

mit
topgynonko

In dieser Ausgabe:

Fachliteratur

PCOS: Prädiktoren für Erfolg bei der Ovulationsinduktion

Hitzewallungen – Hinweis auf gesunde Gefäße?

Menopausale Hormontherapien und Diabetesrisiko

Effektivität verschiedener Estrogen-Applikationsformen

Akupunktur bei Hitzewallungen

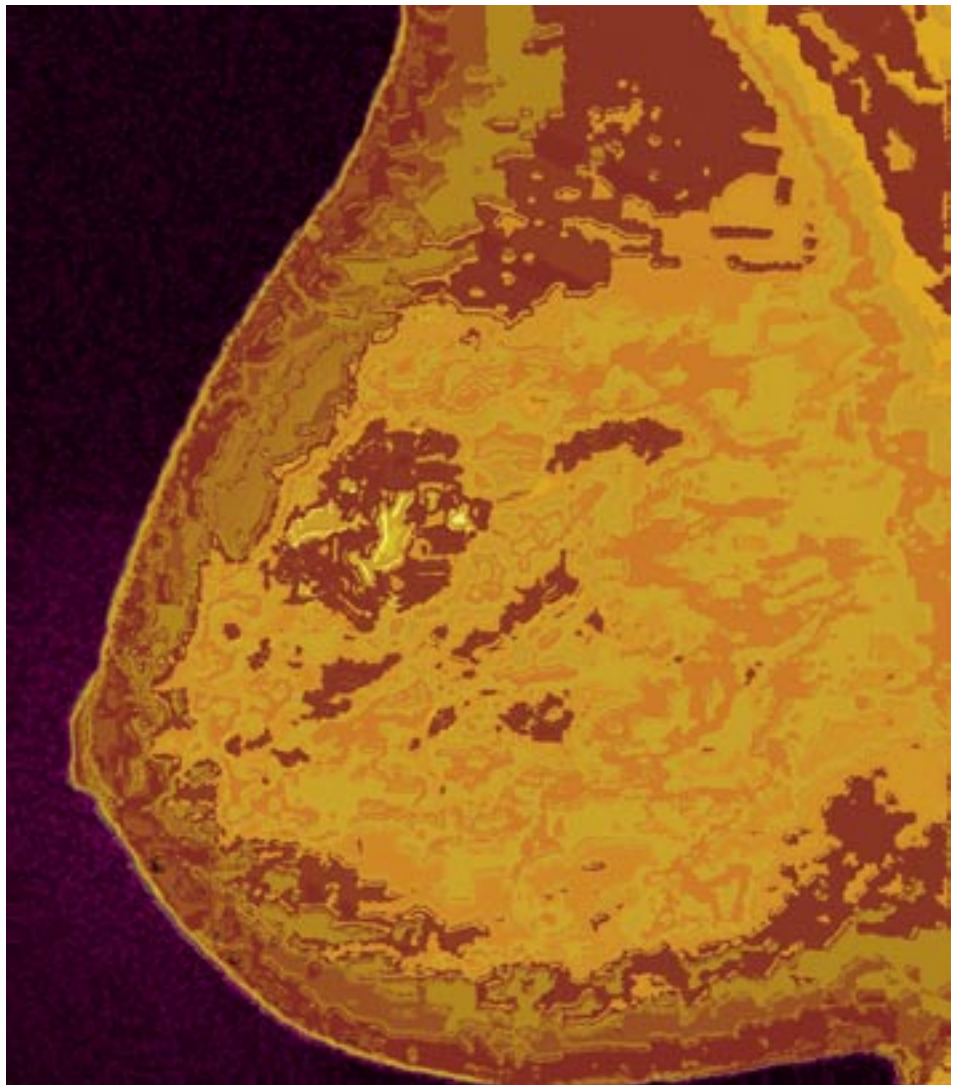
topgynonko

Mammakarzinom: Sekundäre Analyse der GeparTrio-Daten

Brustdichte als Risikofaktor für Brustkrebs anerkannt

Brustkrebs: Tumorcharakteristika und Überleben bei ovariellen Metastasen

Paclitaxel–Ifosamid–Cisplatin (TIP)-Kombination bei rezidivierendem und/oder metastasiertem Zervixkrebs



auch im Internet: www.topgyn.info

Anzeige

Fachliteratur

- 4_PCOS: Prädiktoren für Erfolg bei der Ovulationsinduktion
- 5_PCOS: Finasterid bei der Ovulationsinduktion
- 6_Cochrane-Review: Clomiphen zur Ovulationsinduktion bei PCOS
- 6_PCOS: Prävention von Gestationsdiabetes mit Metformin während der Schwangerschaft
- 7_Rolle von Vitamin D im Glukosemetabolismus bei PCOS
- 8_Hitzewallungen – Hinweis auf gesunde Gefäße?
- 10_Menopausale Hormontherapien und Diabetesrisiko
- 10_Postmenopausale Hormontherapie schützt vor Diabetes mellitus
- 11_Beendigung einer postmenopausalen Hormontherapie: Stufenweise oder abrupt?
- 12_Effektivität verschiedener Estrogen-Applikationsformen
- 13_Akupunktur bei Hitzewallungen



13_Hilft Akupunktur bei Hitzewallungen?

topgynonko (15-20)

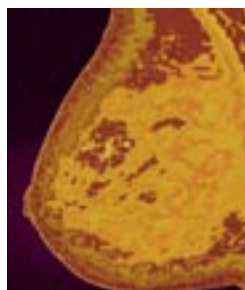
- 15_Neoadjuvante Chemotherapie bei inflammatorischem oder lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom: Sekundäre Analyse der GeparTrio-Daten
- 16_Brustdichte als Risikofaktor für Brustkrebs anerkannt
- 18_Brustkrebs: Tumorcharakteristika und Überleben bei ovariellen Metastasen
- 18_Erhöhen adjuvante Therapien das Risiko für Amenorrhoe?
- 19_Primäre Brustrekonstruktion mit verbessertem Brustkrebs-spezifischen Überleben verbunden
- 20_Paclitaxel–Ifosamid–Cisplatin (TIP)-Kombination bei rezidivierendem und/oder metastasiertem Zervixkrebs



topgynonko
Topmedizin in der gynäkologischen Onkologie

Pharmaforum

- 21_Erfolgreiche Therapien für vaginale Probleme
- 22_Optimale Mutterschaftsvorsorge mit Femibion®
- 22_Qlaira® – Pille mit natürlichem Estradiol



16_Brustdichte – ein Risikofaktor für Brustkrebs

- 23_„Mehr Dialog bei Krebs“ – Gewinner des Best Practice Awards 2010

23_ Impressum

PCOS: Prädiktoren für Erfolg bei der Ovulationsinduktion

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist häufige Ursache für Infertilität. Die Behandlung erfolgt zunächst empirisch. Diesbezüglich sollten Modelle entwickelt werden, anhand derer sich bei PCOS-Patientinnen, die sich einer Ovulationsinduktion unterziehen, realistische Erfolgschancen für Ovulation, Konzeption, Schwangerschaft und insbesondere eine Lebendgeburt abgeschätzt werden können (Rausch ME, et al. 2009):

Sowohl der Estrogenrezeptor-Modulator Clomiphencitrat (CC) als auch der Insulin-Sensitizer Metformin werden zur Ovulationsinduktion eingesetzt. In randomisierten, kontrollierten Studien hat sich CC gegenüber Metformin als überlegen erwiesen. In Metaanalysen zeigte sich eine überlegene Effektivität der Kombination aus CC und Metformin hinsichtlich eines günstigen Schwangerschaftsergebnisses.

In der aktuellen Studie wurden 624 infertile Frauen mit PCOS randomisiert auf drei Behandlungsgruppen verteilt:

CC plus Placebo,
Metformin plus Placebo,
CC plus Metformin.

Andere Ursachen für Infertilität waren ausgeschlossen worden. Primäres Endziel der Studie waren Lebendgeburten.

Die klinischen Charakteristika der Patientinnen in den drei Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant. Von 2 925 beobachteten Zyklen waren 1 340 ovulatorisch.

Der basale freie Androgen-Index (FAI), der basale Proinsulinspiegel, die wechselseitige Beeinflussung von Behandlungsarm und BMI und die Länge der Zeitperiode in der Konzeptionsversuche unternommen worden sind, waren jeweils signifikante Prädiktoren für Ovulation, Konzeption, Schwangerschaft wie auch Lebendgeburt.

Ein Hirsutismus-Score <8 (mod. nach Ferriman Gallwey) erwies sich als prädiktiv für Konzeption, Schwangerschaft und Lebendgeburt, nicht aber für Ovulation.

Ein Alter >34 Jahre war Prädiktor für Ovulation, während sich ein Alter <35 Jahre als Prädiktor für erfolgreiche Schwangerschaft und Lebendgeburt erwies.

Zurückliegender Zigarettenkonsum hatte keinen prädiktiven Wert.

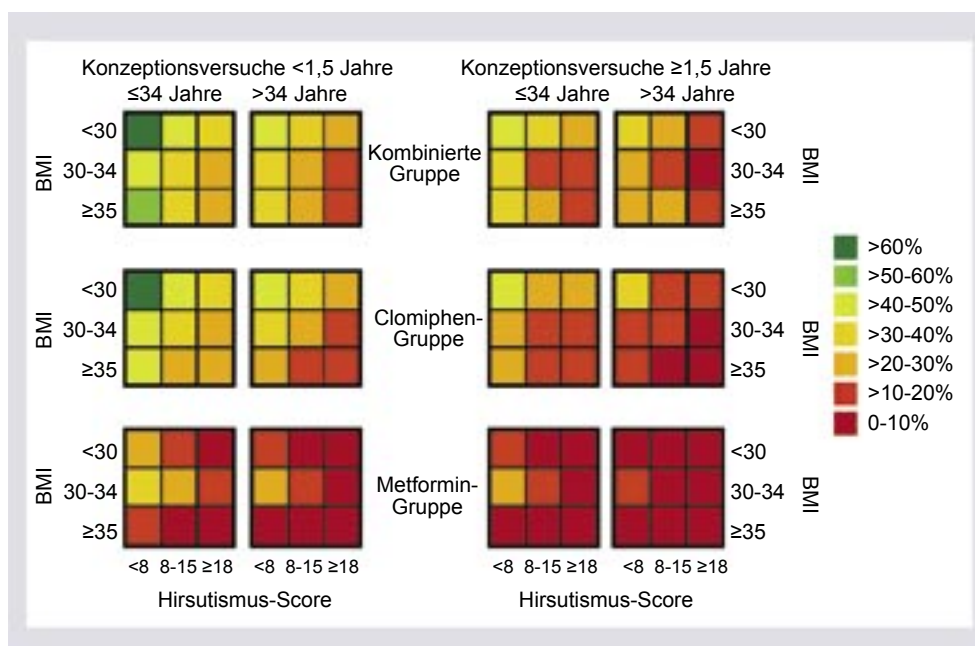
Anhand der simplen Variablen Alter, BMI, Zeitperiode bisheriger Konzeptionsversuche, Hirsutismus-Score und medikamentöse Therapie wurde ein Vorhersagediagramm für die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt erstellt. Ohne Einbeziehung der Variablen FAI und Proinsulin errechnete sich eine 1,4 bis 62,6 %ige Aussicht auf eine Lebendgeburt.

FAZIT: Anhand grundlegender klinischer Parameter wurde ein Vorhersagediagramm entwickelt, auf dem die Chancen einer PCOS-Patientin mit Kinderwunsch, zu einer Lebendgeburt zu kommen, abgelesen werden können.

→ Durch die Beschränkung auf wenige Variablen, die bereits bei der Erstvorstellung einer Patientin vorliegen, können sich Beratung und Auswahl eines geeigneten Behandlungsverfahrens mithilfe des Vorhersagediagramms von Anfang an an realistischen Gesichtspunkten orientieren. Unter Umständen empfiehlt es sich von vornherein Methoden wie ovarielle Diathermie, die Anwendung injizierbarer Gonadotropine oder eine In-vitro-Fertilisation ins Auge zu fassen. jfs ◀

Rausch ME, Legro RR, Barnhart HX, et al. 2009. Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 94:3458-3466.

Vorhersagediagramm für eine Lebendgeburt anhand von Alter, BMI, Zeitperiode bisheriger Konzeptionsversuche, Hirsutismus-Score und medikamentöser Therapie (Rausch ME, et al. 2009).



PCOS: Finasterid bei der Ovulationsinduktion

Bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS), die auf die konventionelle Therapie zur Ovulationsinduktion nicht ansprechen, liegt oft ein Hyperandrogenismus in Verbindung mit hoher Aktivität der 5-alpha-Reduktase vor. Das Enzym reduziert Testosteron irreversibel zu dem stärker androgen wirkenden Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT). Für Männer mit benigner Prostatahyperplasie und Männer mit Haarausfall ist der 5-alpha-Reduktaseinhibitor Finasterid zugelassen. Dessen Effektivität ist auch in der Behandlung von Frauen mit Hyperandrogenismus in mehreren Studien nachgewiesen worden. Aktuell sollte geprüft werden, ob das Follikelwachstum bei Frauen mit PCOS, die auf konventionelle Stimulation mit Gonadotropin nicht angesprochen haben, durch zusätzliche Gabe von Finasterid günstig beeinflusst werden kann (Tartagni M, et al. 2009):

Für die randomisierte, doppelblinde Studie wurden 60 PCOS-Patientinnen (21 bis 37 Jahre) rekrutiert, die zuvor auf zwei Versuche der Ovulationsinduktion mit Gonadotropin nicht angesprochen hatten. Von ihnen wurden 34 einer ovariellen Stimulation mit rekombinantem FSH (rFSH) plus Finasterid unterzogen und 26 erhielten lediglich rFSH. In beiden Gruppen wurde am dritten Tag eines spontanen oder Progesteron-induzierten Zyklus mit einer rFSH-Anfangsdosis von täglich 100 IU begonnen. Die Finasterid-Dosis betrug 5 mg täglich vom Tag 1 des Zyklus an.

Wenn der dominante Follikel einen Durchmesser von 18 mm erreichte, wurde humanes Choriongonadotropin (10 000 IU) appliziert und Finasterid abgesetzt.

In den beiden Behandlungsgruppen hatten die Frauen etwa das gleiche Durchschnittsalter (ca. 29 Jahre), den gleichen Body Mass Index (BMI, ca. 25 kg/m²) und den gleichen Hirsutismus-Score (ca. 23, mod. Ferriman-Gallwey scoring system).

Unter der Behandlung sank der DHT-Spiegel in der Gruppe mit Finasterid signifikant ab, während in der anderen Gruppe prak-

tisch konstant blieb ($p < 0,001$). Zugleich wurde ein deutlicher Anstieg der Serum-Estrogenkonzentration nur in der Finasterid-Gruppe registriert ($p < 0,001$). Ovulationen ($n=13$; 38,2 %) traten lediglich in der Finasterid-Gruppe auf.

FAZIT: Durch die Gabe von rFSH plus Finasterid zur Ovulationsinduktion können Ovulationen bei Frauen ausgelöst werden, die auf Gonadotropin allein nicht angesprochen haben.

→ Bedenken wegen der Teratogenität von Finasterid, begegnen die Autoren mit dem Hinweis auf die kurze terminale Halbwertszeit der Substanz (4,7 bis 7,1 Stunden). Eine Einzeldosis kann zwar den DHT-Spiegel bis zu vier Tage supprimieren, doch bis zum Beginn der Differenzierung des inneren und äußeren Genitale bei männlichen Feten ist der DHT-Spiegel längst wieder auf das Basisniveau angestiegen. *jfs* ◀

Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. 2009. Effect of finasteride on ovulation induction in nonresponder (hyperandrogenic) polycystic ovary syndrome (PCOS) women. *Fertil Steril* doi:10.1016/j.fertnstert.2009.01.150

ANZEIGE

Cochrane-Review: Clomiphen zur Ovulationsinduktion bei PCOS

Aufgrund fehlender Ovulationen sind Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) häufig subfertil. Bei der medikamentösen Behandlung zur Ovulationsinduktion bei PCOS-Patientinnen wird Clomiphencitrat (CC) als First-line-Therapie eingesetzt. Die Effektivität solcher Therapien mit CC allein oder in Kombination mit anderen medizinischen Therapien wurde in einem Cochrane-Review analysiert (Brown J, et al. 2009):

Bleiben Ovulationen unter der Behandlung mit CC aus, werden alternativ Dexamethason, Tamoxifen und Bromokriptin angewandt. Erhöhte Erfolgchancen werden vielfach der Kombination eines Antiöstrogens (z.B. CC) mit einem Insulin-Sensitizer (z.B. Metformin) eingeräumt.

In verschiedenen Registern wurde Veröffentlichungen zur medikamentösen Ovulationsinduktion bei PCOS identifiziert. Berücksichtigt wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien, in denen antiöstrogene Substanzen (allein oder in Verbindung mit medi-

zinischen Behandlungen) bei anovulatorisch subfertilen Frauen verglichen wurden. Die Analyse wurde anhand von 15 randomisierten, kontrollierten Studien erstellt.

Mit CC war die Schwangerschaftsrate gegenüber Placebo signifikant höher (OR 5,8, 95% CI 1,6-21,5).

Bei der Behandlung mit CC plus Dexamethason wurde gegenüber CC allein eine deutlich höhere Schwangerschaftsrate registriert (OR 9,46, 95% CI 5,1-17,7).

Für die Kombination von CC und kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde eine höhere Effektivität als für

CC allein berichtet. Andere Vergleiche wie z.B. mit Tamoxifen erbrachten gegenüber CC keine signifikanten Unterschiede.

FAZIT: Der Review ergab deutliche Hinweise auf eine effektive Ovulationsinduktion bei subfertilen Frauen mit PCOS durch Clomiphen allein wie auch durch Clomiphen in Kombination mit Dexamethason und kombinierten oralen Kontrazeptiva.

→ Bislang reichen die Ergebnisse von Studien zur medikamentösen Behandlung subfertiler PCOS-Patientinnen selten über das Stadium der Etablierung einer Schwangerschaft hinaus. Ersehnt ist jedoch die Geburt eines gesunden Kindes, so dass aufgrund des Risikos von Fehlgeburten im Zusammenhang mit einer CC-Therapie keine abschließende Beurteilung möglich ist.

jfs ◀

Brown J, Farquhar C, Beck J, et al. 2009. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. Cochrane Database of Systematic Reviews CD002249. DOI: 10.1002/14651858.CD002249

PCOS: Prävention von Gestationsdiabetes mit Metformin während der Schwangerschaft

Bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) bestehen mit Adipositas, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz zumeist eine Reihe von Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes. Aktuell wurde untersucht, inwieweit dieses Risiko bei PCOS-Patienten, die unter einer Metformin-Therapie zur Ovulationsinduktion konzipiert haben und den Insulin-Sensitizer weiterhin über die gesamte Schwangerschaft hinweg einnehmen, gesenkt wird. Ferner wurden die Auswirkungen einer solchen Therapie auf den Feten und die Geburt registriert (Begum MR, et al. 2009):

Metformin hat keine teratogenen Eigenschaften. Es senkt das Risiko für eine Fehlgeburt im ersten Trimester um ein Vielfaches. Bei Schwangeren mit PCOS, senkt Metformin das Risiko für Gestationsdiabetes um das Zehnfache (Glueck CJ, et al. 2002).

Von 59 nicht diabetischen PCOS-Patientinnen, die unter der Behandlung mit Metformin und verschiedenen ovulationsinduzierenden Medikamenten konzipierten, nahmen 29 während der gesamten Schwangerschaft weiter Metformin ein, während 30 den Insulin-Sensitizer absetzten. Die tägliche Metformin-Dosis

betrug 1500 mg bei Patientinnen mit einem Body Mass Index (BMI) ≤ 29 kg/m², 2000 mg bei Patientinnen mit einem BMI 29-32 kg/m² und 2500 mg bei einem BMI >32 kg/m². Primäre Endpunkte waren die Entwicklung eines Gestationsdiabetes und das „Fetal Outcome“.

In beiden Gruppen unterschieden sich Alter, BMI, FSH-Spiegel, LH-Spiegel, freies Testosteron, DHEAS-Spiegel, Nüchternblutzucker und Nüchterninsulinspiegel nicht signifikant.

Während der 29 Schwangerschaften mit Metformin-Behandlungen kam ein Fall von Gestationsdiabetes vor (3,44 %). Bei den 30 Schwangeren ohne Metformin-Behandlung waren es neun Fälle (30 %).

In beiden Gruppen kam es zu jeweils einem Abort. Vier Fälle von Makrosomie, fünf Fälle von Geburtsasphyxie, ein neonataler Todesfall und drei Fälle von frühzeitiger Wehentätigkeit waren

auf die Gruppe ohne Metformin-Behandlung beschränkt. Das Geburtsgewicht war mit $3,0 \pm 0,5$ kg in der Metformin-Gruppe gegenüber $2,79 \pm 0,14$ in der Gruppe ohne Metformin-Behandlung in der Schwangerschaft signifikant höher ($p=0,016$).

FAZIT: Bei PCOS-Patientinnen, die während einer gesamten Schwanger-

schaft Metformin anwendeten, reduzierte sich das Risiko für Gestationsdiabetes um fast 90 %.

→ Die aktuellen Daten bestätigen die Ergebnisse von Glueck et al. (2002) bezüglich der Reduktion des Risikos für einen Schwangerschaftsdiabetes durch Metformin-Anwendung. Sie demonstrieren aber auch günstige Auswirkungen auf die Entwicklung des

Feten bei Vermeidung eines Gestationsdiabetes.

jfs ◀

Begum MR, Khanam NN, Quadir E, et al. 2009. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Res* 35:282-286.

Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, et al. 2002. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 77:520-525

Rolle von Vitamin D im Glukosemetabolismus bei PCOS

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) steht bei den meisten betroffenen Frauen im Zusammenhang mit metabolischen Störungen wie insbesondere Insulinresistenz. Hierbei kann Vitamin-D-Mangel hinsichtlich der Beeinträchtigung von Glukose-Clearance und Insulinsekretion eine Rolle spielen. Diesbezüglich sollten Parameter des Glukosemetabolismus bei der Behandlung von PCOS-Patientinnen mit dem Vitamin-D-Analogen Alphacalcidol bestimmt werden (Kotsa K, et al. 2009):

In den Langerhans-Inseln des Pankreas wurden Vitamin-D-Rezeptoren und -Bindungsproteine nachgewiesen und gelten als Indizien für eine Rolle von Vitamin D in der Pathogenese des Diabetes mellitus.

Mit der kombinierten Supplementierung von Kalzium und Vitamin D₃ ließen sich die Menstruationszyklen bei PCOS-Patientinnen normalisieren.

An der Studie waren 15 chronisch anovulatorische PCOS-Patientinnen mit Insulinresistenz sowie klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenämie beteiligt. Die Frauen wurden drei Monate mit 1 µg/die Alphacalcidol (1-α-Hydroxyvitamin D₃) behandelt. Bei allen Frauen wurde während einer spontanen Blutungsepisode ein intravenöser Glukosetoleranztest mit häufiger Entnahme von Blutproben durchgeführt.

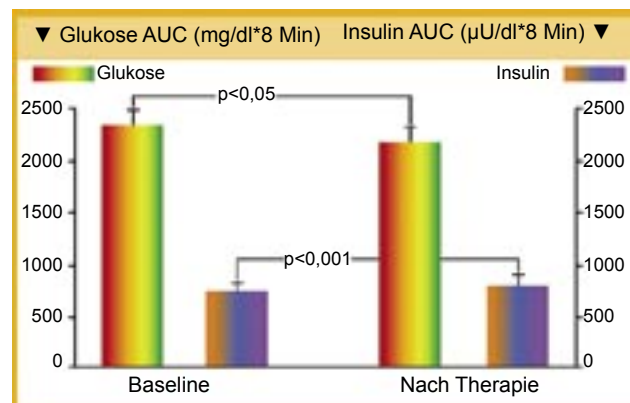
Die 15 PCOS-Patientinnen (mittleres Alter: $28 \pm 1,3$ Jahre; mittlerer Body Mass Index: $32,55 \pm 0,43$ kg/m²) hatten mehrheitlich einen Vitamin-D-Mangel (9 Frauen <15 ng/ml und

5 Frauen <10 ng/ml). Zugleich waren die Parathormon-Spiegel leicht erhöht.

Unter der Behandlung mit Alphacalcidol stieg die Insulinsekretion in der ersten Phase nach der Glukosezufuhr (8 Minuten) signifikant und die Area under Curve (AUC) für Glukose sank deutlich (Abb.).

Am Ende der Studie hatte sich das Lipidprofil günstig verändert: Die Triglyzeride waren signifikant von $77,8 \pm 4,3$ mg/dl auf $74,8 \pm 3,2$ mg/dl gesunken und der mittlere HDL-Spiegel von $41,4 \pm 2,1$ mg/dl auf $43,4 \pm 1,6$ mg/dl gestiegen. Der Anstieg der Insulinsensitivität war statistisch nicht signifikant. Alle Patientinnen blieben normokalzämisch.

FAZIT: Die Ergebnisse deuten auf die Mitwirkung eines Vitamin-D-Mangels an der verschlechterten Insulinsekretion und Insulinwirkung bei Patientinnen mit PCOS hin. → Neben Gewichtsverlust und angepasstem Lebensstil könnte sich die Supplementierung von Vitamin D



Veränderung der Glukose- und Insulinkonzentration während der ersten Phase der Insulinsekretion AUC₁₋₈ vor und nach der Behandlung mit Alphacalcidol (Kotsa K, et al. 2009).

– bei Bestätigung der Ergebnisse in einer randomisierten, kontrollierten Studie – als Behandlungsoption für PCOS-Patientinnen erweisen. Bislang fehlt allerdings die Festlegung auf eine optimale Vitamin-D-Konzentration. Im Zusammenhang mit der Knochengesundheit scheint ein Wert von 75 nmol/l günstig zu sein.

In einer weiteren aktuellen Untersuchung zeigte sich, dass PCOS-Patientinnen mehrheitlich insuffiziente Vitamin-D-Spiegel aufweisen, und dass die Substitution mit Vitamin D die Insulinresistenz günstig beeinflussen kann (Semimoglu H, et al. 2009).

jfs ◀

Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG, 2009. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 92:1053-1058.

Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, et al. 2009. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* Oct 9. [Epub ahead of print].

Hitzewallungen – Hinweis auf gesunde Gefäße?

Weisen Patientinnen mit „fliegenden Hitzten“ und Frauen, die nur milde oder gar keine Hitzewallungen verspüren, eine unterschiedliche Reaktivität ihrer Gefäße auf?

Um ihre Hypothese zu überprüfen, wonach das Ausbleiben von Hitzewallungen bei der Frau als Äquivalent zu Erektionsproblemen beim Mann als Indikator für vorgeschädigte Gefäße fungiert, untersuchte eine finnische Arbeitsgruppe, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Hitzewallungen und Gefäßfunktion besteht (Tuomikoski P, et al. 2009).

Die bisherige Datenlage zur kardiovaskulären Primärprävention durch Hormone ist widersprüchlich: Während Beobachtungsstudien einen Vorteil durch Hormone ergaben, zeigte sich in randomisierten Studien kein Vorteil. Allerdings: In Beobachtungsstudien gehen überwiegend Frauen mit starken Hitzewallungen ein. In randomisierte

Studien werden – auch aufgrund einer frühen Demaskierung des Verursachers – eher Frauen mit mildereren Symptomen aufgenommen.

In die Untersuchung gingen 143 gesunde Frauen ein, die erst kurzzeitig postmenopausal waren und an unterschiedlich stark ausgeprägten Hitzewallungen litten. Mittels Tonometrie der Arteria radialis wurde deren Steifigkeit und die Funktion des Endothels bei Aufnahme in die Untersuchung überprüft. Die Dilatationsfähigkeit der Gefäße wurde dann durch Provokation mit Nitroglycerin (Endothel-unabhängige Vasodilatation) und Salbutamol (Endothel-abhängige Vasodilatation) anhand der Pulswellen ermittelt.

Die 143 Frauen ohne, mit milden, mit moderaten oder mit starken Hitzewallungen hatten etwa gleich hohe Estrogenspiegel. Auch bei den Lipidparametern und anderen konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren konnten die Autoren keinen Unterschied ausmachen, wie ein Poster der Arbeitsgruppe zur aktuellen Arbeit beim diesjährigen Kongress der Europäischen Menopause-Gesellschaft aufzeigte.

Bei der Erstuntersuchung fanden sich bei Frauen mit und ohne Hitzewallungen keine Unterschiede hinsichtlich der arteriellen Steifigkeit und der Endothelfunktion. Nach Gabe von Nitroglycerin konnten die Autoren bei Frauen mit starken Hitzewallungen jedoch eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der Gefäße feststellen. Bei asymptomatischen Frauen zeigten sich die Gefäße dagegen weniger elastisch.

FAZIT: Die Intensität von Hitzewallungen spiegelt wahrscheinlich die Reagibilität arterieller Gefäße wider. Die Gefäße von Frauen mit milden oder fehlenden Wallungen sind bei Provokation mit Nitroglycerin weniger elastisch.

→ Da die endotheliale Dysfunktion als früher Hinweis auf eine Atherosklerose gewertet wird, liegt für die Autoren nahe, dass sich die vaskuläre Situation bei symptomatischen und asymptomatischen Frauen in der frühen Postmenopause unterscheiden könnte. Wenn dem so wäre, hätten Frauen mit starken Wallungen die gesünderen Gefäße – Frauen mit milden oder ohne Wallungen eine vergleichsweise schlechtere Ausgangssituation.

Nach der „Windows-Hypothese“ ist der Nutzen einer Hormontherapie für die kardiovaskuläre Situation abhängig vom frühen Einsatz – bei möglichst gesunden Gefäßen. Bei vorgeschädigten Gefäßen dagegen ist eher mit Nachteilen zu rechnen. Aufgrund der unterschiedlichen Rekrutierung der Teilnehmerinnen für Beobachtungs- und randomisierte Studien könnte die Tatsache eines unterschiedlichen Gefäßstatus die Ergebnisse verzerren.

In einem zweiten Poster präsentierte die Arbeitsgruppe beim diesjährigen Kongress der Europäischen Menopause-Gesellschaft zusätzlich eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit drei verschiedenen Hormontherapien: transdermales und orales Estrogen sowie die Kombination orales Estrogen plus Medroxyprogesteronacetat über sechs Monate. Frauen mit und ohne Hitzewallungen waren nach einem halben Jahr hinsichtlich der vaskulären Reaktion auf akute Vasodilatoren nicht vergleichbar – die Gefäßfunktion bei Frauen ohne Wallungen war nach oraler Estradioleinnahme zudem ungünstig verändert. mk ◀

Tuomikoski P, Ebert P, Groop P-H, et al. 2009. Evidence for a role of hot flushes in vascular function in recently postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 113:902-908.



World Vision
Zukunft für Kinder!

SCHENKEN SIE EINEM KIND SEINEN ERSTEN GEBURTSTAG. UND NOCH VIELE, VIELE WEITERE.

30 Jahre
World Vision

www.worldvision.de

Anzeige

Menopausale Hormontherapien und Diabetesrisiko

Während des menopausalen Übergangs kommt es zu verstärkter Insulinresistenz und verminderter Insulinproduktion bei allerdings verminderter Insulinclearance. Andererseits ist nicht geklärt, inwieweit die Menopause per se oder zunehmendes Alter an Veränderungen im Glukose- und Insulinstoffwechsel mitwirken. Es gibt aber Hinweise, dass sich diese Veränderungen durch eine Hormonausgleichstherapie rückgängig machen lassen. In der aktuellen Studie sollte der Einfluss menopausaler Hormontherapien sowie insbesondere auch deren Typ und Applikationsform auf das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, untersucht werden (de Lauzon-Guillain B, et al. 2009):

Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI), der Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) und einer weiteren prospektiven finnischen Studie (Prentti K, 2009; s. unten) zeigen übereinstimmend, dass das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, für Anwenderinnen einer menopausalen Hormontherapie verringert ist.

Für die aktuelle Analyse standen Daten von 63 624 Frauen aus der prospektiven französischen Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N)-Kohorte zur Verfügung.

Insgesamt wurden 1 220 Fälle von Diabetes mellitus ausgewertet, die während einer Nachbeobachtungszeit von 663 087 Frauenjahren neu aufgetreten sind. Hierbei ergab sich für Frauen, die jemals eine menopausale Hormontherapie erhalten hatten, ein signifikant niedrigeres Diabetesrisiko als für Frauen, die niemals eine solche Therapie angewandt hatten (Hazard Ratio [HR] 0,82 [95 % CI 0,72-0,93]). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Korrekturen für den Body Mass Index (BMI) während der Nachbeobachtungszeit stabil.

Für orale Applikationsformen – gleich ob Estrogen allein oder in Kombination

mit einem Gestagen – errechnete sich eine deutlichere Reduktion des Diabetesrisikos als für transdermale Applikationsformen (HR 0,68 [95 % CI 0,55-0,85] vs. 0,87 [95 % CI 0,75-1,00]).

Für verschiedene Gestagene, die in Kombination mit oralen oder transdermalen Estrogenen angewendet wurden, ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verringerung des Diabetesrisikos feststellen.

FAZIT: Bei Anwendung einer menopausalen Hormontherapie hatten Frauen insbesondere bei oraler Applikation ein verringertes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus.

→ Auch als Schutz vor Komponenten des metabolischen Syndroms – so das Ergebnis einer Metaanalyse – erwies sich die orale Applikationsform gegenüber der transdermalen als effektiver. Das ist wahrscheinlich auf unterschiedlich starke Effekte oraler und transdermaler Präparate auf die periphere vaskuläre Reaktivität zurückzuführen. *jfs* ◀

de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. 2009. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 52:2092-2100.

Postmenopausale Hormontherapie schützt vor Diabetes mellitus

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Anwendung einer postmenopausalen Hormontherapie und dem Vorkommen von Diabetes mellitus Typ 2?

Mithilfe einer prospektiven Kohortenstudie sollten Effekte verschiedener Kategorien der Anwendung von postmenopausalen Hormontherapien auf das Diabetes-Risiko analysiert werden (Pentti K, et al. 2009):

Die Heart Estrogen Progestin Replacement Study (HERS) und die Women's Health Initiative (WHI) waren die ersten randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfungen, die einen positiven Effekt der Hormonersatztherapie hinsichtlich der Vermeidung eines Diabetes mellitus erkennen ließen.

Die aktuelle Studie ist Bestandteil der Kuopio Osteoporosis Risk Factor

and Prevention Population-Based Prospective Cohort Study. Teilnehmerinnen sind Frauen aus der finnischen Provinz Kuopio, die im Jahr 1994 zwischen 52 und 62 Jahre (Geburtsjahrgänge 1932-1941) alt waren und für fünf Jahre nachbeobachtet worden waren.

Informationen über die Anwendung von Hormontherapien und die Gesundheit betreffenden Ereignisse wurden durch dreimalige Fragebogenaktio-

nen erhalten. Krankheiten vor und während der Nachbeobachtung wurden anhand des Registry of Specially Refunded Drugs der finnischen Sozialversicherung bestätigt.

Die Anwendung von Hormontherapien wurde in vier Kategorien eingeteilt: niemals, nur früher (vor Beginn der Rekrutierung), zeitweise (<2,5 Jahre während des Follow-up), kontinuierlich (2,5-5,0 Jahre während des Follow-up).

Die Studienkohorte bestand aus 8 483 postmenopausalen Frauen, die alle drei Befragungen absolviert hatten. Von ihnen hatten 27,3 % früher, 40,8 % nie und 31,9 % aktuell (zeitweise oder kontinuierlich) eine Hormontherapie angewendet. Unter letzteren waren vermehrt Frauen, die jünger waren, einen niedrigeren Body Mass Index aufwiesen, seltener unter Hypertonie litten,

weniger Kinder hatten und öfter hysterektomiert waren.

Während des Follow-up traten 162 Fälle von Diabetes mellitus neu auf. Neunzig davon betrafen Frauen, die nie eine Hormontherapie angewendet hatten, 51 Fälle die früheren Anwenderinnen, acht die zeitweiligen und 13 die kontinuierlichen Anwenderinnen. Anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven wird das jeweilige Diabetesrisiko deutlich (**Abb.**).

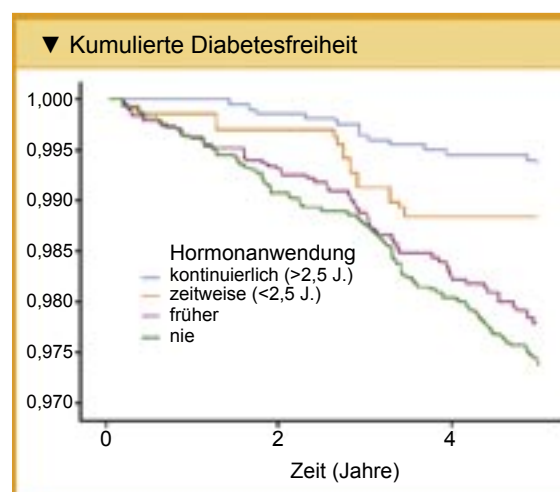
Die Risikoreduktion für Frauen, die sich für mehr als die Hälfte der Nachbeobachtungszeit einer Hormontherapie unterzogen hatten, betrug 69 %.

FAZIT: Für postmenopausale Frauen, die aktuell eine Hormontherapie angewendet hatten, verringerte sich das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, signifikant.

→ Die Senkung des Diabetes-Risikos für Frauen, die in der aktuellen Studie während des Follow-up Hormontherapien angewendet hatten, übertrifft die aus früheren Studien (z.B. HERS, WHI) deutlich. Da diese Frauen mehrheitlich bereits vor Studienbeginn Anwenderinnen einer Hormontherapie waren, glauben die Autoren, dass die Langzeitanwendung für den ausgeprägten Effekt in ihrer Untersuchung verantwortlich sein könnte.

Unter einer Hormontherapie ist die Anhäufung zentralen Fettgewebes bei postmenopausalen Frauen weniger stark ausgeprägt. Der hierdurch bewirkte Schutz vor Diabetes wird durch eine Reihe weiterer Mechanismen ergänzt. Unter anderem wird diskutiert, dass Estrogene im Pankreas einen direkten Effekt auf die Insulinsekretion ausüben.

jfs ◀



Kaplan-Meier-Berechnung des Anteils postmenopausaler Frauen ohne Diabetes gesondert nach Anwendung von Hormontherapien (nach Prentti K, et al. 2009).

Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen, et al. 2009. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Eur J Endocrinol* 160:979-983.

Beendigung einer postmenopausalen Hormontherapie: Stufenweises versus abruptes Absetzen

Aufgrund gegenwärtig fehlender Evidenz-basierter Richtlinien zur Beendigung einer postmenopausalen Hormontherapie sollte untersucht werden, ob sich Patientinnen, die eine postmenopausale Hormontherapie beenden und die Medikation entweder stufenweise reduzieren oder abrupt absetzen, bezüglich Patientinnen-spezifischer Gesundheitsfaktoren unterscheiden, und ob es Unterschiede hinsichtlich des Wiederauftretens klimakterischer Symptome gibt (Haskell SG, et al. 2009):

Im Jahr 2004 hatten in der Bevölkerungspopulation, aus der sich die Studienpopulation rekrutierte, 66 % der Frauen, die eine Hormontherapie anwendeten, die Behandlung beendet. Das liegt im oberen Bereich der Angaben zu Aussteigerzahlen für das Jahr 2004.

Bei der Beendigung einer Hormontherapie besteht das Risiko für ein Wiederauftreten menopausaler Symptome, das früheren Berichten zufolge bei stufenweisem Absetzen der Therapie verringert sein soll.

An der Studie beteiligten sich 827 Frauen, die eine HRT nicht fortgesetzt hatten, und die Angaben zu der

Frage machten, ob sie die Therapie stufenweise oder abrupt abgebrochen hatten.

Von den 827 teilnehmenden Frauen hatten 619 (75 %) die Hormontherapie abrupt abgebrochen und 208 Frauen (25 %) hatten ihre Therapie stufenweise beendet.

Frauen, die eine Hormontherapie stufenweise beendet hatten, waren vorwiegend jünger, hatten die Behandlung häufiger aufgrund von Menopausensymptomen begonnen, waren länger behandelt worden, nahmen häufiger Vitamin E wie auch andere Supplemente ein, betätigten sich mehr körperlich, betrieben häufiger Yoga,

rauchten weniger und gehörten einer höheren Einkommensgruppe an als Frauen, die ihre Hormontherapie abrupt abgebrochen hatten.

Das stufenweise Beenden einer Hormontherapie führte seltener als das abrupte Absetzen zum Wiederauftreten menopausaler Symptome. Andererseits war die Wahrscheinlichkeit, dass Patientinnen dieser Gruppe die Therapie wieder aufnahmen, mehr als doppelt so hoch wie bei den Frauen, die ihre Therapie abrupt abgebrochen hatten.

FAZIT: Bei stufenweisem Absetzen einer postmenopausalen Hormontherapie kam es seltener zum Wiederauftreten menopausaler Symptome, und dennoch häufiger zum Wiederaufnehmen der Therapie.

→ Patientinnen, sich von sich aus entschließen eine Hormontherapie stufenweise zu beenden, gehören offenbar häufiger zu denjenigen Frauen, die weniger bereit sind, menopausale Beschwerden zu tolerieren.

jfs ◀

Haskell SG, Bean-Mayberry B, Gordon K, 2009. Discontinuing postmenopausal hormone therapy: an observational study of tapering versus quitting cold turkey: is there a difference in recurrence of menopausal symptoms? *Menopause* 16:494-499.

Effektivität verschiedener Estrogen-Applikationsformen bei Frauen nach chirurgischer Menopause

Wird die Effektivität der Estrogensubstitution bei Frauen nach chirurgischer Menopause hinsichtlich der Besserung klimakterischer und psychischer Symptome durch die Art der Hormonzufuhr beeinflusst?

Die Wirksamkeit von drei Applikationsformen für Estrogene sollte bei Frauen nach chirurgischer Menopause untereinander und gegenüber Kontrollen verglichen werden (Baksu B, et al. 2009):

Die Menopause wird vielfach mit einem erhöhten Risiko für Depressionen in Verbindung gebracht. Frauen haben nach chirurgischer Menopause häufiger depressive Symptome als nach natürlicher Menopause. Studien mit Frauen nach chirurgischer Menopause belegen positive Effekte einer Hormonsubstitutionstherapie auf psychische Symptome.

Frauen mit chirurgischer Menopause wurden einen Monat nach dem Eingriff randomisiert einer von vier Behandlungsgruppen zugeteilt:

- 1) Orale konjugierte Estrogene (0,625 mg/d),
- 2) Intranasales Estradiol-Hemihydrat (300 µg/d),
- 3) Perkutanes Estradiol-Hemihydrat-Gel (1,5 mg/d),
- 4) Kontrollgruppe (keine Behandlung).

Zur Bewertung klimakterischer Symptome diente die Kupperman's Scale. Psychische Symptome wurden anhand Hamilton Depression Rating Scale und der Hamilton Anxiety Rating Scale vor Studienbeginn und nach einjähriger Therapie eingestuft.

Ein Jahr nach Therapiebeginn war die Erhöhung des Estradiolspiegels wie auch der Anstieg des FSH-Spiegels bei den Frauen in der oralen Gruppe am deutlichsten ausgeprägt. In der Kontrollgruppe kam es hingegen zu einem signifikanten Abfall der Estradiol- und Anstieg der FSH-Spiegel.

In allen Behandlungsgruppen besserten sich die menopausalen Beschwerden gemessen am Kupperman Index Score signifikant (Abb.). Vorteile ergaben sich für die orale Substitution mit konjugierten Estrogenen gegenüber der intranasalen bzw. perkutanen

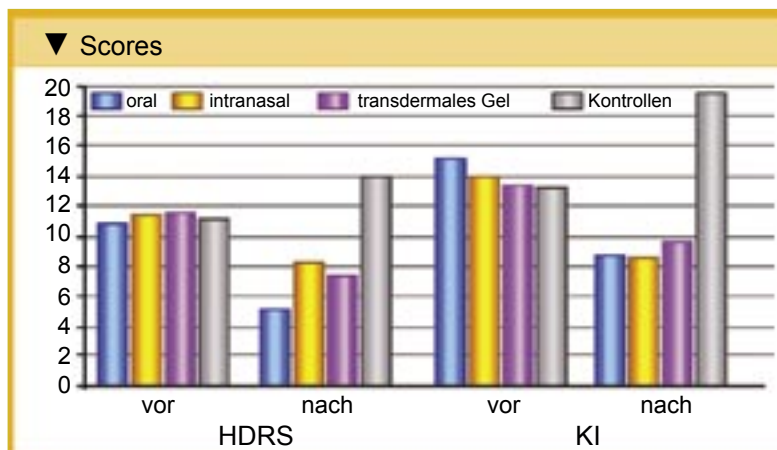
Zufuhr mit den beiden Estradiolpräparaten bei Hitzewallungen ($p<0,001$), Schlaflosigkeit ($p<0,01$) und Melancholie ($p<0,0001$). Eine deutliche Verschlechterung der Symptome wurde in der nicht behandelten Kontrollgruppe registriert.

Anhand der Hamilton Depression Rating Scale wurde bei den Frauen in allen drei Behandlungsgruppen eine signifikante Besserung der psychischen Symptome festgestellt (Abb.). Der Behandlungserfolg war jedoch in der oralen Gruppe deutlich am größten (oral vs. transdermales Gel $p=0,015$; oral vs. intranasal $p=0,001$; transdermales Gel vs. intranasal $p=0,0735$). Ohne Behandlung verschlechterten sich die Scores in der unbehandelten Kontrollgruppe.

Bezüglich der Bewertung auf der Hamilton Anxiety Rating Scale bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

FAZIT: Estrogentherapien mit oralen und intranasalen Präparaten sowie mit perkutanen Gelen besserten menopausale und psychische Symptome bei Frauen nach chirurgischer Menopause zwar alle signifikant, doch die Effektivität der oralen Applikationsform erwies sich bei depressiver Stimmungslage als überlegen.

→ Das Ergebnis der aktuellen Studie mit Vorteilen für die orale Verabreichungsform gegenüber der intranasalen und der perkutanen Zufuhr von Estrogenen, muss auch unter dem Aspekt betrachtet werden, dass oral konjugierte Estrogene und intranasal wie auch perkutan Estradiolpräparationen getestet wurden. Daher wäre auch die Interpretation möglich, dass Präparate mit konjugierten Estrogenen gegenüber denen mit Estradiol besser geeignet sind, bei psychischen Symptomen eine Besserung herbeizuführen. jfs ◀



Scores der einzelnen Behandlungsgruppen und der Kontrollgruppe auf der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und der Kupperman's Scale (KI) (nach Baksu B, et al. 2009).

Baksu B, Baksu A, Göker N, Cıtaç S, 2009. Do different delivery systems of hormone therapy have different effects on psychological symptoms in surgically menopausal women? A randomized controlled study. Maturitas 63: 140-145.

Akupunktur bei Hitzewallungen

Können Häufigkeit und Intensität von Hitzewallungen bei postmenopausalen Frauen durch Akupunktur verringert werden? Durch einen Vergleich zwischen postmenopausalen Frauen mit Hitzewallungen, die entweder nur eine Selbstbehandlung (rezeptfreie Medikamente, Verhaltenstechniken) durchführten, oder zusätzlich akupunktiert wurden, sollten Effekte der Akupunktur auf Hitzewallungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt werden (Borud EK, et al. 2009):

Bisherige Studien zur Wirksamkeit von Akupunktur bei Hitzewallungen wurden zumeist nur mit wenigen Teilnehmerinnen durchgeführt und hatten uneinheitliche Ergebnisse.

Die teilnehmenden Frauen an der aktuellen Studie wurden randomisiert entweder einer Interventionsgruppe (Akupunktur plus Selbstbehandlung) oder einer Kontrollgruppe (nur Selbstbehandlung) zugewiesen. Möglichkeiten der Selbstbehandlung (z.B. Soja, Kräuter, körperliche Aktivität, Entspannungstechniken) wurden allen Teilnehmerinnen auf einem Handzettel erläutert und konnten frei genutzt werden. Erfahrene Akupunkteure (langjährige Mitglieder der norwegischen Akupunkturgesellschaft) konnten die Akupunkturpunkte frei wählen und der jeweiligen Patientin individuell anpassen.

Primäre Endpunkte der Studie waren Häufigkeit und Intensität von Hitzewallungen sowie die nächtliche Schlafdauer. Sekundärer Endpunkt war die anhand des Women's Health Questionnaire (WHQ) ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die wesentlichen Patientinnencharakteristika wie Alter, Menopausenalter, Body Mass Index, Hypertonie-Inzidenz vorausgegangene Anwendung von Hormontherapien, hohe positive Erwartungshaltung gegenüber Akupunktur, selbst eingeschätzte Gesundheit, Schlafprobleme und Raucherstatus waren zwischen Akupunktur-Gruppe (n=134) und Kontrollgruppe (n=133) weitgehend ausgewogen.

Die Häufigkeit und Intensität von Hitzewallungen pro 24 H verringerten sich in der Akupunktur-Gruppe deutlich stärker als in der Kontrollgruppe (Abb. 1, 2).

Die Dauer des Nachschlafs, die ausgangs bei allen Frauen im Mittel 6,1 Stunden betrug, verlängerte sich in der Akupunktur-Gruppe um 0,42 Stunden und in der Kontrollgruppe um 0,14 Stunden.

In der Akupunktur-Gruppe wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe deutliche Verbesserungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (vasomotorische, Schlaf- und somatische Symptome im WHQ) registriert.

Die Ausscheidung von calcitonin gene-related peptide (CGRP) – ein potenter Vasodilatator und Stimulus cholinergischer Schweißdrüsen, der als Mediator von Hitzewallungen vermutet wird – im Urin blieb konstant.

FAZIT: Akupunktur plus Selbstbehandlung kann bei postmenopausalen Frauen zu einer klinisch relevanten Besserung von Hitzewallungen und einer gehobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität beitragen.

→ Aufgrund ihrer Ergebnisse glauben die Autoren, dass Akupunktur eine Erfolg versprechende Behandlungsoption für Frauen mit Hitzewallungen sei, bei denen eine Hormontherapie kontraindiziert ist, oder die auf komplementäre Behandlungsformen auszuweichen wünschen. Ein Teil des klinischen Benefits könne aber unter Umständen nicht auf das Stechen mit Nadeln selbst, sondern auf den oftmaligen persönlichen Kontakt mit dem Therapeuten zurückzuführen sein.

Andererseits räumen die Autoren ein, dass Akupunktur in Norwegen weit verbreitet ist, ein hohes Ansehen genießt und ein Großteil der Teilnehmerinnen von vornherein an den Erfolg der Methode geglaubt hat. Das schränkt die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ein. Ferner wäre zu prüfen, ob mit Akupunktur ein anhaltender positiver Effekt – deutlich über die zwölfwöchige Studiendauer hinaus – zu erzielen ist. *jfs* ◀

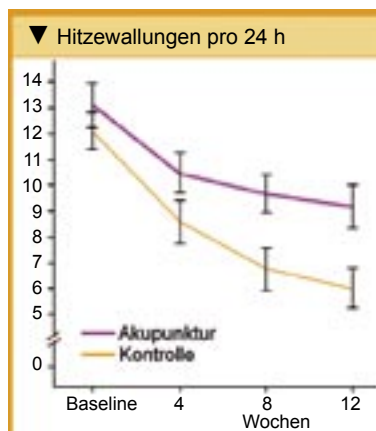
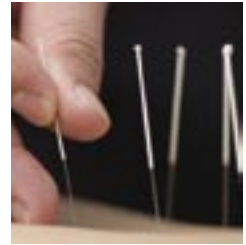


Abb. 1: Mittlere Veränderungen der Häufigkeit von Hitzewallungen innerhalb von 24 Stunden in der Akupunktur- und der Kontrollgruppe (nach Borud EK, et al. 2009).

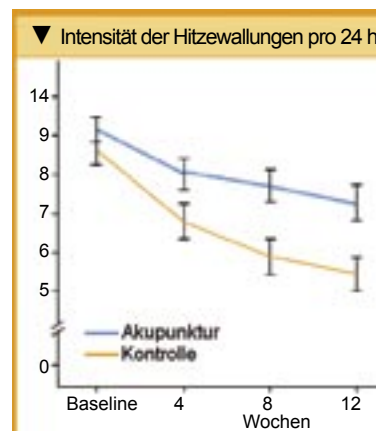


Abb. 2: Mittlere Veränderungen der Intensität von Hitzewallungen innerhalb von 24 Stunden in der Akupunktur- und der Kontrollgruppe (nach Borud EK, et al. 2009).

Borud EK, Alraek T, White A, et al. 2009. The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause* 16: 484-493.

Anzeige

Neoadjuvante Chemotherapie bei inflammatorischem oder lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom: Sekundäre Analyse der GeparTrio-Daten

Vielfach wird davon ausgegangen, dass bevorzugt Patientinnen mit primärem operablem Brustkrebs von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren können. Diese Annahme wurde in einem prospektiven Vergleich verschiedener Patientinnen-Gruppen in der GeparTrio-Studie überprüft (Costa SD, et al. 2010):



Neoadjuvante Chemotherapie wird bei inflammatorischem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs bereits länger angewandt als bei primär operablem Brustkrebs.

In der GeparTrio-Studie waren unbehandelte Brustkrebs-Patientinnen mit uni- oder bilateralem primärem Tumor ≥ 2 cm randomisiert entweder mit sechs oder acht Zyklen Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid (TAC) oder mit zwei Zyklen TAC gefolgt von vier Zyklen Vinorelbin/Capecitabin (NX) behandelt worden (Abb.).

Die Sekundärziele der Studie beinhalteten den Vergleich zwischen Patientinnen mit primär operablem, mit lokal fortgeschrittenem und mit inflammatorischem Brustkrebs bezüglich der erzielten Rate an pathologisch komplettem Ansprechen, der Rate an komplettem plus partiellem Ansprechen sowie des Anteils an brust-

erhaltenden Operationen. Die Ermittlung des Ansprechens in der Mitte des jeweiligen Kurses und präoperativ konnte der Untersucher palpatorisch und/oder sonographisch vornehmen.

In die Analyse gingen die Daten von 93 Patientinnen mit inflammatorischem Brustkrebs, von 194 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und von 1 777 Patientinnen mit operablem Brustkrebs ein.

Die Rate an pathologischem Komplettansprechen war bei den Patientinnen mit inflammatorischem Brustkrebs (8,6 %) und bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (11,3 %) signifikant niedriger als bei Patientinnen mit operablem Brustkrebs (17,7 %). Die Raten an Gesamtansprechen waren 71 %, 69,6 % bzw. 83,4 % und der Anteil brusterhaltender Operationen betrug 12,9 %, 33 % bzw. 69,9 %.

In einer multivariaten Analyse erwies sich bei Patientinnen mit inflammatorischem und mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs allein der Tumorgrad als signifikanter unabhängiger Prädiktor für pathologisches Komplettansprechen. Im Gesamtkollektiv waren jüngeres Alter, nicht-lobulärer Typ, Grad 3 und ein Hormonrezeptor-negativer Status unabhängige Prädiktoren für pathologisches Komplettansprechen, während das

Tumorcharakteristika

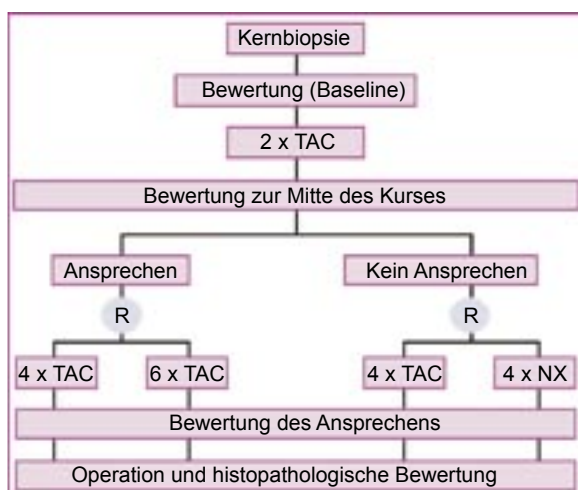
Tumor:	Inflammatorisch	Lokal fortgeschritten	Operabel
Größe (cm)	8	7	4
Multiple Läsionen (%)	31,2	27,3	19,6
Nodal positiv (%)	86,6	71,2	51,6
Grad 3 (%)	44	30,4	39,9
Lobulär-invasiv (%)	7,5	17,5	13,3
HR-negativ (%)	38,0	20,0	36,4
HER2-positiv (%)	45,1	38,9	35,7

Tumorstadium selbst kein signifikanter, unabhängiger Prädiktor war.

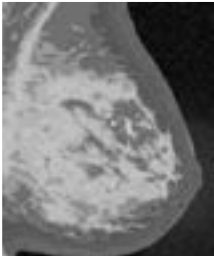
FAZIT: Das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie war nach Korrektur für verschiedene Tumor-Charakteristika vom Tumorstadium unabhängig.

→ Das Ansprechen auf neoadjuvante Therapien von Patientinnen mit inflammatorischem, lokal fortgeschrittenem und operablem Brustkrebs unterscheidet sich offenbar nicht grundlegend, so dass nach Meinung der Autoren die verschiedenen Tumorstadien in Studien zu systemischen neoadjuvanten Chemotherapien zusammen untersucht werden können. jfs ◀

Costa SD, Loibl S, Kaufmann M, et al. 2010. Neoadjuvant chemotherapy shows similar response in patients with inflammatory or locally advanced breast cancer when compared with operable breast cancer: a secondary analysis of the GeparTrio trial data. J Clin Oncol 28:83-91.



Brustdichte als Risikofaktor für Brustkrebs anerkannt



Neben allgemein anerkannten Risikofaktoren für Brustkrebs wie Alter, Body Mass Index, Parität, familiäres Vorkommen und Hormoneinnahme ist die Brustdichte – obwohl seit längerer Zeit Indizien hierfür vorliegen – erst allmählich ins Bewusstsein zahlreicher Kliniker vordringen. In der letzten Dekade ist die Zahl der Publikationen, in denen der Brustdichte unter den Brustkrebs-Risikofaktoren der bedeutendste Rang eingeräumt wird, jedoch sprunghaft angestiegen. Andererseits fehlt ein allgemein anerkanntes, standardisiertes Verfahren zur Quantifizierung der Brustdichte. Hinzu kommt, dass noch kein schlüssiges Konzept für die Prävention oder die Behandlung der mammographisch dichten Brust vorliegt [1].

Aufgrund der unterschiedlichen Gewebsanteile von Fett, Stroma und Epithel in der Brust variiert deren Erscheinungsbild auf Mammographien interindividuell. Aus der prozentualen Gewichtung der dunklen gegenüber den hellen Bereichen ergibt sich die so genannte mammographische Dichte. Sie beruht auf der größeren Absorption der Röntgenstrahlen durch Epithel- und Stromagewebe gegenüber dem Fettgewebe.

Die am häufigsten angewandte quantitative Methode zur Bestimmung der Brustdichte ist die Ermittlung des Verhältnisses von dichter zur Gesamtfläche. In Studien sollten dichte und nicht-dichte Areale bevorzugt durch Computergestützte Verfahren auf digitalisierten Mammographien quantifiziert werden. Doch bislang gibt es keine klinisch anwendbare, standardisierte, quantitative und automatisierte Methode für die Messung der Brustdichte. Andererseits führt die inzwischen weitgehend anerkannte Bedeutung der Brustdichte als Risikofaktor für Brustkrebs gegenwärtig zur Entwicklung neuer Bestimmungsmethoden:

Ein quantitatives Verfahren zur Messung des Anteils an Drüsenge-

webe in der Brust mithilfe der Dualenergie-Mammographie wurde an Körperphantomen auf ihre Durchführbarkeit geprüft. Hierbei erreichten die Experimentatoren eine Genauigkeit, bei der der (root mean square) RMS-Fehler nur bei ungefähr 5 % lag [2].

Eine neue Technik zur absoluten Messung der Brustdichte auf der Grundlage 3D T1-gewichteter Magnetresonanztomographien (MRT) korreliert mit herkömmlichen Bestimmungen der mammographischen Brustdichte. Dennoch ist die MRT-basierte Methode der mammographischen Methode nicht äquivalent und sollte auf ihre Eignung geprüft werden, das Brustkrebsrisiko besser als mammographische Verfahren ermitteln zu können [3].

Erhöhung des Brustkrebsrisikos versus Maskierung von Brustkrebs

Lange Zeit wurde mammographische Dichte im Wesentlichen nur als Risikofaktor für Maskierung und somit einer erschwerten Identifizierung maligner Herde angesehen. Doch insbesondere eine Analyse dreier Fallkontrollstudien mit mehr als 2 000 Frauen von Boyd et

al (2007) bewies, dass Maskierung allein nicht für ein etwa fünffach erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hoher Brustdichte verantwortlich sein kann [4]. Insbesondere bei Frauen bis zu 56 Jahren stand eine Brustdichte, die mehr als 50 % des Mammogramms einnimmt, im Zusammenhang mit 26 % aller Mammakarzinome und 50 % der Fälle, die weniger als 12 Monate nach einer negativen Mammographie entdeckt worden waren.

In verschiedenen Untersuchungen stand Brustdichte auch im Zusammenhang mit der Tumorgroße, dem Lymphknotenstatus sowie der Brustkrebs-Subtypen luminal A und dreifach negativ.

Genetische Komponente von Brustdichte

Untersuchungen mit Zwillingen und Familien haben einen signifikanten genetischen Einfluss auf die Brustdichte erkennen lassen. Nach Korrekturen für Alter und weitere Kovariablen ergab sich eine genetische Abhängigkeit der Variabilität von mehr als 60 % [5].

Brustdichte steht im Zusammenhang mit verschiedenen Risikofaktoren für Brustkrebs, bei

denen ebenfalls beträchtliche erbliche Komponenten vorliegen: In einer Screening-Studie mit 550 Frauen (insbesondere Geschwisterpaare) der Old Order Amish Bevölkerung in Pennsylvania fanden Douglas et al. (2008) eine signifikante genetische Korrelation der Brustdichte mit etablierten Brustkrebs-Risikofaktoren [6].

Mammographische Dichte als Prädiktor für lokales Rezidivrisiko

In einer kürzlich veröffentlichten kanadischen Untersuchung über zehn Jahre ermittelten Cil et al. (2009) für Brustkrebs-Patientinnen mit intermediärer Brustdichte ein 3,6-fach und für Frauen mit hoher Brustdichte ein 5,7-fach erhöhtes lokales Rezidivrisiko in der

ipsilateralen Brust gegenüber Patientinnen mit niedriger Brustdichte [7]. Bei gesonderter Analyse der Patientinnen, die sich einer Lumpektomie unterzogen und keine Bestrahlung der Brust erhalten hatten, und derjenigen mit Bestrahlung ergab sich eine Beeinflussung des lokalen Rezidivrisikos allerdings nur bei den nicht bestrahlten Patientinnen (Abb 1, 2.).

Hieraus ließe sich ein innovativer Ansatz zur Auswahl der optimal geeigneten Therapie ableiten. Bei geringer Brustdichte könnte nach Lumpektomie auf eine Strahlentherapie verzichtet werden. Andererseits mahnen Mascarinec et al. (2010) zur vorsichtigen Interpretation obiger Ergebnisse [8]. Die Fälle in der Studie waren in den Jahren von 1987 bis 1998 diagnostiziert worden, als die Behandlungsrichtlinien

noch nicht wie die heutigen Empfehlungen das Angebot einer Strahlentherapie an die Mehrzahl der Patientinnen mit brusterhaltender Operation vorsahen.

Nach neueren Daten von Park et al. (2009) besteht für Brustkrebs-Patientinnen mit hoher Brustdichte nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie das signifikant erhöhte Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv [9].

„Behandlung“ der Brustdichte

Nach etwa fünfjähriger Anwendung von Tamoxifen ermittelten Cuzick et al. (2004) bei Frauen, deren Brustdichte ursprünglich mehr als 10 % betrug eine im Durchschnitt etwa 8 %ige Reduktion der Brustdichte – zusätzlich zur altersbedingten Abnahme. Der Effekt war bei jüngeren Frauen mit geringem Body Mass Index, die typischerweise eine höhere Brustdichte aufweisen, am stärksten ausgeprägt.

Über die Fortführung obiger Untersuchung wurde auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium im Dezember 2008 berichtet: Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko, bei denen sich die Brustdichte um 10 % reduzierte, senkten damit ihr Brustkrebsrisiko um 50 %. Hingegen bestand ohne Abnahme der Brustdichte das gleiche Brustkrebsrisiko wie unter Placebo [10].

Bei Brustkrebs-Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, reduzierte sich die Brustdichte in der kontralateralen Brust signifikant. Der Effekt zeigte sich anhand von Messungen mit quantitativer MRT bereits nach einem oder zwei Zyklen der Behandlung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid [11]. rm ◀

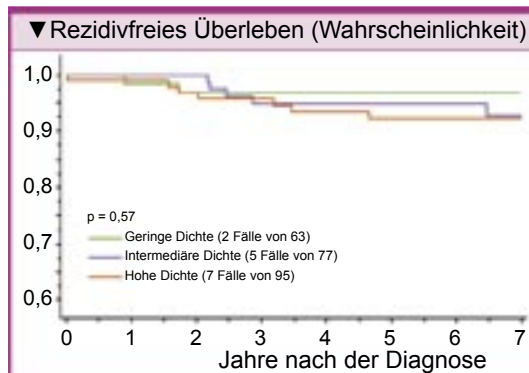


Abb. 1: Durch die mammographische Dichte beeinflusstes Risiko für ein lokales Rezidiv bei Brustkrebs-Patientinnen, die nach brusterhaltender Operation eine Radiotherapie erhalten hatten (nach Cil T, et al. 2009).

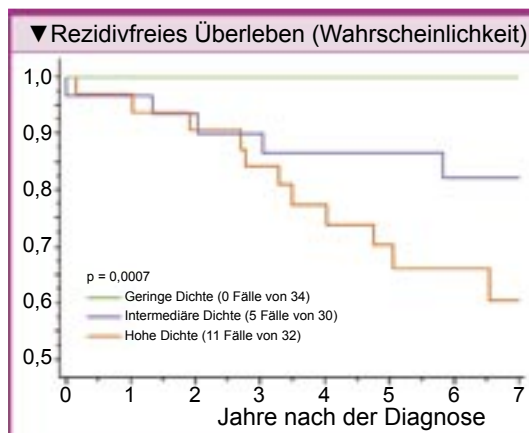


Abb. 2: Durch die mammographische Dichte beeinflusstes Risiko für ein lokales Rezidiv bei Brustkrebs-Patientinnen, die nach brusterhaltender Operation keine Radiotherapie erhalten hatten (nach Cil T, et al. 2009).

[1] Brower V, 2010. Breast density gains acceptance as breast cancer risk factor. J Natl Cancer Inst 102:374-375.

[2] Ducote JL, Molloy S, 2010. Quantification of breast density with dual energy mammography: an experimental feasibility study. Med Phys 37: 793-801.

[3] Thompson DJ, Leach MO, Kwan-Lim G, et al. 2009. Assessing the usefulness of a novel MRI-based breast density estimation algorithm in a cohort of women at high genetic risk of breast cancer: the UK MARIBS study. Breast Cancer Res 11:R80.

[4] Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. 2007. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 356:227-236.

[5] Stone J, Dite GS, Gunasekara A, et al. 2006. The heritability of mammographically dense and nondense breast tissue. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15:612-617.

[6] Douglas JA, Roy-Gagnon M-H, Zhou C, et al. 2008. Mammographic breast density – evidence for genetic correlations with established breast cancer risk factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17:3509-3516.

[7] Cil T, Fishell E, Hanna W, et al. 2009. Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. Cancer 115:5780-5787.

[8] Mascarinec G, Woolcott CG, Kolonel LN, 2010. Mammographic density as a predictor of breast cancer outcome. Future Oncol 6:351-354.

[9] Park CC, Rembert J, Chew K, et al. 2009. High mammographic breast density is independent predictor of local but not distant recurrence after lumpectomy and radiotherapy for invasive breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73:75-79.

[10] Cuzick J, Warwick J, Pinney E, et al. 2004. Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 96:621-628.

[11] Chen JH, Nie JH, Bahri S, et al. 2010. Decrease in breast density in the contralateral normal breast of patients receiving neoadjuvant chemotherapy: MR imaging evaluation. Radiology 255:44-52.

Brustkrebs Tumorcharakteristika und Überleben bei ovariellen Metastasen

Bisher ist wenig über Besonderheiten von Mammatumoren bekannt, bei denen sich Metastasen in den Ovarien absiedeln. Solche Charakteristika und die Überlebensdaten von 29 Fällen wurden berichtet (Bigorie V, et al. 2010):

Angaben zur Prävalenz von ovariellen Metastasen und Mikrometastasen bei Brustkrebs-Patientinnen erstrecken sich von 3 % bis 30 %. Die Beobachtungen wurden bei Autopsien, bei therapeutischen und prophylaktischen Ovariectomien wie auch als Zufallsbefunde bei Operationen gemacht. Verschiedentlich ermittelten Un-

tersucher einen Überlebensvorteil nach Zytoreduktion.

Die aktuelle Analyse basiert auf Daten von 29 Brustkrebs-Patientinnen in deren Krankenakten aus der Zeit zwischen 1998 und 2007 ovarielle Metastasen vermerkt sind. Angaben zum Primärtumor, der Ausbreitung im Becken, den Umständen, die zur Diagnose geführt haben und den therapeutischen Maßnahmen wurden gesammelt. Die Patientinnen wurden in eine Gruppe mit nicht optimaler operativer Behandlung (Biopsie bis zur partiellen Resektion) und in eine Gruppe mit bestmöglicher Zytoreduktion (optimales Debulking mit oder ohne Lymphadenektomie) eingeteilt.

Die ovariellen bzw. pelvinen Metastasen wurden im Mittel fünf Jahre nach der Brustkrebsdiagnose entdeckt. Die Patientinnen hatten überwiegend (75 %) keine Symptome. Bei 41,5 % der Frauen wurden fortgeschrittene Läsionen im Becken oder extraabdominale Metastasen beobachtet.

Von 29 Patientinnen (33 bis 67 Jahre) hatten sieben bilaterale Brustkrebs. Zudem herrschten unter den Patientinnen prämenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Tumor vor. Ferner waren lobulär infiltrierende Karzinome und genetische Prädisposition häufiger vertreten als bei Brustkrebs-Patientinnen allgemein.

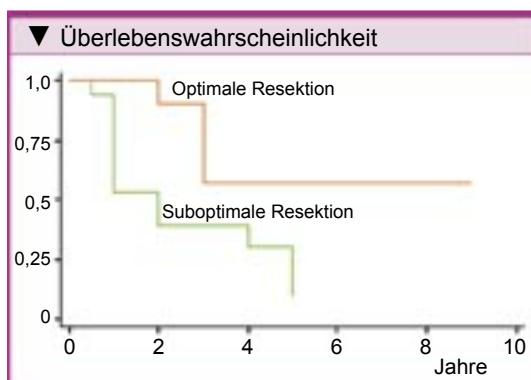
Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren betrug das mittlere Überleben drei Jahre (0,5 bis neun Jahre). Bei den Patientinnen mit suboptimaler Resektion der pelvinen Läsionen war das Überleben gegenüber den Patientinnen mit optimaler Resektion (mittleres Überleben zwei Jahre vs. mittleres Überleben noch nicht erreicht) signifikant verkürzt (**Abb.**).

FAZIT: Bei optimaler Resektion der ovariellen Metastasen bestand der Trend zu längerem Überleben.

→ Auch Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien der pelvinen Ausbreitung können durch optimales Debulking hinsichtlich eines verlängerten Überlebens profitieren. Die Autoren empfehlen aufgrund des hohen Anteils an prämenopausalen Frauen und an Hormonrezeptor-positiven Tumoren zumindest die bilaterale Ovariectomie, auch wenn das kontralaterale Ovar nicht befallen zu sein scheint.

jfs ◀

Bigorie V, Morice P, Duvillard P, et al. 2010. Ovarian metastases from breast cancer. Cancer 116:799-804.



Überleben gesondert nach Resektionsstatus: Bei 18 von 29 Patientinnen wurde ein nicht optimales Debulking durchgeführt. In 11 Fällen war die makroskopische Resektion laut Operationsbericht optimal (Bigorie V, et al. 2010).

Erhöhen adjuvante Therapien das Risiko für Amenorrhoe?

Der Einfluss von Paclitaxel, Dosisdichte und Trastuzumab auf das Risiko für Amenorrhoe von prämenopausalen Frauen mit frühem Brustkrebs bei adjuvanten Therapien wurde untersucht (Abusief ME, et al. 2010):

Durch adjuvante Chemotherapien können prämenopausale Patientinnen vorübergehend oder dauerhaft amenorrhoeisch werden.

Die Studie beinhaltet eine retrospektive Analyse bezüglich der Rate an Amenorrhoe während der Nachbeobachtung von Brustkrebs-Patientinnen,

die adjuvant entweder mit Doxorubicin plus Cyclophosphamid (AC), der Kombination von AC mit Paclitaxel (T) (AC-T) alle drei Wochen, als dosisdichtes Regime, als AC gefolgt von wöchentlich T mit Trastuzumab oder AC-T gefolgt von Trastuzumab behandelt worden waren.

Die Analyse wurde mit Daten von 431 prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen durchgeführt, die bei der Diagnosestellung 25 bis 55 Jahre alt waren. Von ihnen hatten 61 % nur eine Therapie mit AC allein und 39 % eine Therapie mit AC-T (die Hälfte davon dosisdicht, 14 % plus Trastuzumab) erhalten. Tamoxifen wurde von 71 % aller Patientinnen angewandt.

Von den 431 Frauen blieben 192 auch nach der Chemotherapie prämenopausal, während 239 in der Nachbeobachtungszeit (im Mittel 33 Monate) keine Menstruationen mehr hatten. Bei den weiterhin prämenopausalen Frauen kehrten Mens-

trationen überwiegend (61 %) innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der Chemotherapie zurück.

Die Wahrscheinlichkeit amenorrhoeisch zu bleiben unterschied sich zwischen Patientinnen, die AC-T erhalten hatten, und jenen, die mit AC behandelt worden waren nicht signifikant. (Odds Ratio [OR] 1,59; 95% CI, 0,80-3,22). Auch für Patientinnen, die eine dosisdichte Therapie erhalten hatten, wie auch für die, die zusätzlich mit Trastuzumab behandelt worden waren, bestand gegenüber AC-T alle drei Wochen kein signifikanter Unterschied.

Die Wahrscheinlichkeit, nach der Chemotherapie amenorrhoeisch zu bleiben, stand signifikant im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamoxifen (OR 2,12) und dem Alter der Frauen bei der Diagnosestellung. Für Patientinnen mit einem Alter zwischen 35 und 39 Jahren bestand gegenüber Patientinnen <35 Jahre das zehnfache Risiko amenorrhoeisch zu bleiben.

FAZIT: Prämenopausale Frauen mit frühem Brustkrebs, die mit neuen adjuvanten Therapie-Regimen behandelt werden, haben offenbar kein erhöh-

tes Risiko einer dauerhaften posttherapeutischen Amenorrhoe.

→ Andererseits gibt es Befunde, wonach die ovarielle Reserve auch bei Frauen, die nach einer Chemotherapie prämenopausal bleiben, deutlich abgenommen hat. Insofern sind Menstruationen unter Umständen kein aussagekräftiger Surrogatmarker für Fertilität. *jfs* ◀

Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, et al. 2010. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* 116:791-798.

Primäre Brustrekonstruktion mit verbessertem Brustkrebs-spezifischen Überleben verbunden

Durch Rekonstruktion der Brust – insbesondere wenn sie primär unmittelbar nach Mastektomie erfolgt – lassen sich bei Mammakarzinom-Patientinnen Depressionen vermeiden und das Wohlbefinden steigern. Dem steht vielfach die Ansicht gegenüber, dass hierdurch die adjuvante Therapie verzögert und die Entdeckung eines Rezidivs erschwert wird. Hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen primärer Brustrekonstruktion und des Brustkrebs-spezifischen Überlebens wurde bevölkerungsbasierte Daten analysiert (Bezuhly M, et al. 2009):

In verschiedenen Studien wurde nach Brustrekonstruktion weder eine beeinträchtigte Entdeckung ipsoregionaler Rezidive festgestellt, noch ergaben sich Verzögerungen für die adjuvante Therapie.

Begrenzte Daten aus bevölkerungsbasierten Untersuchungen lassen einen Zusammenhang zwischen Implantat-Brustrekonstruktion und verbessertem Brustkrebs-spezifischem Überleben erkennen.

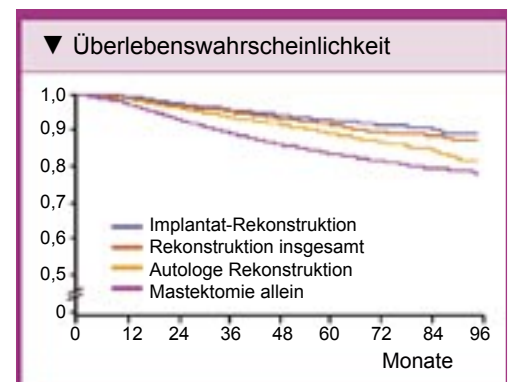
Die verwendeten Daten der aktuellen Studie entstammten den 17 US-amerikanischen Krebsregistern, die sich am Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Programm beteiligen.

Für die Analyse standen Daten von 54 660 Brustkrebs-Patientinnen zur Verfügung. Von diesen waren Frauen, die sich für die primäre Brustrekonstruktion entschieden hatten, meist jünger,

verheiratet und von weißer Hautfarbe. Ferner war bei ihnen der Brustkrebs meist frühzeitig entdeckt worden, es lagen keine Lymphknoten-Metastasen vor und es wurde seltener bestrahlt.

Gegenüber Frauen, die sich primär allein einer Mastektomie unterzogen hatten, war das Brustkrebs-spezifische Überleben bei Frauen mit sofortiger Brustrekonstruktion (n=8 483) deutlich besser (Hazard Ratio [HR]=0,74; 95% CI 0,68-0,80). Vorteile ergaben sich hierbei für die Implantat-Rekonstruktion der Brust (**Abb.**).

Den scheinbar größten Überlebensvorteil hatten unter 50-jährige Patientinnen mit Implantat-Rekonstruktion (HR=0,47; 95% CI 0,42-0,80) oder autologer Rekonstruktion der Brust (HR=0,58; 95% CI 0,42-0,80). Letzteres trifft auch auf Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren zu (HR=0,61; 95% CI 0,43-0,85).



Wahrscheinlichkeit des Brustkrebs-spezifischen Überlebens für Brustkrebs-Patientinnen mit unmittelbarer Brustrekonstruktion insgesamt sowie gesondert nach Implantat-Rekonstruktion und autologer Rekonstruktion wie auch Mastektomie (Bezuhly M, et al. 2009).

FAZIT: Anhand von Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Daten wurde für Brustkrebs-Patientinnen, die sich unmittelbar nach unilateraler Mastektomie einer Brustrekonstruktion unterzogen, gegenüber den Patientinnen, die das nicht taten, ein verbessertes Brustkrebs-spezifisches Überleben registriert.

→ Auch wenn dem beobachteten Effekt möglicherweise physiologische, immunologische oder andere Faktoren mit zugrunde liegen, bietet sich als Erklärung doch in erster Linie ein Ungleichgewicht in sozioökonomischen Lebensumständen an. *jfs* ◀

Bezuhly M, Temple C, Sigurdson LF, et al. 2009. Immediate postmastectomy reconstruction is associated with improved breast cancer-specific survival. *Cancer* 115:4648-4654.

Paclitaxel–Ifosamid–Cisplatin (TIP)-Kombination bei rezidivierendem und/oder metastasiertem Zervixkrebs

Die Wirksamkeit der bislang getesteten Cisplatin-basierten Kombinationen bei rezidivierendem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom ist offenbar äußerst begrenzt. Auf der Suche nach möglichen weiteren Kombinationen wurden Durchführbarkeit und Effektivität der Behandlung mit der Dreierkombination Paclitaxel-Ifosamid-Cisplatin (TIP) bei Patientinnen mit nach Chemoradiotherapie ± Operation lokoregional rezidivierendem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom getestet (Kosmas C, et al. 2009):

Bislang hat sich Cisplatin als wirksamste zytotoxische Substanz bei fortgeschrittenem Zervixkrebs erwiesen.

Die Zweierkombinationen Ifosamid/Cisplatin und Paclitaxel/Cisplatin zeigten in Phase-III-Studien der Gynecologic Oncology Group (GOG) jeweils bessere Ansprechraten und ein besseres progressionsfreies Überleben als die Monotherapie mit Cisplatin (Omura GA, et al. 1997 bzw. Moore DH, et al. 2004).

Ergebnisse aus Studien zur Therapie mit der Dreierkombination Paclitaxel/Ifosamid/Cisplatin beim rezidivierenden/metastasierten Zervixkarzinom zeigen Behandlungserfolge bei sehr heterogenen Patientinnen-Kollektiven (Zanetta G, et al. 1999; Dimopoulos MA, et al. 2002; Choi CH, et al. 2006).

Aktuell wurden Patientinnen mit fortgeschrittenem (rezidivierendem/metastasiertem) Zervixkrebs ohne vorherige Chemotherapie mit einem WHO Performance Status 0-2 mit Paclitaxel 175 mg/m² am Tag 1, Ifosamid 2,5 g/m² an den Tagen 1+2 und Cisplatin 40 mg/m² an den Tagen 1+2 in einem 21-Tage-Zyklus behandelt. Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) wurde prophylaktisch gegeben.

Ansprechen und Überleben:

Von den 42 Patientinnen sprachen 26 auf die TIP-Chemotherapie an. In 11 Fällen wurde eine stabile Krankheit beobachtet. Insbesondere bei Läsionen außerhalb des Beckens war eine hohe Ansprechrate zu verzeichnen (Tabelle).

Die mittlere Dauer des Ansprechens (CR + PR) betrug 6,5 Monate, die Zeit bis zur Progression 7 Monate (2 bis 34+ Monate) und das mittlere Gesamtüberleben 16,5 Monate (3 bis 36+ Monate).

Toxizität:

Bei 83% der Patientinnen traten trotz der Anwendung von G-CSF Neutropenien Grad 3-4 auf (26 bzw. 57 %). Thrombozytopenien Grad 3-4 wurden in 9 % (7 bzw. 2 %) der Fälle verzeichnet. Febrile Neutropenien

betrafen neun Patientinnen (21 %). Sie wurden mit Breitbandantibiotika stationär oder ambulant erfolgreich behandelt.

Nicht hämatologische Nebenwirkungen betrafen insbesondere Übelkeit und Erbrechen Grad 3 und 4. Etwa die Hälfte der Patientinnen litt unter Myalgie/Arthralgie Grad 1-2.

FAZIT: Paclitaxel–Ifosamid–Cisplatin (TIP) wird als wirksames Chemotherapie-Regime mit vertretbarer Toxizität bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/rezidivierendem Zervixkrebs erachtet.

→ Nachdem zunehmend Chemoradiotherapien mit Cisplatin standardmäßig als Primärtherapie beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom eingesetzt werden, kommt es bei rezidivierenden Tumoren mit der Cisplatin-Monotherapie zu vermindernten Ansprech- und Überlebensraten. Zur Überwindung dieser Cisplatin-Resistenzen könnte die TIP-Kombination mit beitragen. *jfs* ◀

Ansprechen auf TIP-Chemotherapie

	Alle Patientinnen	Innerhalb des Beckens*	Außerhalb des Beckens*
CR [Anzahl (%)]	11 (26)	1 (4)	10 (42)
PR [Anzahl (%)]	15 (36)	7 (28)	8 (33)
SD [Anzahl (%)]	11 (26)	12 (48)	6 (25)
PD [Anzahl (%)]	5 (12)	5 (20)	0
Gesamt [Anzahl (%)]	42 (100)	25 (100)	24 (100)

*Becken war zuvor bestrahlt worden.

7 Patientinnen hatten Läsionen sowohl innerhalb des bestrahlten Beckens als auch außerhalb des Beckens.

CR = komplettes Ansprechen,
PR = partielles Ansprechen,

CD = stabile Krankheit,
PD = progressive Krankheit

Choi CH, Kim TJ, Lee SJ, et al. 2006. Salvage chemotherapy with a combination of paclitaxel, ifosamide, and cisplatin for the patients with recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 16:1157-1164.

Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Sarris K, et al. 2002. Combination of ifosamide, paclitaxel, and cisplatin for the treatment of metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Gynecol Oncol* 85:476-482.

Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G, et al. 2009. Evaluation of the paclitaxel-ifosamide-cisplatin (TIP) combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. *Br J Cancer* 101: 1059-1065.

Moore BJ, Blessing JA, McQuellon RP, et al. 2004. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22:3113-3119.

Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. 1997. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 15:165-171.

Zanetta G, Lissoni A, Pellergrino A, et al. 1999. Paclitaxel, ifosamide and cisplatin (TIP) chemotherapy for recurrent or persistent squamous-cell cervical cancer. *Ann Oncol* 10: 1171-117.

Dysbiosen, Infektionen, lokaler Estrogenmangel

Erfolgreiche Therapien für vaginale Probleme

Vaginale Probleme betreffen eine Vielzahl von Patientinnen in der gynäkologischen Praxis. Während jüngere Patientinnen oft von Dysbiosen und Infektionen unterschiedlicher Genese betroffen sind, bereitet älteren Patientinnen häufig der lokale Estrogenmangel und die daraus resultierende Atrophie und Milieuverschiebung Probleme. Lokaler Estrogenmangel kann aber auch zum Problem für jüngere Patientinnen werden, zum Beispiel im Wochenbett oder bei Anwendung stark gestagenbetonter Verhütungsmethoden.

Lokale vaginale Infektionen und insbesondere Dysbiosen wie die bakterielle Vaginose bedürfen nicht immer einer Antibiose, sondern sprechen meist auch gut auf lokale Therapie mit Antiseptika an. Dequaliniumchlorid ist ein seit Jahrzehnten bewährter antiseptischer Wirkstoff, der sehr gut vaginal eingesetzt werden kann. Sein breites Spektrum umfasst bakterielle Erreger, Candida und Trichomonaden. Die gute Verträglichkeit und lokale Verwendung erlauben den

uneingeschränkten Einsatz auch in der Schwangerschaft. Eine aktuelle Studie bestätigt die äquivalente gute Wirkung von Dequaliniumchlorid im Vergleich zum Standardantibiotikum Clindamycin [1]. Als Flumycin® N wird Dequaliniumchlorid von vielen Gynäkologen seit Jahren erfolgreich eingesetzt.

Entscheidend für die Vermeidung von vaginalen Problemen sind eine gesunde Vaginal flora und ein intaktes Vaginalepithel. Die physiologische Vaginal flora ist geprägt von milchsäureproduzierenden Laktobazillen, die durch den sauren pH in der Vagina für eine Wachstumshemmung anderer Keime sorgen. Zudem können einige Laktobazillenstämme Wasserstoffperoxid produzieren, das bakterizid wirkt.

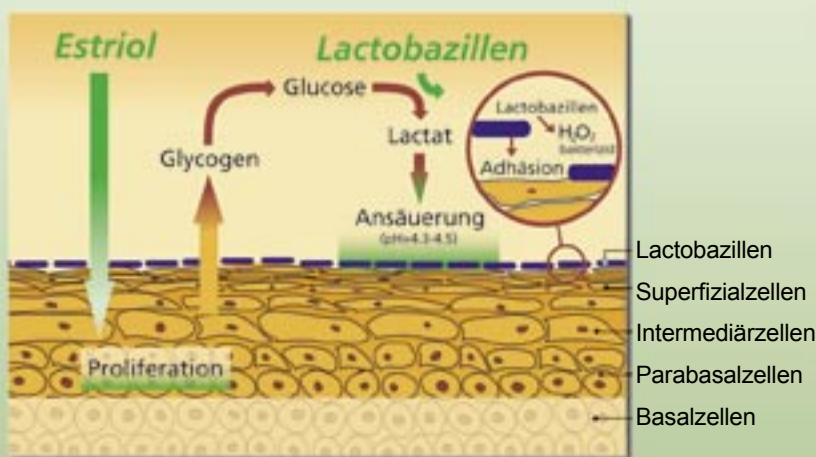
Allerdings ist die Laktobazillenbesiedlung der Vagina störanfällig. Als Folge von einer Vielzahl von endogenen und exogenen Einflüssen wie beispielsweise Hormonsschwankungen oder Antibiotikatherapien kann die Zahl der Laktobazillen rasch abnehmen. Die Folge sind negative Konsequenzen für das vaginale

Milieu und die Infektanfälligkeit. Eine Milieuverbesserung mit einem der vielen rezeptfreien vaginalen Präparate wird dem komplexen vaginalen Gleichgewicht nicht gerecht. Selbst eine Substitution mit Laktobazillen entspricht nicht der physiologischen Situation. Um die physiologische Balance wiederherzustellen und optimale Wachstumsbedingungen für die Laktobazillen zu schaffen, muss zusätzlich das Vaginalepithel gut östrogenisiert sein. So kann ein ausreichend hoher Aufbau des Epithels erzielt und genug Glycogen gebildet werden. Nur dann ist eine gute Wachstumsgrundlage für den Erhalt der Laktobazillen gegeben.

Als einziges Kombinationspräparat auf dem Markt erfüllt Gyno or® den Anspruch, vaginal sowohl Laktobazillen als auch Estriol zuzuführen. Gyno or® enthält lebens- und vermehrungsfähigen Laktobacillus acidophilus, einen in der Vaginal flora vorkommenden Stamm, der sowohl Milchsäure als auch Wasserstoffperoxid produziert. Der Estriolgehalt ist mit 0,03 mg ausreichend dosiert, um eine gute Proliferation des Vaginalepithels zu stimulieren, und zugleich niedrig genug, um systemische Effekte auszuschließen. Wie zahlreichen Studien belegen [2, 3, 4] kommt es mit Gyno or® rasch zu einem erhöhten Proliferationsgrad des Vaginalepithels und einer Wiederherstellung des sauren vaginalen Milieus. Damit wird die Infektanfälligkeit gesenkt und das vaginale Wohlbefinden der Patientin wiederhergestellt. ◀

Quellen:

- [1] Weissenbacher ER et al. 2009. VIII. Deutsch-Türkischer Gynäkologen-Kongress 2009.
- [2] Ozkinay E et al., BJOG 2005, 112:234-40.
- [3] Parent D et al. 1996. Drug Res 46(1): 68-73.
- [4] Kanne B et al. 1991. Gyn Rundschau 31.



© Pierre Fabre Pharma GmbH

Optimale Mutterschaftsvorsorge mit Femibion®

„5-MTHF steigert den Plasmafolatspiegel wesentlich schneller und effizienter als Folsäure“, erklärte Prof. Klaus Pietrzik (Bonn) auf dem diesjährigen Fortbildungskongress der Frauenärztlichen Bundesakademie in Düsseldorf. Jede zweite Frau kann aufgrund eines Enzym polymorphismus (homozygot und heterozygot) Folsäure nicht vollständig in 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF), der Hauptwirkform im menschlichen Körper, umwandeln. Die Ergebnisse der aktuellen Bioverfügbarkeitsstudie zeigen, dass nicht nur die Frauen mit dem Enzym polymorphismus, sondern alle Frauen von Metafolin® (Calciumverbindung von 5-MTHF) profitieren. Bei den homozygoten Frauen sorgt die bioaktive Folatverbindung 5-MTHF für zweifach höhere maximale Plasmafolatkonzentrationen im Vergleich zu synthetischer Folsäure. Metafolin® ist in Femibion® Schwangerschaft enthalten. Für Frauen mit Kinderwunsch bis zur 12. Schwangerschaftswoche gibt es Femibion® Schwangerschaft 1. Femibion® Schwangerschaft 2 für Frauen ab der 13. SSW bis zum Ende der Stillzeit enthält zusätzlich die Omega-3-Fettsäure DHA, wichtig für die Entwicklung von Gehirn und Sehfunktion des Kindes.

„Die Gabe von Folat-haltigen Vitaminpräparaten ist eine einfache, aber hochwirksame

Möglichkeit, aktive Mutterschaftsvorsorge zu gestalten“, berichtete Prof. Wolfgang Holzgreve (Freiburg). „Mit der Prophylaxe wird meist zu spät begonnen und zu früh aufgehört“, bedauerte der Gynäkologe. Eine gute Folatversorgung könne nicht nur das Risiko für angeborene Fehlbildungen reduzieren, sondern vermindere auch die Frequenz von Fehl- und Frühgeburten.

Prof. Werner Mendling (Berlin) verweist auf Vaginalinfektionen als einen weiteren zentralen Risikofaktor für Frühgeburten. Dysbalancen in der Zusammensetzung der Scheiden flora seien mit einem erhöhten Risiko für vorzeitige Wehen verbunden. „Nicht alle Laktobazillenstämme eignen sich gleich gut, eine gesunde Vaginal flora wiederherzustellen und zu erhalten“, erklärt er. Nach aktueller Studienlage sind *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 und *Lactobacillus reuteri* RC-14 dafür hervorragend geeignet. Mit Femibion® Flor Intim ist jetzt – nicht nur in der Schwangerschaft – erstmals eine bequeme orale Gabe möglich, bei nachweislich hoher Effektivität. *Red.* ◀

Quelle: Symposium „Die Femibion®-Familie setzt neue Maßstäbe – nicht nur in der Schwangerenvorsorge“ am 4. März 2010 in Düsseldorf. Veranstalter: Merck Selbstmedikation GmbH.

Qlaira® - Pille mit natürlichem Estradiol

Die Verhütungspille Qlaira® ist das einzige orale Kontrazeptivum, das mit natürlichem, körpereigenem Estradiol wirkt. In Kombination mit dem Gestagen Dienogest ist das Kontrazeptivum besonders für Frauen geeignet, die trotz Mikropille über Hypermenorrhoe und Zusatzblutungen klagen. Über die Vorteile dieser Kombination, die seit etwa einem Jahr verfügbar ist, berichtete Prof. Hans-Joachim Ahrent (Magdeburg) beim diesjährigen Fortbildungskongress der Frauenärztlichen Akademie in Düsseldorf: So seien die monatlichen Entzugsblutungen bei Anwenderinnen von Qlaira kürzer und schwächer als bei anderen oralen Verhütungsmitteln. Ferner war der menstruelle Blutverlust in einer Placebo-kontrollierten Studie deutlich reduziert und die Parameter des Eisenstoffwechsels verbesserten sich. Die Hämoglobin-, Ferritin- und Hämatokritwerte blieben stabil.

Das innovative, dynamische Dosierungsschema (26+2) verringert innerhalb von 26 Tagen die Estrogen- und steigert die Gestagenskonzentration mit dem Ergebnis die Estradiolkonzentration über den gesamten Zyklus hinweg relativ stabil zu halten. Zwei der 28 Tabletten sind wirkstofffrei, wodurch Einnahmesicherheit und Anwenderfreundlichkeit erreicht werden. Mit diesem Dosierungsschema werden kürzere und leichtere Blutungen ausgelöst als bei anderen Präparaten.

Das natürlich wirkende Estradiolvalerat in Kombination mit Dienogest belastet den Stoffwechsel wenig. Es hat minimale Auswirkungen auf die Gerinnungsparameter und zeichnet sich durch gute Verträglichkeit aus, fasste Ahrent zusammen. *Red.* ◀

Quelle: Pressekonferenz „Erfahrungen mit Estradiol in der oralen Kontrazeption“ a. 5. März 2010 in Düsseldorf. Veranstalter: Bayer Vital GmbH und Jenapharm GmbH & Co. KG

Wissenschaftliche Studie untersuchte erstmalig die Informationsquellen von onkologisch tätigen Ärzten

Onkologisch tätige Ärzte nutzen am häufigsten das Gespräch mit Kollegen und das Internet, um sich über neue Erkenntnisse in der Onkologie zu informieren. Dies zeigt die Studie „Chefarzt oder Fachjournal?“ des Kommunikationsberaters Holger Minning. In der Studie gaben 174 onkologisch tätige Ärzte Antworten, auf welche Art und Weise sie sich therapierelevante Informationen beschaffen. Da es noch keine Erhebung der LA-MED für die Onkologie gibt, liefert diese Studie erstmals relevante Nutzungsdaten in diesem Bereich.

Ärztekollegen werden demnach am häufigsten als Informationsquelle genutzt vorzugsweise Onkologen aus Universitätskliniken (69%). Meist geschieht das in einem persönlichen Gespräch (86%). Die Kommunikationswege E-Mail (31%) und Telefon (26%) fallen deutlich ab (Mehrfachnennungen waren möglich). Das Internet als zweithäufigste Informationsquelle wird vor allem als Recherchemedium verwendet: Hier nutzen die onkologisch tätigen Ärzte besonders häufig Google (56%), die Websites internationaler Fachjournale (55%) und die Websites von Fachgesellschaften (53%). „Die Studie gibt erstmalig einen Hinweis darauf, welche Kommunikationswege für den onkologisch tätigen Arzt überhaupt relevant sind“, sagt Holger Minning. „Für Unternehmen, Verlage und Fachgesellschaften wird es zukünftig wichtiger, mehr Informationskanäle zu bedienen und miteinander zu vernetzen. Sie müssen dem Arzt mehr Recherchequalität aus einer Hand bieten – inklusive Originalstudien, Kommentare, Zusammenfassungen und Kasuistiken. Ein umfassend informierter Arzt kommt allen Marktteilnehmern zugute, am meisten jedoch den betroffenen Patienten.“

Die Daten wurden mit einer Online-Befragung erhoben, so dass über Ärzte ohne Online-Affinität die Studie keine Aussage getroffen werden kann. Zudem sind klinisch tätige Ärzte mit 92% stark überrepräsentiert. Auch die Teilnehmerzahl ist zu gering, um sie auf alle onkologisch tätigen Ärzte hochzurechnen. Die Daten zeigen einen Trend, allgemeingültig sind sie nicht. ◀

Mehr Informationen: Holger Minning, Tel.: 069-97362-61, E-Mail: holger.minning@gmail.com

Best Practice Award 2010 „Mehr Dialog bei Krebs“

Best Practice Award würdigt innovative Projektideen, die das Motto „Mehr Dialog bei Krebs“ vorbildlich in die Praxis umsetzen und den Dialog zwischen Arzt und Patient nachhaltig verbessern. Auch in diesem Jahr wurde der Award von Novartis Oncology mit freundlicher Unterstützung der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. ausgeschrieben und verliehen.

Preisgeld unterstützt Weiterentwicklung vorbildlicher Projekte

Den 1. Platz des Best Practice Award erhielt in diesem Jahr die Selbsthilfegruppe Berg und Tal e.V. in Essen, geleitet vom Psychoonkologen Klaus F. Röttger vom Universitätsklinikum Essen. Die Selbsthilfegruppe hat das Ziel, neben der Ermittlung des Informations- und psychosozialen Betreuungsbedarfs vor und nach einer Stammzelltransplantation die Kommunikation zwischen Ärzten, Patienten und Angehörigen zu verbessern. Mit Hilfe des gemeinnützigen LebensZeiten e.V. wurden verschiedene multimediale Beiträge und eine informative Homepage realisiert. Über das Facebook findet derzeit eine Spendersuche und Typisierungsaktion statt. Das Preis-

geld für den 1. Platz in Höhe von 5 000 Euro wird der Weiterentwicklung des Projektes zu Gute kommen.

Der 2. Platz honoriert den Verbund Pädiatrische Onkologie Weser-Ems, koordiniert durch Prof. Hermann Müller (Oldenburg). Der Zusammenschluss in diesem regional weiträumigen Einzugsgebiet von Pädiatern aus Kinderkliniken bzw. -abteilungen, Selbsthilfegruppen und ambulanten Pflegediensten verbessert die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen. Zudem reduziert der Verbund die Kosten und Risiken langer Transportwege und fördert die Überleitung in eine internistische Weiterbetreuung und Nachsorge.

Den 3. Platz erhielt die Anlaufstelle für Patienten mit Ösophaguskarzinom unter Leitung von Prof. Elfriede Bollschweiler (Köln). Das Speiseröhrenkarzinom gehört zu den seltenen Tumoren und weil die Betroffene wenige Möglichkeiten haben, sich über die Krankheit zu informieren, wurde hier eine Selbsthilfegruppe ins Leben gerufen. Zu ihren Informationsangeboten zählen u.a. eine Internetplattform, eine Telefonhotline und eine Informationsveranstaltung „Kinder und Re ux“.



Die diesjährigen Gewinnern des Best Practice Award „Mehr Dialog bei Krebs“: (v.l.n.r.) Prof. Dr. Werner Hohenberger (Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft), Prof. Dr. Hermann Müller (2. Platz), Prof. Dr. Elfriede Bollschweiler (3. Platz), Klaus F. Röttger (1. Platz, Projekt „Berg und Tal e.V.“) und Adib Jacob, Leiter Geschäftseinheit Onkologie, Novartis Oncology.

Die drei Gewinnerprojekte erhielten ihre Auszeichnungen im Rahmen des 29. Deutschen Krebskongresses in Berlin. Anlässlich der offiziellen Preisverleihung fand ein Symposium statt, in dem über die wichtigen Aspekte des Arzt-Patienten-Dialogs bei Krebs diskutiert wurde: Welche Unterstützung benötigen Patienten? Was müssen Ärzte beachten? Was kann das medizinische Personal lernen? Welche Rolle spielt der Dialog bei Krebs für Arzt und Patienten? Mit diesem Symposium setzen Novartis Oncology und die Deutsche Krebsgesellschaft ihr gemeinsames Engagement für die Stärkung des Dialogs bei Krebs fort. Red. ◀

IMPRESSUM

topgyn.info

5. Jahrgang 2010
www.topgyn.info

Herausgeber:

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

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. 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)

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 2010

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