4 Jahre.

Etwa zwei Drittel aller Patientinnen mit Brustkrebs erleiden eine Wirbelsäulenfraktur oder den Bruch eines langen Röhrenknochens, führte Kurth aus. Derzeit werden nach Angaben des Referenten allein 25 000 Frauen jährlich wegen skelettaler Komplikationen behandelt – zum Teil mit völlig unangebrachten und aufwendigen invasiven Operationen. Wenn ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, dann sollte die Maßnahme "safe, short, simple" sein.

Eine konsequente palliative Therapie hat das Ziel, die schlimmsten Komplikationen zu vermeiden und die Lebensqualität möglichst wenig zu beeinträchtigen: Therapie der Wahl bei Karzinom-induzierter Hyperkalzämie sind Bisphosphonate, die als potente Inhibitoren der pathologischen Knochenresorption auch schnell schmerzlindernd wirken. Mit diesen Präparaten ist laut Kurth eine effektive Therapie der skelettalen Komplikationen möglich. Zusätzlich sollten Radiotherapie, chirurgische Eingriffe, aber auch Analgesie und Supportivmedizin angepasst eingesetzt werden. Le ◀

Quelle: PK Osteologie 2009, am 5. März 2009 in Frankfurt a.M.

Von-Willebrand-Syndrom: Erbliche Blutgerinnungsstörung

Protein und hat wichtige Funktionen für den normalen Ablauf der Blutstillung: Bei einer Verletzung übernimmt er eine Vermittlungsfunktion für die Anheftung der Blutplättchen (Thrombozyten) an die Gefäßwände. Außerdem schützt er den Gerinnungsfaktor VIII, einem anderen für die Blutgerinnung wichtigen Eiweiß, vor vorzeitigem Abbau.

Quantitative und Qualitative Defekte des VWF

Beim von Willebrand Syndrm (VWS) werden drei Krankheitstypen unterschieden:

- Typ 1 tritt bei 60 bis 80 % der Betroffenen auf und beinhaltet einen quantitativen Defekt, da weniger an VWF im Blut vorhanden ist. Dieser Typ äußert sich durch eine milde Blutungsneigung überwiegend an den Schleimhäuten und führt zu starken Monatsblutungen.
- Typ 2 ist durch einen qualitativen Defekt des VWF gekennzeichnet. Etwa 20 bis 40 % der Erkrankten leiden daran. Es kommt zu milden bis schweren Blutungen, je nachArt des qualitativen Defekts des VWF.

Von Willebrand-Syndrom (VWS)

Das von Willebrand-Syndrom (VWS) ist die häufigste erbliche Blutgerinnungsstörung. Der finnische Kinderarzt Eric Adolf von Willebrand berichtete 1926 über eine hereditäre Blutungsneigung bei männlichen und weiblichen Familienmitgliedern in einer Großfamilie. Im Gegensatz zu der bekannten Hämophilie (Bluterkrankheit), erkranken Männer und Frauen an VWS etwa gleich häufig. Der Grund hierfür ist ein autosomaler Erbgang. Dieser erfolgt meist autosomal-dominant. Bei schweren Formen und einigen Subtypen ist die Vererbung jedoch autosomal-rezessiv. Ca. 1 % der Bevölkerung leidet an dieser Hämostasestörung: Ohne den von Willebrand-Faktor (VWF) können Blutungen nach Verletzungen nicht schnell und dauerhaft gestillt werden.

• Typ 3 ist die am schwersten verlaufende Form des VWS. Sie stellt einen schweren quantitativen Defekt infolge einer stark verminderten Konzentration bis zum völligen Fehlen des VWF im Blut dar. Dieser Typ kommt mit 1% bis 3 % der Betroffenen am seltensten vor. Er äußert sich durch schwere Schleimhaut-, Magen-Darm, Muskel und Gelenkblutungen.

Nasenbluten, Zahnfleischbluten und starke Monatsblutungen deuten auf VWS hin

"Die häufigsten Symptome, welche auf VWS hinweisen, sind Blutungen im Schleimhautbereich wie nach der Entfernung der Mandeln oder der Zähne, Nasenbluten, Zahn eischbluten und bei Frauen Menorrhagien. Auch blaue Flecken und Muskelblutungen weisen auf VWS hin" erklärte Prof. Reinhard Schneppenheim (Hamburg) auf einer Presseveranstaltung in Wien. Zur vollständigen Diagnose und Typerkennung des VWS sind spezielle Laboruntersuchungen erforderlich.

Therapie mit Hormonen und Blutplasma

Eine Heilung des VWS ist nicht möglich. Durch spezifische Therapiemöglichkeiten kann die Erbkrankheit jedoch gut kontrolliert werden, so dass akute Blutungen gestoppt werden und weiteren Blutungen präventiv entgegengewirkt werden können.

Typ 1- und viele Typ 2-Patienten können mit Desmopressin (DDAVP), einem vom natürlichen Vasopressin abgeleiteten synthetischen Hormon, gezielt behandelt werden: Dabei wird VWF und der Blutgerinnungsfaktor VIII aus den körpereigenen Speichern freigesetzt.

Bei vielen Typ 2- und Typ 3-Patienten ist DDAVP jedoch nicht geeignet und werden meistens mit einem hochreinen Konzentrat aus VWF und dem Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt.

PD Dr. Wolfhart Kreuz (Frankfurt am Main) wies auf der Pressekonferenz darauf hin, dass bei Betroffenen im Allgemeinen die körpereigene Faktor VIII-Synthese funktioniert und somit der Faktor VIII nicht zusätzlich substituiert werden muss.

Dem französischen biopharmazeutischen Unternehmen LFB ist es gelungen einen fast reinen VWF zu entwickeln. Dieses Präparat wird bald auch in Deutschland verfügbar sein, so dass Patienten mit schwerem VWS nur noch mit reinem VWF behandelt werden können und eine Substitution des intakten körpereigenen Faktor VIII nicht mehr notwendig ist.

Frauen und VWS

Klagen Frauen über starke, lang andauernde und schmerzende Regelblutungen, sollten sie auf VWS untersucht werden. Nur durch eine frühe Diagnose kann sichergestellt werden, dass Frauen mit VWS bei Operationen oder Geburten eine auf sie zugeschnittene Therapie erhalten und keine starken Blutungen bzw. andere Komplikationen erleiden.

Prof. Schneppenheim plädiert dafür, dass die Erhebung einer umfangreichen Patientengeschichte ein zentraler Bestandteil der gynäkologischen Konsultation sein sollte. So könne vermieden werden, dass eine Blutgerinnungsstörung fälschlicherweise als Hormonstörung abgetan wird. Auch unnötige Operationen (zum Beispiel Hysterektomie aufgrund einer falschen Ursachenannahme für schwere Blutungen) könnten so verhindert werden.

Grundsätzlich ist bei von Willebrand-Patientinnen aller drei Krankheitstypen eine Schwangerschaft und Entbindung unbedenklich, wenn sie die richtige medizinische Behandlung erhalten.

Bericht: Nadja Klafke, Wiesbaden

Quelle: Pressekonferenz "Zielgerichtete Behandlung der von Willebrand Erkrankung, Besserer Schutz für die Patienten", am 05. Februar 2009 in Wien. Veranstalter: LFB Deutschland

31st San Antonio Breast Cancer Symposium (SABC) Letrozol und Zoledronsäure beweisen günstige Effekte beim frühen Mammakarzinom

Peue Langzeitdaten aus der Breast International Group (BIG) 1-98-Studie zeigen, dass postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom, die direkt nach der Operation über fünf Jahre Femara® (Letrozol) einnahmen, ein um 13 % (p=0,08) reduziertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Tamoxifen aufweisen. Diese Daten wurden auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium präsentiert und auf einer Pressekonferenz des Novartis Pharma von Prof. F. Jänicke (Hamburg) vorgestellt.

Die Ergebnisse stammen aus einer protokolldefinierten Intent-to-Treat (ITT)-Analyse (medianer Follow-up 76 Monate) der Femara- und Tamoxifen-Monotherapiearme der BIG 1-98-Studie. Der sich andeutende Überlebensvorteil der ITT-Analyse ist insofern bedeutend, als ca. 25 % der Patientinnen des Tamoxifen-Arms wahlweise auf die Femara-Therapie wechselten, nachdem der Tamoxifen-Arm im Jahr 2005 entblindet worden war. Auch wenn diese Daten statistisch nicht signifikant sind, so sind sie doch

die ersten, die im Vergleich zu Tamoxifen auf einen Überlebensvorteil für einen Aromatasehemmer im adjuvanten Setting direkt nach der Operation hinweisen.

Um die Bedeutung des selektiven Wechsels zu untersuchen, wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Follow-up-Zeiten ab dem Zeitpunkt des Wechsels zu Letrozol ausschlossen. In dieser Analyse wurde eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 19 % (HR=0,81; 95% KI: 0,69-0,94) zu Gunsten von Letrozol festgestellt.

Anti-Tumor-Wirkung der Kombination von Zoledronsäure und Chemotherapie in der neo-adjuvanten Behandlung von Brustkrebs

Für das Bisphosphonat Zoledronsäure (Zometa®) konnte erstmals ein direkter anti-tumoraler Effekt gezeigt werden.

Diese Ergebnisse der neo-adjuvanten Subgruppe, die sich aus der retrospektiven Analyse der internationalen AZU- RE (Adjuvant Zoledronic acid to redUce REcurrence) Studie ergeben, sind die ersten Daten, die den direkten Effekt von Zoledronsäure in Kombination mit einer Chemotherapie auf die Verkleinerung von Brustkrebstumoren zeigen und damit für einige Frauen eine weniger radikale Operation bedeuten können.

In der Analyse zeigte sich bei präund postmenopausalen Frauen, die Zometa zusätzlich zur neo-adjuvanten Chemotherapie erhielten, eine signifikante Reduktion des Primärtumors um 33 % (Reduktion der Tumorgröße um 14,1 mm) im Vergleich zu Patientinnen mit alleiniger Chemotherapie-Behandlung (p=0,002). Der Anteil der Patientinnen, die eine Brustamputation benötigten, war in der Gruppe, die nur die Chemotherapie erhielt, höher (77,9 %) als in der Gruppe, die zusätzlich Zometa erhielt (65,3 %). mk ◀

Mehr zum Thema unter www.topgyn.info/ Letr_SABC2009.htm

Mouridsen HT, et al. 2008. San Antonio Breast Cancer Symposium, 31st Annual Meeting. 2008; Abstract No. 13.

Winter, MC, et al. 2008. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), 10-14 December 2008. Abstract No. 5101.

Quelle: Pressegespräch "Neues aus San Antonio: Studiendaten zeigen Vorteile für Brustkrebs-Patientinnen", am 18.12.2008 in Nürnberg. Veranstalter: Novartis Pharma GmbH

EvAluate-Studienprogramm setzt neue Maßstäbe zur individualisierten Therapie beim Mammakarzinom

Mit EvAluate hat das Universitäts-Brustzentrum Franken des Universitätsklinikums Erlangen im Mai 2008 ein innovatives Studienprogramm gestartet, das wertvolle Informationen zur individualisierten Therapie des Mammakarzinoms liefern soll. Für die individuelle Planung von wirksamen, nebenwirkungsarmen und kosteneffektiven Therapien für Patientinnen mit einem Mammakarzinom ist es erforderlich, über zuverlässige Prognose- und Prädiktivfaktoren zu verfügen.

Solche Faktoren sollten die Wahl der Therapie rationeller machen bzw. das An-

sprechen auf eine Therapie vorhersagen. Nahezu alle etablierten Prognose- und Prädiktivfaktoren basieren auf histopathologischen Eigenschaften des Tumors. Jedoch können auch vererbbare, genetische Variationen in der DNA der erkrankten Frau einen großen Ein uss auf die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Arzneimitteln haben. Im Rahmen des EvAluate-Studienprogramms sollen neben Fragen zum effektiven Therapiemanagement des Mammakarzinoms und pharmakoökonomischen Fragestellungen insbesondere Untersuchungen zur Pharmakogenetik durchgeführt werden.

Über 2 000 Patientinnen nehmen bereits in mehr als 250 deutschen Studienzentren am EvAluate-Studienprogramm teil.

Neben der Bewertung des unmittelbaren Vorteils der Behandlung mit dem Aromatasehemmer Letrozol für die Patientin soll in dem offenen, prospektiven, multizentrischen Studienprogramm das Therapiemanagement inklusive differenzierter Therapieentscheidungen und der Kommunikation zwischen Ärztin bzw. Arzt und der Patientin analysiert werden. Im EvAluate-Studienprogramm stehen folgende wissenschaftliche und klinische Schwerpunkte im Fokus: Therapiemanagement, Pharmakoökonomie, Pharmakogenetik.

Mehr zum Thema unter www.topgyn.info/ Evaluate.htm

Quelle: Pressegespräch "Das EvAluate-Studienprogramm" am 26. März 2009 in Erlangen. Veranstalter: Novartis Pharma.GmbH



HPV-Impfung zur Prävention des Zervixkarzinoms

It dem seit zwei Jahren verfügbaren Impfstoff Gardasil® ist erstmals eine Primärprävention gegen die Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) möglich. Die Vakzine ist gegen die HPV-Typen 16 und 18 gerichtet, die etwa 75 % aller Zervixkarzinome auslösen. Zusätzlich schützt der tetravalente Impfstoff vor HPV 6- und 11-assozierten Genitalwarzen. Nach aktuellen Daten besteht nach der Impfung nahezu 100 %iger Schutz vor Neoplasien an Vagina und Vulva.

S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien

Die im letzten Jahr im Chemotherapie Journal veröffentlichte S3-Leitlinie der Arbeitsgruppe HPV-Management-Forum richtet sich an alle Ärzte, die über die HPV-Impfung informieren oder die Impfung durchführen. Bereits aufgrund der Studiendaten zur Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe bei der Prävention von Krebsvorstufen von Zervix, Vagina und Vulva hat STIKO diese Impfung für Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren empfohlen. Die S3-Leitlinie steht nicht im Widerspruch zu dieser Empfehlung, sondern stellt eine sinvolle Ergänzung dar und soll als Orientierung und Sicherheit bei der HPV-Impfung verstanden werden, betonte Prof. Gerd Gross (Rostock) auf einer Presseveranstaltung in Berlin.

Chancen nutzen: HPV-Impfberatung für Kinder und Jugendliche

Die primäre Impfempfehlung richtet sich an Jugendliche noch vor ihrem ersten Sexualkontakt. Pädiater, Gynäkologen und Allgemeinärzte sollten im Sinne eines Risikobewusstseins und einer breiten Akzeptanz der Impfung zusammenarbeiten. Der Kinderarzt Dr. Thomas Fischbach (Solingen) plädiert dafür, die HPV-Impfung im Rahmen der Jugendgesundheitsberatung J1 zwischen dem 12. und 15. Lebensjahr anzubieten. Um eine möglichst hohe Durchimpfungsrate bei den Jugendlichen zu erreichen, sollte jeder Arzt auch andere Impfdefizite ansprechen, regte Fischbach auf der Pressekonferenz an.

HPV-Impfung schützt auch bereits sexuell aktive Frauen

Die HPV-Impfung vor dem ersten Geschlechtsverkehr verspricht den meisten Erfolg. Jedoch können Frauen zu jedem Zeitpunkt von einer HPV-Impfung profitieren. Es ist mittlerweile bewiesen, dass selbst Frauen bis zum 45. Lebensjahr von der HPV-Impfung profitieren, wenn sie zumindest von einem der beiden Virustypen, gegen die sich die Impfung richtet, noch frei sind. *mk* ◀

Quelle: Pressekonferenz "Chancen nutzen: Vorbeugung durch HPV-Impfung" am 02.12.2008 in Berlin. Veranstalter: Sanofi Pasteur MSD.

Parathormon bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose

Eine Dauertherapie mit Glukokortikoiden birgt das Risiko einer Osteoporose und damit auch die Gefahr von Wirbel- und Hüftfrakturen. Das zu verhindern, werden überwiegend Bisphosphonate eingesetzt. Seit einem Jahr steht mit dem Parathormon Teriparatid (Forsteo®) eine neue Therapieoption zur Verfügung. Das Parathormon ist ein osteoanabol wirksames Medikament. Es stimuliert die Genese der Osteoblasten und hemmt deren Apoptose. Es wirkt direkt zwei Hauptmechanismen entgegen, durch die Glukokortikoide den unter einer systemischen Langzeitbehandlung zu beobachtenden Knochensubstanzverlust auslösen können.

Weltweit werden ca 1 bis 3 % der über 50-Jährigen mit Glukokortikoiden therapiert. In Deutschand sind es laut der PSIO-D-Studie etwa 1,4 % der 55- bis 80-Jährigen, das entspricht

etwa 300 000 Personen, die eine Dauertherapie mit oralen Glukokortikoiden erhalten. Bei Dosierungen von 2,5 bis 7.5 mg Prednisolon pro Tag steigt das Risiko für vertebrale Frakturen um das 3fache, ab einer Dosis von 7,5 mg auf das fünffache, berichtete Prof. Claus-G. Glüer (Kiel) auf dem Kongress in Berlin. Vor allem in den ersten 3 bis 12 Monaten einer Therapie mit Glukokortikoden kann der Knochenmineralverlust sehr hoch sein und in Ausnahmefällen bis zu 20 % betragen. Eine Therapie mit Teriparatid führt zu einer Vermehrung von Knochensubstanz und kann verloren gegangene Mikrostrukturen wieder herstellen.

Quelle: Lunch-Symposium "Osteoporose und Rheuma: Was leistet eine osteoanabole Therapie"anläßlich des Kongresses für Orthopädie und Unfallchirurgie am 24. Oktober 2008 in Berlin. Veranstalter: Lilly Deutschland.

Best Practice Award 2009 "Mehr Dialog bei Krebs":

Novartis Oncology verleiht Preise für innovative Projekte

Die offene und vertrauensvolle Kommunikation zwischen Arzt und Patient spielt in der Onkologie eine besondere Rolle. Mit dem Best Practice Award "Mehr Dialog bei Krebs" fördert Novartis Oncology Projekte, die durch mehr Dialog neue Perspektiven aufzeigen und damit zum Therapieerfolg beitragen. In diesem Jahr wurde Der Best Practice Award bereits zum zweiten Mal am 25. März 2009 in Berlin verliehen. Die Auszeichnungen wurden.

Unter 27 Einsendungen wählte die Jury drei Gewinner aus. Bewertet wurden u.a. der Nutzen für die Patienten, der Innovationscharakter und die Übertragbarkeit der Projekte.

Den 1. Platz des Best Practice Award gewann der Verein "Hilfe für Kinder krebskranker Eltern e.V." in Frankfurt am Main, geleitet von Dr. Lida Schneider und Prof. Nikolaos Zamboglou. Der Verein hat das Ziel, krebskranke Eltern bei der Kommunikation mit ihren Kindern zu unterstützen.

Er bietet kostenlose psychologische Betreuung und eine Website für Eltern und deren Kinder an, damit sie die schwierige Situation gemeinsam meistern können.

Den 2. Platz erhielt das Lehrprojekt "Wahrheit am Krankenbett" von Dr. Jan Schildmann, M.A., Ruhr-Universität Bochum und Helios Klinikum Berlin Buch. Der interdisziplinäre Kurs richtet sich an Medizinstudenten und Krankenp egeschüler, die im Umgang mit Krebspatienten Kommunikationskompetenzen erwerben und verbessern können. Dabei üben sie schwierige Gespräche mit Schauspielern, die verschiedene Patientenprofile einstudiert haben.

Der 3. Platz geht an den "JaVita"-Krebspatienten-Begleitservice in Mönchengladbach, mit den beiden Initiatoren Prof. Hans Edgar Reis und Prof. Stephan Langer. Ziel des Projektes ist die integrierte Versorgung von Krebspatienten. Die zwei ehemaligen Chefärzte, ein Chirurg und ein Onkologe, arbei-



Verleihung Best Practice Award 2009 (v. l. n. r.): Adib Jacob (Leiter der Geschäftseinheit Onkologie Novartis Pharma GmbH), Dr. Jan Schildmann (2. Platz), Dr. Lida Schneider (1. Platz), Prof. Dr. Hans Edgar Reis (3. Platz), Prof. Dr. Dr. h.c. Werner Hohenberger (Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.).

ten gemeinsam mit den Patienten die individuellen Probleme heraus und bieten ihnen je nach Bedarf unterschiedliche Hilfen an − von einer ärztlichen Zweitmeinung bis hin zur Feststellung der psychischen Belastung mit einem Dystress-Thermometer.

mk ◀

Mehr Infos zu Preisverleihung unter www.topgyn.info/BestPracticeAward20 09.htm

Quelle: Pressegespräch anlässlich der Verleihung des Best Practice Award 2009 "Mehr Dialog bei Krebs" am 25. März 2009 in Berlin. Veranstalter: Novartis Pharma GmbH.

MPRESSUM

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

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01. Januar 2009

E-Mail: anzeigen@pro-anima.de

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

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