

## In dieser Ausgabe:

### Fachliteratur

#### Endometriose

Ist die Endometriose-Rezidivrate nach ovarieller Hyperstimulation erhöht?

#### Menopause

Spielt Estrogenmangel eine Rolle in der Pathogenese der Riesenzellararteriitis?

Zusammenhang zwischen Knochenmineraldichte und arterieller Elastizität

#### Mammakarzinom

Streut ein hautnah lokalisierter Brustkrebs eher in die axillären Lymphknoten?

#### Ovarialkarzinom

Wirkt sich Adipositas auf das Überleben bei Ovarialkrebs aus?

Symptomindex für Ovarialkrebs – Erfolg versprechender Weg zur früheren Diagnose?

### Fortbildung

HRT und Risiko venöser Thromboembolien



*Anzeige*

**Fachliteratur**

**Endometriose**

- 4\_ Ist eine tief infiltrierende Endometriose mit Darm- und Lymphknotenbefall noch als benigne anzusehen?
- 4\_ Ist die Endometriose-Rezidivrate nach ovarieller Hyperstimulation erhöht?

**Menopause**

- 6\_ Spielt Estrogenmangel eine Rolle in der Pathogenese der Riesenzellarteriitis?
- 6\_ Kognitive Funktionen bei Frauen in der frühen und späten Postmenopause
- 7\_ Spielt Hyperventilation eine Rolle in der Pathophysiologie des prämenstruellen Syndroms?
- 8\_ Zusammenhang zwischen Knochenmineraldichte und arterieller Elastizität

**Mammakarzinom**

- 9\_ Brustkrebs-Screening zukünftig mit Atemluft?
- 9\_ Erhöhtes Brustkrebs-Risiko bei starker Gewichtszunahme nach der Menopause
- 10\_ Streut ein hautnah lokalisierter Brustkrebs eher in die axillären Lymphknoten?
- 11\_ GnRH-Analoga supprimieren die Invasivität von Brustkrebs-Zellen

**Ovarialkrebs**

- 12\_ Wirkt sich Adipositas auf das Überleben bei Ovarialkrebs aus?
- 13\_ Symptomindex für Ovarialkrebs – Erfolg versprechender Weg zur früheren Diagnose?

**PCO-Syndrom**

- 14\_ Was spricht für einen genetischen und hereditären Hintergrund der Endokrinopathie?

**Berichte**

**Hormonersatztherapie**

- 16\_ Prof. Dr. med. A.O. Mueck  
Risiko venöser Thromboembolien unter HRT

**Kongresse/Berichte**

**Reproduktionsmedizin**

- 22\_ Präimplantationsdiagnostik  
Wer nicht wagt, der nicht gewinnt
- 23\_ Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Krebspatientinnen: Zwei Wochen vor Chemotherapie ausreichend
- 23\_ Stimulation auch in der Lutealphase möglich
- 23\_ IVF/ICSI als Leistung der integrierten Versorgung: Profit für Paare, Kassen und Zentren?
- 24\_ Ovarielle Stimulation und embryonales Aneuploidierisiko  
Entwarnung durch US-Studien
- 24\_ Ovarielle Stimulation bei PCO-Frauen  
Gonadotropine sicherer als Clomifen
- 24\_ Folgen der Sparmaßnahmen in der Reproduktionsmedizin  
Weiter Rückgang bei IVF und ICSI, aber auch bei Inseminationen
- 25\_ Geburtenschwund, Politik und Gesellschaft  
Sterben die Deutschen aus? Das politische Lamento und die Realität
- 26\_ Aneuploidie-Screening und IVF-Erfolgsraten.  
Hilfreich oder reine Geldmacherei?

**Psychosomatische Frauenheilkunde**

- 27\_ Die kritischsten Zeitpunkte sind Diagnose und Tumorrezidiv

**Supportivtherapie**

- 28\_ Therapieprinzipien in der onkologischen Supportivtherapie

**Pharmaforum**

**Krebsdiagnostik**

- 30\_ Aufhellung mit lokalem Estriol verbessert Beurteilung von Zytologie und Kolposkopie

**Sexualstörungen**

- 31\_ Erstes Testosteronpflaster für Frauen

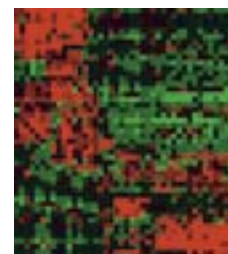
**Impressum**



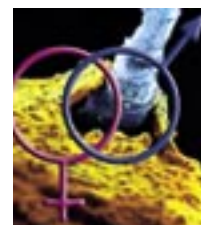
6\_ Estrogenmangel und Riesenzellarteriitis



7\_ Stocking of Cambridge: Test für Planungsvermögen



15\_ DNA-Microarray: Gen-Expressionsmuster im Fettgewebe von adipösen PCOS-Patientinnen



24\_ Reproduktionsmedizin



Titelbild

## Ist eine tief infiltrierende Endometriose mit Darm- und Lymphknotenbefall noch als benigne anzusehen?

Endometriose wird als benigne Krankheit eingestuft, obwohl sie verschiedene, typisch maligne Charakteristika aufweisen kann, wie anormale Kernmorphologie, dereguliertes Zellwachstum, Invasivität und Neoangiogenese. Diese Aspekte treten insbesondere bei tief infiltrativen Formen der Erkrankung in Erscheinung. Diesbezüglich wurde in einer morphologischen Arbeit die Ausbreitung der tief infiltrierenden Darmendometriose hinsichtlich eines Lymphknotenbefalls untersucht (Abrao MS, et al. 2006):

Bei 35 Patientinnen mit der Diagnose einer Darmendometriose wurden im Rahmen einer laparoskopischen Rektosigmoidektomie Darmsegmente in einer Länge von durchschnittlich ca. 11 cm entfernt und histopathologisch untersucht.

### *Lymphknotenbefall erst bei Übergreifen der Endometriose auf nahezu den gesamten Darmumfang*

In den resektierten Darmsegmenten hatten die makroskopischen Läsionen eine Ausdehnung von  $3,24 \pm 1,84$  cm. Im Durchschnitt

waren 60 % des Darmumfangs betroffen. Bei 25 Proben (71 %) reichten die Läsionen bis in die innere Ringmuskelschicht oder die Submukosa. In acht Fällen war sogar die Mukosa betroffen.

In 19 der 35 operativ entfernten Darmsegmente wurden im umgebenden Fettgewebe Lymphknoten vorgefunden. In fünf dieser Fälle ließen sich in den Lymphknoten Endometrioseherde nachweisen. Es fanden sich endometrioides Stroma und Müllersche Drüsen, so dass an eine Art Müllerianose mit Beteiligung der Lymphknoten zu denken wäre.

Andererseits hing die Lymphknotenbeteiligung vom Grad des Darmbefalls ab. Endometrioseherde in den Lymphknoten traten in allen Fällen auf, in denen mehr als 80 % des Darmumfangs betroffen waren. Dieser Befund spricht eher für eine Dissemination auf dem Lymphweg.

**FAZIT:** In Abhängigkeit von der Ausdehnung von Endometriose-Läsionen im Rektum oder Sigmoid finden sich Endometrioseherde in den Lymphknoten.

→ Die Autoren aus Brasilien und Australien bemerkten, dass ihnen angesichts der Häufigkeit eines Lymphknotenbefalls, also in Fällen, in denen die Endometriose tiefe Schichten und nahezu den gesamten Umfang des Darms betraf, Zweifel kamen, ob es sich bei dieser Form der Erkrankung noch um eine aus klinischer Sicht benigne Erkrankung handelt. Bereits in der Vergangenheit wurde verschiedentlich über Fälle berichtet, in denen ein Übergang von Endometriose in eine maligne Erkrankung stattgefunden haben soll. *rm* ◀

Abrao MS, Podgaec S, Dias Jr JA, et al. 2006. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. *Fertil Steril* 86:543-547.

## Ist die Endometriose-Rezidivrate nach ovarieller Hyperstimulation erhöht?

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde die Hypothese überprüft, wonach die kumulative Rezidivrate nach operativer Sanierung einer Endometriose im Stadium III oder IV bei Frauen, die im Rahmen einer Hyperstimulationstherapie für eine In-vitro-Fertilisation (IVF) sehr hohen Estradioldosen ausgesetzt waren, höher sein sollte als bei Frauen, die für eine intrauterine Insemination (IUI) mit niedrigen Dosen Estradiol behandelt wurden (D'Hooghe TM, et al. 2007):

Endometriose wird als eine Estrogen-abhängige Krankheit angesehen. Als Ursache für ein Rezidiv nach operativer Behandlung der Endometriose könnte daher unter anderem auch die Exposition mit hohen Estradioldosen im Rahmen einer IVF-Behandlung in Frage kommen.

Von 67 Endometriose-Patientinnen, die sich einer rekonstruktiven Operation unterzogen hatten, begannen 39 Frauen anschließend eine IVF-, 17 Frauen eine IUI- und 11 Frauen in unterschied-

lichen Zyklen sowohl eine IVF- als auch eine IUI-Behandlung.

### *Wahrscheinlichkeit eines Endometriose-Rezidivs nach ovarieller Hyperstimulation nicht erhöht*

Die Endometriose-Rezidivrate betrug 21 Monate nach Beginn der Infertilitätsbehandlungen insgesamt 31 %. Mit nur 7 % war sie bei den IVF-Patientinnen am niedrigsten. Bei IUI-Behandlung hatten immerhin 70 % der Frauen ein Rezidiv, und bei den Frauen,

die nacheinander mit beiden Methoden behandelt wurden, waren es 43 %.

**FAZIT:** Die kumulative Endometriose-Rezidivrate nach ovarieller Hyperstimulation für eine In-vitro-Fertilisation war niedriger als bei einer niedrig dosierten Stimulation für eine intrauterine Insemination.

→ Das Ergebnis widerspricht eindeutig der als Basis für die Studie aufgestellten Hypothese. Möglicherweise wirkt sich eine ovarielle Hyperstimulation tatsächlich nicht nachteilig auf das Rezidivrisiko aus. Andererseits ist zu diskutieren, ob bei Frauen, deren Tuben Endometriosebedingt nicht durchgängig sind und daher auf eine IVF angewiesen sind, einfach das Risiko einer erneuten Dissemination von Endometriumzellen geringer ist als bei Frauen mit durchgängigen Tuben, die mit IUI behandelt werden. *rm* ◀

D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, et al. 2006. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 86:283-290.



## Kann mit Danazol die Estrogenproduktion lokal in Endometrioseherden inhibiert werden?

Danazol ist seit mehr als 25 Jahren eine Option in der Behandlung von Endometriose. Allerdings wird die Substanz aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen bei oraler Applikation in dieser Indikation heute nur noch selten eingesetzt. Doch jüngst wird die Möglichkeit der lokalen Injektion eines Danazol-haltigen Präparates ins Auge gefasst. Die Rationale hierfür ist die unlängst erkannte Bedeutung der lokalen Estrogenproduktion in den Endometrioseherden für die Pathophysiologie der Krankheit.

Durch den Zusatz von Danazol in das Kulturmedium von Stromazellen, die aus Endometrioseherden von 13 Patientinnen stammten, ließ sich die Aromataseaktivität in den Zellen auch unter Prostaglandin- $E_2$ -stimulierten Bedingungen kompetitiv hemmen. In einem Rattenmodell hat die lokale Applikation eines Danazol-haltigen Hyaluronsäure-Gels zu atrophischer Veränderung und verstärkter Apoptose der endometrialen Epithelzellen ohne Störung des Östrus geführt. ◀

*Murakami K. 2006. Fertil Steril 86:291-297.*

## Tritt Endometriose bei Frauen mit einem Uterus septus vermehrt auf?

Über eine Verbindung obstruktiver uteriner Fehlbildungen mit Endometriose wurde verschiedentlich berichtet. Ob aber auch bei nicht obstruktiven Uterusfehlbildungen wie einem Uterus septus vermehrt Endometriose auftritt, wird kontrovers diskutiert. Die retrospektive Auswertung von 120 Patientinnenakten ergab im Vergleich zu 486 aufeinanderfolgenden Infertilitätspatientinnen mit normalen hysteroskopischen und laparoskopischen Befunden eine signifikant höhere Inzidenz von Endometriose (25,8 % versus 15,2 %;  $p = 0,006$ ). ◀

*Nawroth F, et al. 2006. Hum Reprod 21:542-544.*



## Endometriose bei Teenagern

Endometriose ist nicht nur eine Krankheit der über 30-Jährigen, sondern kommt neueren Daten aus der Literatur zufolge durchaus auch bei Teenagern öfter vor, als allgemein hin angenommen wird. Die Adolescentinnen haben meist chronische Beckenschmerzen, so dass die Zyklizität der Beschwerden weniger ausgeprägt ist. Die Behandlung der Endometriose bei Teenagern basiert auf der Kontrazeption mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination sowie mit nicht steroidalen Antirheumatika. Die Gabe von GnRH sollte wegen der oft noch nicht abgeschlossenen Knochenbildung sehr restriktiv gehandhabt werden. ◀

*Bourdel N, et al. 2006. Gynecol Obstet Fertil 34:727-734.*



## Nervenfaser in peritonealen Endometrioseherden

Bislang ist nicht geklärt, wie es bei Endometriose zu den teils sehr heftigen Schmerzen im Beckenbereich kommt. Jetzt wurden mit immunhistochemischen Methoden in peritonealen Endometriose-Läsionen sensorische  $A\delta$ , sensorische C, cholinerge und adrenerge Nervenfaser nachgewiesen. Die Dichte der Nervenfaser war in den Endometriose-Läsionen deutlich höher als im normalen Peritoneum. Es ist davon auszugehen, dass das reichliche Vorkommen nervaler Strukturen in peritonealen Endometrioseherden für die Mechanismen der Schmerzentstehung von besonderer Bedeutung ist. ◀

*Tokushige N, et al. 2006. Hum Reprod 21:3001-3007.*

## Seltener Befund: Thorakale Endometriose

Seit 1956 zum ersten Mal über einen Fall von thorakaler Endometriose berichtet worden ist, sind bis dato nicht mehr als ca. 110 solcher Fälle bekannt geworden. Dass bei einem mit der Menstruation im Zusammenhang stehenden Pneumothorax, einem Hämorthorax, einer Hämoptysis und Knötchen in der Lunge auch an eine thorakale Endometriose gedacht werden sollte, zeigt ein weiterer solcher Fall, der beim CHEST Meeting 2006 vorgestellt wurde. Bei der 47-jährigen Patientin bestand zunächst dringender Verdacht auf einen malignen Tumor, so dass eine Lobektomie vorgenommen wurde. Die Histologie ergab dann den Befund einer parenchymatösen Endometriose ohne Hinweise auf Malignität.

Zur Frage, wie Zellen aus dem Uterus in die Pleurahöhle und in die Lunge kommen, gibt es mehrere Hypothesen. Am plausibelsten scheint eine Erklärung zu sein, die davon ausgeht, dass endometriales Gewebe durch retrograde Menstruation in die Peritonealhöhle gelangt und von da infolge eines angeborenen Diaphragmadefektes oder via Mikroembolisation durch Beckenvenen in die Pleurahöhle gelangt. ◀

*Sandthyadka G, et al. 2006. Chest 130 Suppl:319S.*

## Spielt Estrogenmangel eine Rolle in der Pathogenese der Riesenzellarteriitis?

Die Riesenzellarteriitis betrifft hauptsächlich ältere Frauen. Das lässt auf eine pathogenetische Verbindung mit Veränderungen im weiblichen Sexualhormon-Status schließen. Aufklärung hierüber erhoffte man sich aus dem Vergleich verschiedener hormoneller und reproduktiver Faktoren bei Frauen mit Biopsie-positiver Riesenzellarteriitis und krankheitsfreien Kontrollprobandinnen (Larsson K, et al. 2006):

Die Riesenzellarteriitis ist eine chronische Entzündung aus dem Formenkreis der rheumatischen Erkrankungen, von der hauptsächlich die großen Arterien betroffen sind. Bei der mikroskopischen Untersuchung betroffener Gefäße fallen so genannte Riesenzellen auf. Ätiologie und Pathogenese der Riesenzellarteriitis sind völlig unverstanden. Eine genetische Disposition wird diskutiert.

Insgesamt 49 Frauen, bei denen zwischen 1991 und 2000 in Biopsien der Ar-



teria temporalis eine Riesenzellarteriitis nachgewiesen worden war, machten 2003 auf einem Fragebogen Angaben zu Faktoren, die den hormonellen und/oder reproduktiven Status beeinflussen. Das Alter der Patientinnen bei der Diagnosestellung betrug 50 bis 69 Jahre. Als Kontrollen dienten 10 405 Frauen, denen die gleichen Fragen gestellt wurden.

### Frühzeitige Menopause ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Riesenzellarteriitis

Anhand einer multivariaten Regressionsanalyse ließen sich unabhängige Variablen identifizieren, die mit dem erhöhten Risiko verbunden sind, eine Riesenzellarteriitis zu entwickeln: Frühzeitige Menopause, längere Stillperioden, geringer Body Mass Index und Rauchen.

■ Unter den Riesenzellarteriitis-Patientinnen waren vermehrt Frauen, bei denen die Menopause bereits vor dem

43. Lebensjahr eingetreten war. Deren Risiko war deutlich erhöht (OR: 3,52;  $p = 0,0006$ ).

■ Zudem wurden bei den Riesenzellarteriitis-Patientinnen längere Stillperioden registriert. Für jeden Monat, in dem gestillt worden war, nahm das Risiko um 2,9 % zu (OR: 1,03;  $p = 0,027$ ).

■ Für gegenwärtige oder ehemalige Raucherinnen errechnete sich das höchste Risiko (OR: 6,32;  $p = 0,0001$ ).

■ Das Risiko erhöhte sich pro 1 kg/m<sup>2</sup> geringerem BMI um 10 %.

**FAZIT:** Frühzeitige Menopause, längere Stillperioden, ein geringer Body Mass Index (BMI) und Rauchen sind unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Riesenzellarteriitis.

→ Die Befunde lassen sich im Sinne einer Verbindung von Estrogenmangel und Riesenzellarteriitis-Risiko interpretieren: Frauen mit früher Menopause und längeren Stillperioden erleben mehr Zeit, in der der Einfluss weiblicher Sexualhormone verringert ist. Bei Frauen mit einem niedrigen BMI finden sich vielfach hormonelle Störungen.

mai ◀

Larsson K, Mellström D, Nordborg C, et al. 2006. Early menopause, low body mass index, and smoking are independent risk factors for developing giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 65:529-532.

## Kognitive Funktionen bei Frauen in der frühen und späten Postmenopause

Das kognitive Leistungsvermögen verschlechtert sich im Laufe des Lebens. Allerdings schienen hiervon einige Fähigkeiten eher betroffen zu sein als andere. Mit einem hinreichend großen Kollektiv an Testpersonen sollte die Hypothese überprüft werden, wonach sich die exekutiven Funktionen (mentale Flexibilität, planhaftes Handeln) in der postmenopausalen Lebensphase deutlich rascher verschlechtern als andere kognitive Funktionen (Elsabagh S, et al., 2007):

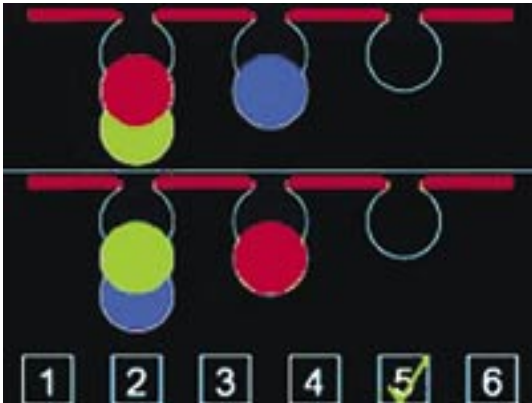
Das semantische Gedächtnis (Faktenwissen) gilt als weniger altersabhängig als das episodische Gedächtnis (Erinnern an bestimmte Ereignisse im zeitlich-räumlichen Zusammenhang). Es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass sich

das Leistungsvermögen bei den exekutiven Funktionen frühzeitig abbaut.

Nachlassende kognitive Leistungsfähigkeit wurde verschiedentlich auf den Abfall des Estradiolspiegels im Zusammenhang mit der Menopause zurückge-

führt. In diesem Zusammenhang wird diskutiert, dass weniger der absolute Estradiolspiegel als vielmehr dessen relativer Abfall ausschlaggebend ist.

An der aktuellen Querschnittsstudie waren 189 Frauen (49 bis 67 Jahre) beteiligt, die alle eine natürliche Menopause hinter sich hatten. Je nachdem ob die Menopause  $\leq 5$  Jahre oder  $> 5$  Jahre zurücklag, wurden die Frauen in zwei Gruppen eingeteilt. Die Teilnehmerinnen unterzogen sich umfassenden Tests zur Bewertung konzentrierter Aufmerksamkeit, episodischer und semantischer Gedächtnisleistungen, planhaften Handelns (stockings of Cambridge test; Abb.) sowie mentaler Flexibilität (intradimensional-extradimensional IDED test).



Stockings of Cambridge: Bei dem Test für Planungsvermögen haben die Teilnehmerinnen möglichst schnell herauszufinden, wie viele Einzelschritte mindestens nötig sind, um vom oberen Bild zum unteren zu gelangen.

### Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit zuerst bei exekutiven Funktionen

Bei den Aufgaben zu den exekutiven Funktionen schnitten Frauen in der späten postmenopausalen Phase deutlich schlechter ab als Frauen im frühen postmenopausalen Lebensabschnitt. Dieses Resultat hatte auch Bestand, wenn Kor-

rekturen für das Alter und den IQ vorgenommen wurden. Hingegen ergaben sich keine Unterschiede zwischen früh- und spätenopausalen Frauen bezüglich der Ergebnisse des Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests.

Frauen mit über 5 Jahre zurückliegen der Menopause fühlten sich müder als Frauen in der frühen Postmenopause.

Aber auch bei Einkalkulierung dieses Handicaps blieb der Unterschied bei den exekutiven Funktionen zwischen beiden Gruppen signifikant.

**FAZIT:** Bei Frauen, deren Menopause 5 Jahre oder länger zurücklag, hatten sich die exekutiven Funktionen bereits deutlich verschlechtert.

→ Planhaftes Handeln und mentale Flexibilität sind notwendige Fähigkeiten im alltäglichen Leben, die zur Sicherung der Unabhängigkeit möglichst lange aufrechterhalten werden sollten. Ihre Verschlechterung in den ersten postmenopausalen Jahren – unabhängig von Alter und IQ – lässt vermuten, dass dieser Effekt mit dem Abfall des Estradiolspiegels im Zusammenhang steht. *mai* ◀

Elsabagh S, Hartley DE, File SE. 2007. Cognitive function in late versus early postmenopausal stage. *Maturitas* 56:84-93.

## Spielt Hyperventilation eine Rolle in der Pathophysiologie des prämenstruellen Syndroms?

Seit mehr als 100 Jahren ist bekannt, dass Frauen in der Lutealphase des Menstruationszyklus zu Hyperventilation neigen. Bekannt ist auch, dass Symptome des chronischen Hyperventilationssyndroms denen bei einigen Frauen mit PMS ähnlich sind. Dennoch wurde bislang nicht untersucht, ob hormonell bedingte Veränderungen in der Atmungsregulation als eine mögliche Ursache für das prämenstruelle Syndrom (PMS) in Frage kommen. Dieser Frage wurde in einer Untersuchung mit PSM-Patientinnen nachgegangen (Ott HW, et al. 2006):

An der Studie beteiligten sich drei Frauen, deren berichtete Symptome alle Kriterien einer prämenstruellen dysphorischen Störung erfüllten. Ansonsten waren die Patientinnen gynaekologisch unauffällig.

Der expiratorische CO<sub>2</sub>-Partialdruck (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) wurde täglich durch eine Nasenkanüle bestimmt.

### Ausgeprägte Abnahme des expiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks während der Lutealphase bei Frauen mit PMS

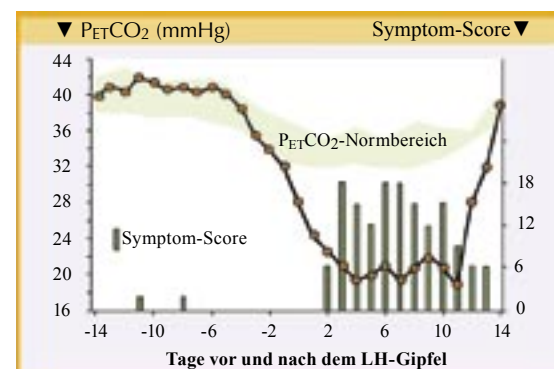
Mit 40 bis 42 mmHg lag der P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> bei den PMS-Patientinnen während der Follikelphase im Normbereich. In der

Lutealphase kam es zu einem Abfall um 12 bis 18 mmHg, und es entwickelten sich die Symptome des PMS. Normalerweise übersteigt der Abfall 4 bis 8 mmHg nicht.

Wurde die Ovarialfunktion mit dem GnRH-Agonisten Triptorelin unterdrückt, blieb der P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> bei 40 mmHg stabil, und die Frauen waren symptomfrei.

**FAZIT:** Symptome des PMS stehen offenbar im Zusammenhang mit einem verstärkten Abfall des expiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks während der Lutealphase.

→ Bei Frauen mit PMS scheint die Empfindlichkeit des Atemzentrums durch Pro-



Verlauf des expiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) bei einer PMS-Patientin (nach Ott HW, et al. 2006).

gesteron oder andere Sekretionsprodukte des Corpus luteum wesentlich erhöht zu sein. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bewirken einen Anstieg des P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> und können die Symptome eines PMS wirkungsvoll bessern. Auch durch verschiedene Atemtechniken kann die Atmung und damit unter Umständen die PMS-Symptomatik beeinflusst werden. *rm* ◀

Ott HW, Mattle V, Zimmermann US, et al. 2006. Symptoms of premenopausal syndrome may be caused by hyperventilation. *Fertil Steril* 86:p1001e17-19.



## Zusammenhang zwischen Knochenmineraldichte und arterieller Elastizität

Epidemiologische Befunde weisen auf eine Verbindung zwischen Osteoporose und dem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis hin. In einer aktuellen Arbeit wird berichtet, dass bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose eine erhöhte Rigidität der Arterien festgestellt wurde [1]. Der postmenopausal verstärkte eintretende Verlust an arterieller Elastizität lässt auf einen zumindest teilweise Estrogenmangel-verursachten Effekt schließen. Die Frage, inwieweit eine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zum Erhalt bzw. zur Besserung der arteriellen Elastizität bei postmenopausalen Frauen beiträgt, lässt sich nicht abschließend beantworten.

### Aus der Pulswellengeschwindigkeit lässt sich auf die Steifheit von Arterien und daraus auf das kardiovaskuläre Risiko schließen

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV = pulse wave velocity) in der Aorta ist umso höher, je weniger elastisch das Gefäß ist. Dieser Maßstab der zentralarteriellen Rigidität korreliert mit den Risiken für Apoplex und koronare Herzkrankheiten (KHK) sowie mit der kardiovaskulären Mortalität [2].

Einfacher als die Messung der PWV lässt sich die Arm-Fußknöchel-Pulswellengeschwindigkeit (baPWV = brachial-ankle pulse wave velocity) automatisiert durchführen. Ihre Ergebnisse lassen qualitativ ähnliche Rückschlüsse auf die Rigidität zentraler Arterien zu wie die der PWV [3].

### Verbindung zwischen Osteoporose und kardiovaskulären Krankheiten

Für postmenopausale Frauen mit Osteoporose ist das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, signifikant erhöht. Dieses Risiko ist umso größer, je schwerer ausgeprägt die Osteoporose ist [4].

Bei postmenopausalen Frauen (60 bis 85 Jahre) mit einer niedrigen Knochenmineraldichte im Oberschenkelhals fand sich auch eine fortgeschrittene Kalzifizierung der abdominalen Aorta [5]. Vermutlich haben eine Osteoporose im Hüftbereich und periphere Gefäßerkrankungen gemeinsame Pathomechanismen und gleiche Risikofaktoren.

Es gibt Hinweise darauf, dass Dyslipidämien den Knochenstoffwechsel lokal beeinträchtigen können [6]. Davon sind insbesondere Skeletteile betroffen, die durch so genannte Endarterien ver-

sorgt werden. Diese Versorgung ist gestört, wenn die Arterien aufgrund der Fettstoffwechselstörung atherosklerotische Veränderungen aufweisen.

### Wirkt sich der Ausgleich eines Estrogenmangels auf die Elastizität der Arterien aus?

Epidemiologische Daten legen nahe, dass Estrogenmangel ein Risikofaktor sowohl für Osteoporose als auch für KHK ist. In verschiedenen Studien wurde ein günstiger Einfluss einer HRT auf steife Arterien registriert [9-13]: Miura et al. [9] fanden bei 56 normotensiven, postmenopausalen Frauen sowohl unter einer Therapie mit Estradiol allein als auch mit Estradiol in Kombination mit einem Gestagen eine Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit.

Die Therapie mit transdermalem Estradiol kann anti-atherosklerotische Wirkungen haben, indem sich die arterielle Rigidität bessert. Hingegen war kein entsprechender Effekt mit konjugierten equinen Estrogenen feststellbar [10].

Auch hypertensive postmenopausale Frauen ohne nächtlichen Blutdruckabfall (non-dipping) können von den günstigen Wirkungen einer Estrogen-Substitutionstherapie auf die Elastizität der großen Arterien profitieren [11].

Keinen Einfluss einer HRT auf die Rigidität fanden folgende Studien:

Teede et al. [14] fanden im Rahmen einer zweijährigen Behandlung von 34 gesunden postmenopausalen Frauen mit täglich 50 µg transdermalem Estradiol gegenüber Placebo keine Veränderung der arteriellen Elastizität. Keine Besserung der vaskulären Rigidität weisen auch die Ergeb-

nisse der Estrogen/Progesterin Replacement Study (HERS) auf [15].

Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse einer Estrogen-Substitutionstherapie auf die Compliance der Gefäße lässt vermuten, dass positive Effekte nur bei einer Untergruppe postmenopausaler Frauen zu erwarten sind. *jfs* ◀

### Literatur:

- [1] Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. 2006. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas* 55:212-218.
- [2] Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. 2005. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 111:3384-3390.
- [3] Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, et al. 2005. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens* 19:401-406.
- [4] Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. 2005. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 20:1912-1920.
- [5] Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C. 2003. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Res* 73:15-20.
- [6] Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, et al. 2006. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int* Nov 16 [Epub ahead of print].
- [7] Zaydun G, Tomiyama H, Hashimoto H, et al. 2006. Menopause is an independent factor augmenting the age-related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase. *Atherosclerosis* 184:137-142.
- [8] Takahashi K, Miura S, Mori-Abe A, et al. 2005. Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging. *Gynecol Obstet Invest* 60:162-166.
- [9] Miura S, Tanaka F, Mori A, et al. 2003. Hormone replacement therapy improves arterial stiffness in normotensive postmenopausal women. *Maturitas* 45:293-298.
- [10] Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. 2006. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 189:436-442.
- [11] Tsioufis C, Tzioumis K, Dimitriadis K, et al. 2005. Nondipping status does not attenuate the conjugated estrogen-induced improvement in aortic stiffness in postmenopausal women with untreated hypertension. *Am J Hypertens* 18:607-611.
- [12] Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Olszanecka A, et al. 2002. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 16:509-516.
- [13] Arruda CG, Aldrighi JM, Bortolotto LA. 2006. Effects of estradiol alone and combined with norethisterone acetate on pulsewave velocity in hypertensive postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 22:557-563.
- [14] Teede HJ, Liang YL, Kotsopoulos D, et al. 2001. A placebo-controlled trial of long-term oral combined continuous hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function. *Clin Endocrinol* 55:673-682.
- [15] Ventura HO, Mehra MR. 2005. The interaction of vascular stiffness and cardiovascular events in women. Insight from the Heart and Estrogen/Progesterin Replacement Study. *Chest* 127:1477-1480.



## Brustkrebs-Screening zukünftig mit Atemluft?

Bei Frauen mit Brustkrebs ist der Anteil flüchtiger organischer Substanzen (VOC = volatile organic compound) in der ausgeatmeten Luft erhöht. Das ist tumorbedingt auf vermehrten oxidativen Stress sowie die Induktion polymorpher P-450-Oxidasen zurückzuführen. Somit stellen VOC potentielle Marker für Brustkrebs dar. Ihre diesbezügliche Eignung wurde in zwei Studien mit jeweils unterschiedlichen Analysemethoden derselben Daten untersucht (Phillips M, et al. 2003; 2006):

An den Tests beteiligten sich 101 Frauen mit einem anomalem Mammogramm (51 mit und 50 ohne Nachweis von Krebszellen in der Brustbiopsie) sowie weitere 42 altersgleiche Frauen ohne Brustkrebsverdacht. Die Atemproben wurden in einem Sammelapparat aufgefangen und mittels thermaler Desorption, Gaschromatographie oder Massenspektroskopie analysiert.

### Hoher negativ prädiktiver Wert des Atemtests

Bei einer schrittweisen Diskriminierungsanalyse von acht VOC unterschied der Atemtest zwischen Frauen mit Brustkrebs und gesunden Probandinnen mit einer Sensitivität von 88,2 % und einer Spezifität von 73,8 %. Der negativ prädiktive

Wert beim Screening mit Atemluft war dem beim Mammographie-Screening überlegen (99,93 % vs. 99,89 %). Andererseits übertraf der positiv prädiktive Wert eines Screening-Mammogramms den eines Screening-Atemtests (4,63 % vs. 1,29 %).

### Mit Fuzzy-Logik zu präziseren Vorhersagen

Unter Anwendung von Fuzzy-Logik wurden die Daten von 2003 erneut analysiert. Es wurde mittels Fuzzy-Logik-Software ein Modell konstruiert, dessen prädiktive Aussage auf fünf VOC basiert. Beim Vergleich von Frauen mit histologisch gesichertem Brustkrebs und gesunden Frauen erreichte der Atemtest mit Hilfe der Fuzzy-Logik eine Sensitivität von 93,8 % und eine Spezifität von 85,6 %.

Allerdings traf der Atemtest nur für 16 der 50 Frauen (32 %) mit anomalem Mammogramm aber ohne nachweisbaren Krebszellen in der Brustbiopsie die richtig negative Aussage. Möglicherweise verändern VOC die Atemluft aber bereits, wenn die Entwicklung eines Brustkrebses noch nicht so weit fortgeschritten ist, als dass er histologisch auffällig wäre.

**FAZIT:** Der Atemtest hat offenbar das Potential, zu einer sicheren, akuraten Screening-Methode für Brustkrebs entwickelt zu werden.

→ Die Ergebnisse der Pilotstudien müssen erst in größeren prospektiven Prüfungen bestätigt werden, bevor an einen breiten klinischen Einsatz zu denken wäre. Eine solchen Methode machte die Mammographie zwar nicht obsolet, sie könnte jedoch eine sinnvolle Ergänzung darstellen. *mai* ◀

Phillips M, Cataneo RN, Ditkoff BA, et al. 2003. Volatile markers of breast cancer in the breath. *Breast J* 9:184-191, Erratum in *Breast J* 9:345. Phillips M, Cataneo RN, Ditkoff BA, et al. 2006. Prediction of breast cancer using volatile biomarkers in the breath. *Breast Cancer Res Treat* 99:19-21.

## Erhöhtes Brustkrebsrisiko bei starker Gewichtszunahme nach der Menopause

In einer prospektiven Analyse der Nurses' Health Study wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen häufiger Gewichtszunahme bzw. Gewichtsabnahme und dem Risiko, an einem postmenopausalen Mammakarzinom zu erkranken. Dabei wurden die Gewichtsveränderungen nach dem 18. Lebensjahr und nach der Menopause hinsichtlich des relativen Brustkrebsrisikos analysiert (Eliassen AH, et al. 2006):

Zwischen 1976 und 2002 wurden bei insgesamt 7 143 Frauen (33 bis 55 Jahre) Gewichtsveränderungen seit dem 18. Lebensjahr dokumentiert. Ferner standen Daten über postmenopausale Gewichtsveränderung von 49 514 Frauen zur Verfügung.

### Gewichtsreduktion nach der Menopause verringert Mammakarzinomrisiko

Im Beobachtungszeitraum von 1976 bis 2002 wurde bei 4 393 Patientinnen ein Mammakarzinom diagnostiziert. Im

Vergleich zu den Frauen, die seit ihrer Jugend nicht wesentlich an Gewicht zugenommen hatten, erhöhte sich das Brustkrebsrisiko bei den Frauen, die seit ihrem 18. Lebensjahr um 25 kg und mehr zugenommen hatten, sehr deutlich (relatives Risiko: 1,45;  $p < 0,001$ ).

Noch deutlicher war der Unterschied hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos bei den Frauen, die während der Postmenopause Geschlechtshormone eingenommen hatten. Hier betrug bei den adipösen Frauen das relative Risiko 1,98 – im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen.

Eine Gewichtszunahme von nur 10 kg und mehr nach der Menopause erhöhte das relative Risiko (RR = 1,18) für ein Mammakarzinom im Vergleich zu den Frauen, die nach der letzten Menstruation ihr Gewicht gehalten hatten.

**FAZIT:** Eine deutliche Gewichtszunahme nach dem 18. Lebensjahr bzw. nach der Menopause war mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko verbunden. Hingegen beeinflusste eine Gewichtsreduktion nach der Menopause das Brustkrebsrisiko positiv.

→ Die Daten dieser Studie machen deutlich, wie wichtig es ist, in der Postmenopause das Gewicht zu halten oder zu reduzieren. Zugleich hat sich gezeigt, dass es möglich ist, das Brustkrebsrisiko auch noch im fortgeschrittenen Alter durch eine moderate Gewichtsreduktion zu senken.

*RR* ◀

Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. 2006. Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer. *JAMA* 296:193-201.

## Streut ein hautnah lokalisierter Brustkrebs eher in die axillären Lymphknoten?

Verschiedentlich wurde berichtet, dass tastbare Tumoren der Brust eher die Tendenz haben, in die regionären Lymphknoten zu metastasieren als nicht tastbare Tumoren. Da tastbare Knoten mutmaßlich eher oberflächlich lokalisiert sind, ist ferner anzunehmen, dass hautnah und tiefer gelegene Mammakarzinome unterschiedlich ausgeprägte Tendenzen haben, in die regionären Lymphknoten zu metastasieren. Diese Hypothese wurde anhand von Krankenakten mit Angaben zu eigens Ultraschall-vermessenen Tumoren überprüft (Cunningham JE, et al. 2006):

Der referierten Studie liegt die Auswertung der Krankenakten von 209 Brustkrebs-Patientinnen mit invasiven Tumoren der Stadien T1 oder T2 ( $\leq 5,0$  cm) zugrunde. Die Frauen hatten sich zwischen 1997 und 2002 in einer Mammographie-Klinik in Columbo (South Carolina) auch einer Ultraschalluntersuchung der Brust unterzogen.

### Metastasiert Brustkrebs erst unterhalb eines Schwellenwertes der Oberflächenentfernung?

Von 26 tiefer als 14 mm unter der Haut lokalisierten Mammakarzinomen hatte keiner in die axillären Lymphknoten metastasiert. Andererseits fanden sich Lymphknoten-negative Mammakarzinome von 1 bis 23 mm unter der Haut (Abb. 1).

### Hintergrund

### Wie erklärt sich der Zusammenhang zwischen Tastbarkeit von Brustkrebs und dem Nodalstatus?

Die Tastbarkeit eines Mammatumors gilt als unabhängiger Risikofaktor für Lymphknotenmetastasen. Dieser Zusammenhang blieb in multivariaten Analysen auch bei Berücksichtigung der Tumorgöße statistisch hoch signifikant. Bei nicht tastbaren Tumoren  $\leq 5$  mm treten keine positiven axillären Lymphknoten auf, während von tastbaren Knoten der gleichen Größe bereits etwa 20 % in die axillären Lymphknoten gestreut haben. Das ist insofern höchst relevant, als der axilläre Lymphknotenstatus als bedeutendster prognostischer Faktor gilt.

Die Anatomie des lymphatischen Systems in der Brust ist durch ein dichtes

Nur in unmittelbarer Nähe zur Haut (1 bis ca. 6 mm) ist das Risiko, Lymphknotenmetastasen vorzufinden, deutlich erhöht. Innerhalb eines Bereichs von ca. 6 mm bis zu 14 mm unter der Haut hat die Nähe zur Oberfläche keine prognostische Bedeutung (Abb. 2).

Karzinome mit  $\leq 14$  mm und solche mit  $> 14$  mm Entfernung zur Hautoberfläche wiesen keine signifikant unterschiedlichen Tumorcharakteristika auf.

**FAZIT:** Es ist eher unwahrscheinlich, dass Tumoren der Stadien T1 und T2, die tief in der Brust lokalisiert sind, bereits in die axillären Lymphknoten metastasiert haben.

→ Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der Erfahrung, dass sich Sentinel-Lymphknoten eher bei subareolarer oder

Gefäßnetz in der Dermis gekennzeichnet. Dieses stellt offenbar den klinisch relevanten metastatischen Ausbreitungsweg dar. Andererseits kommen für die Streuung von Mikrometastasen aus Brusttumoren auch nicht axilläre Verbreitungswege über die intramammilläre Lymphknotenkette sowie die interpektorale und supra-klavikuläre Drainage in Frage.

Die klinische Relevanz nicht axillärer Metastasierung ist gegenwärtig nicht geklärt, so dass sich therapeutische Konzepte im Wesentlichen am axillären Lymphknotenbefund orientieren. Dieser wird umso eher positiv ausfallen, je näher der Tumor zum dermalen Lymphsystem, d.h. ober-

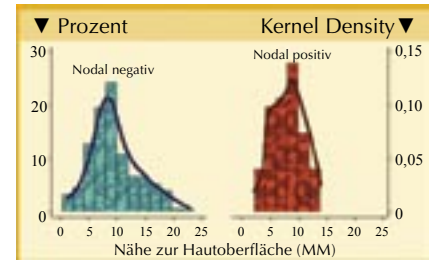


Abb. 1: Nähe der Tumoren zur Haut in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (nach Cunningham JE, et al. 2006).

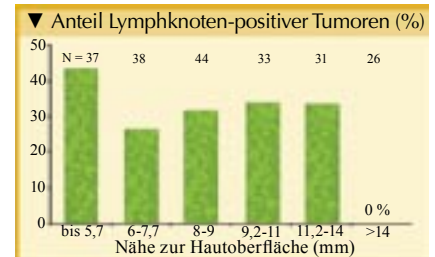


Abb. 2: Anteil von Mammakarzinom-Patientinnen (T1 oder T2) mit axillären Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Nähe des Tumors zur Hautoberfläche (nach Cunningham JE, et al. 2006).

dermal/subdermalen Injektion des Kontrastmittels identifizieren lassen als bei peritumoraler Injektion. jfs ◀

Cunningham JE, Jurj AL, Oman L, et al. 2006. Is risk of axillary lymph node metastasis associated with proximity of breast cancer to the skin? Breast Cancer Res Treat 100:319-328.

flächlich unmittelbar unter der Haut lokalisiert ist. Solche Tumoren sind auch diejenigen, die sich am besten ertasten lassen.

Insofern wirkt sich die Lokalisation respektive die Tastbarkeit eines Mammatumors auf die Technik der Sentinel-Lymphknotenbiopsie aus. Einige Autoren haben die Erfahrung gemacht, dass die intradermale Injektion radioaktiven Kolloids oder blauen Farbstoffs der peritumoralen Injektion überlegen ist. Sentinel-Lymphknoten sind besser identifizierbar, und falschnegative Ergebnisse sind weniger wahrscheinlich. jfs ◀

Chao C, Edwards MJ, Abell T, et al. 2003. Palpable breast carcinomas: a hypothesis for clinically relevant lymphatic drainage in sentinel lymph node biopsy. Breast J 9:26-32.

## GnRH-Analoga supprimieren die Invasivität von Brustkrebszellen

Die Mehrheit der Mammakarzinome und der etablierten Brustkrebs-Zelllinien exprimiert GnRH-Rezeptoren. Mit GnRH lässt sich die Proliferation solcher Rezeptor-positiven Krebszellen hemmen. Ob sich durch die Behandlung mit GnRH-Analoga auch das metastatische Potential von Brustkrebszellen verringert, wurde in einem Co-Kultur und Mikroinvasionsassay mit Brustkrebs und Knochenzellen untersucht (von Alten J, et al. 2006):

**K**nochen sind neben der Lunge und der Leber bevorzugtes Ziel von Brustkrebs-Metastasen. Daher sollten Wechselbeziehungen zwischen metastatischen Brustkrebs- und Knochenzellen mit In-vitro-Experimenten untersucht werden. Hierzu wurden verschiedene GnRH-Rezeptoren exprimierende Mammakarzinom-Zelllinien (MCF-7, HCC 70, MDA-MB-435, MDA-MB-453 und T47-D) mit osteoblastischen Zellen aus Primärkulturen oder – wenn solche nicht zur Verfügung standen – mit Osteoblast-ähnlichen Zellen (MG63) in einer modifizierten Boyden-Kammer co-kultiviert (Abb. 1).

Untersucht wurden die Einflüsse des GnRH-I-Agonisten Triptorelin, des GnRH-II-Agonisten [D-Lys<sup>6</sup>]GnRH-II und des GnRH-I-Antagonisten Cetrorelix auf die Invasivität von Brustkrebszellen sowie auf die Expression des Chemokins SDF-1 (stromal cell-derived factor-1) durch osteoblastische und MG63-Zellen.

### Anti-invasiver Effekt von GnRH-Analoga

Die Invasivität der MCF-7-Zellen war in Co-Kultur mit osteoblastischen oder MG63-Zellen deutlich erhöht. Durch Behandlung mit dem GnRH-I-Analagon Triptorelin wurde die vermehrte Invasivität dosisabhängig inhibiert (Abb. 2).

Eine signifikante Erniedrigung der Invasivität von MCF-7-Zellen in Co-Kultur ergab sich auch mit Cetrorelix, nicht jedoch mit [D-Lys<sup>6</sup>]GnRH-II. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Experimente mit den Zelllinien HCC 70, MDA-MB-453 und T47-D.

Völlig konträr verhielten sich hingegen MDA-MB-435-Zellen. Von dieser Zelllinie ist allerdings nicht sicher geklärt, ob sie

sich überhaupt auf ein Mammakarzinom zurückführen lässt.

### Supprimierte Chemotaxis bei Behandlung mit GnRH-Analoga

Osteoblastische Zellen sezernierten signifikant mehr Chemokin SDF-1, wenn sie mit MCF-7-Zellen co-kultiviert wurden. Dieser Effekt wurde durch Behandlung mit einem GnRH-Analagon deutlich gehemmt. Da bei allen Brustkrebs-Zelllinien die Expression des Rezeptors für SDF-1 nachgewiesen wurde, ist von einer supprimierten Chemotaxis auszugehen. Hierdurch erklärt sich zumindest teilweise die bei einer Behandlung mit GnRH-Analoga reduzierte Invasivität von Brustkrebszellen in Co-Kultur mit osteoblastischen Zellen.

**FAZIT:** Die Ergebnisse der präklinischen Studie liefern Hinweise auf eine Verrin-

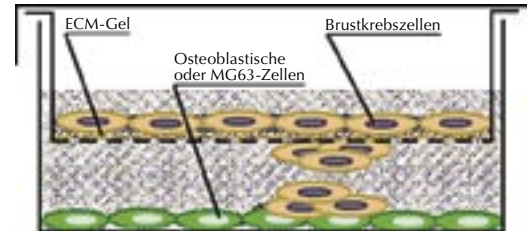


Abb. 1: Modifizierte Boyden-Kammer für die Co-Kultur von Brustkrebszellen und Knochenzellen: In der eingehängten, oberen, porösen (8 µm) Schale wurden Brustkrebszellen auf einer künstlichen Basalmembran aus ECM-Gel ausgeplattet. In der unteren Schale wurden osteoblastische oder MG63-Zellen kultiviert (nach von Alten J, et al. 2006).

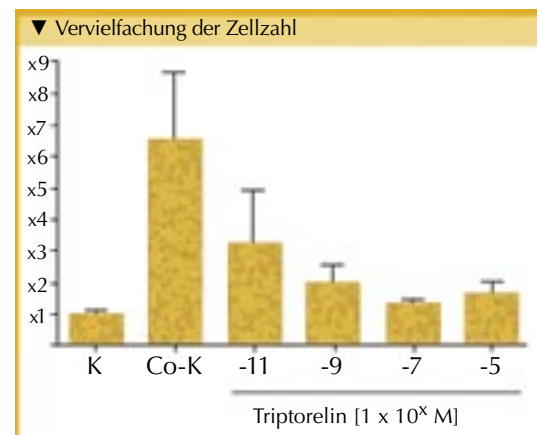


Abb. 2: Effekt des GnRH-I-Agonisten Triptorelin auf die Invasivität von MCF-7-Zellen. K = Kontrolle; Co-K = Kontrolle Co-Kultur (nach von Alten J, et al. 2006).

gerung des metastatischen Potentials von Brustkrebs durch Behandlung mit GnRH-Analoga. *jfs* ◀

### Hintergrund

**S**owohl das GnRH-I- als auch das GnRH-II-System spielen bei der Regulation der Zellproliferation eine wichtige Rolle. Etwa 50 % der Mammakarzinome und sogar ca. 80 % der Ovarialkarzinome exprimieren GnRH und dessen Rezeptor als Teil para- bzw. autokriner Regulationsmechanismen.

Günthert A. et al. (2005) zeigten, dass der antiproliferative Effekt des GnRH-I-Analogons Triptorelin und des GnRH-II-Analogons [D-Lys<sup>6</sup>]GnRH-II bei MCF-7- und T47D-Zellen nicht auf vermehrte Apoptose zurückzuführen ist. Die wachstumshemmende Wirkung von GnRH erklärt sich zumindest teilweise durch dessen Antagonismus zum wachstumsfördern-

den Effekt von Estradiol, epidermalem Wachstumsfaktor (EGF) und Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor (IGF).

Linien von MCF-7- und T47D-Zellen, die gegenüber 4OH-Tamoxifen resistent sind und HER2/p185 überexprimieren, verloren die 4OH-Tamoxifen-Resistenz völlig, wenn sie mit Triptorelin oder [D-Lys<sup>6</sup>]GnRH-II vorbehandelt wurden. *jfs* ◀

von Alten J, Fister S, Schulz H, et al. 2006. GnRH analogs reduce invasiveness of human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 100:13-21. Günthert A, Gründker C, Olota A, et al. 2005. Analogs of GnRH-I and GnRH-II inhibit epidermal growth factor-induced signal transduction and resensitize resistant human cancer cells to 4OH-tamoxifen. *Eur J Endocrinol* 153:613-625.



## Wirkt sich Adipositas auf das Überleben bei Ovarialkrebs aus?

Aus epidemiologischen Studiendaten geht hervor, dass die Mortalität bei adipösen Ovarialkrebs-Patientinnen höher ist als bei in gleicher Weise erkrankten normalgewichtigen Patientinnen. Anhand der Daten ist allerdings nicht ersichtlich, ob der Effekt auf eine erhöhte Krankheitsinzidenz, vermehrte Komorbidität oder eine aggressivere Tumorbiologie bei Adipositas zurückzuführen ist. Begründet auf Hypothese, dass Letzteres zutrifft, wurden daher mittels retrospektiver Analysen die auf Adipositas zurückzuführenden relativen Risiken bezüglich Mortalität und Tumorprogression untersucht (Pavelka JC, et al. 2006):

**A**dipositas ist ein anerkannter Risikofaktor für verschiedene Krebserkrankungen wie Endometrium-, Mamma- und Kolonkarzinome und ist zugleich mit einer verschlechterten Prognose verbunden. Ob ein solcher Zusammenhang auch für Ovarialkrebs besteht, ist nicht geklärt. Um die Wissenslücke zu schließen, wurden die Daten von 216 Ovarialkrebs-Patientinnen dahingehend analysiert, ob sich das krankheitsfreie und Gesamtüberleben zwischen adipösen und normalgewichtigen Frauen unterscheidet.

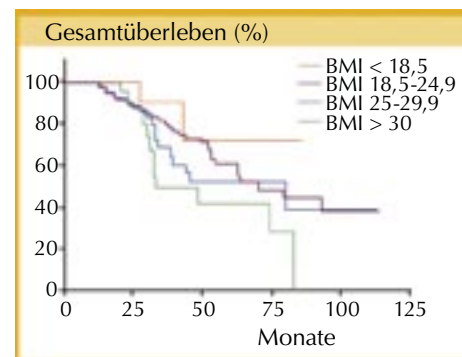
### Zusammenhang zwischen Adipositas und pathologischen Merkmalen

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen adipöser und

idealgewichtiger Ovarialkarzinom-Patientinnen wurden bezüglich des Tumorstadiums und der Tumorhistologie registriert: Bei den adipösen Frauen fand sich ein höherer Prozentsatz an Tumoren im Stadium I entsprechend der Klassifikation des International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Staging System. Ferner waren die Tumoren häufiger vom muzinösen Typ.

### Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkrebs ist Adipositas ein prognostisch ungünstiger Faktor

In einer zweiten Subgruppenanalyse wurde der Einfluss von Adipositas auf die Tumorprogression analysiert. Hierbei stand ein Body Mass Index (BMI)



Gesamtüberleben von untergewichtigen, normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Ovarialkrebs-Patientinnen mit Tumoren des Stadiums II und IV (nach Pavelka JC, et al. 2006).

> 25 kg/m<sup>2</sup> im Zusammenhang mit einem verkürzten krankheitsfreien sowie auch Gesamtüberleben (Abb).

**FAZIT:** Bei adipösen Patientinnen war die Wahrscheinlichkeit größer, ein auf die Ovarien begrenztes Karzinom vorzufinden. Andererseits war Adipositas bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkrebs mit einer früheren Progression der Krankheit und einem verkürzten Gesamtüberleben verbunden.

→ Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen auf eine möglicherweise durch die Adipositas veränderte Tumorbiologie.

jfs ◀

Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, et al. 2006. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 107:1520-1524.

### Korrespondenz

## Adipositas prognostischer Faktor bei Ovarialkrebs? Diskrepante Ergebnisse bei retrospektiver Analyse unterschiedlicher Datenbanken

**I**n einer Stellungnahme zu den Befunden von Pavelka et al. (siehe oben) wiesen Münstedt et al. [1] auf ihre konträren Ergebnisse hin. Sie hatten eine Reanalyse der Daten ihrer mehr als 1 000 Patientinnen mit Ovarialkrebs am Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Gießen-Marburg vorgenommen. In fast 700 Fällen lagen die vollständigen Angaben zu Body Mass Index, Tumorstadium, Tumorgrad, tumorbedingtem Tod und Langzeitüberleben vor. Die Auswertung ließ weder einen Einfluss von Adipositas auf das Tumorstadium, auf die Tumorprogression

(Ki-67-Antigen) noch auf die Expression der Estrogen- und Progesteronrezeptoren erkennen. Es resultierte im Gegenteil sogar ein – wenn auch statistisch nicht signifikanter – Trend hinsichtlich einer besseren Differenzierung und niedrigeren Proliferationsrate bei adipösen Patientinnen. Selbst Analysen, in denen Patientinnen mit und ohne Residualtumoren berücksichtigt wurden, zeigte die Kaplan-Meier-Statistik keinen Einfluss durch Adipositas.

Pavelka et al. [2] wiesen in ihrer Erwiderung darauf hin, dass das Fehlen immunhistologischer Merkmale (Sexualste-

roidhormon-Rezeptorstatus, Ki-67), die im Zusammenhang mit einer erhöhten Aggressivität von Tumoren steht, Unterschiede in der Tumorbiologie nicht notwendigerweise ausschließt. Ferner vertraten sie den Standpunkt, dass der in ihren Analysen vorgenommene Ausschluss von Fällen mit nicht epithelialer Histologie, mit mehreren malignen Erkrankungen und Fällen, bei denen eine neoadjuvante Therapie durchgeführt worden war, nicht als Bias zu werten ist, sondern im Gegenteil die Befunde bekräftigt.

Red. ◀

Correspondence:

[1] Letter: Münstedt K, von Georgi R, Franke FE. 2007. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 109:811-812.

[2] Author Reply: Pavelka JC, Karlan BY, Li AJ. 2007. *Cancer* 109:812.

## Symptomindex für Ovarialkrebs – Erfolg versprechender Weg zur früheren Diagnose?

Ein allgemeines Screening auf Ovarialkrebs – selbst in Hochrisikogruppen – hat die damit verbundenen Erwartungen einer verbesserten Morbidität und Mortalität bislang nicht erfüllen können. Dennoch werden jüngst Hoffnungen geweckt, Ovarialkrebs öfter bereits in einem noch heilbaren Stadium entdecken zu können. Denn entgegen der Annahme, dass Ovarialkrebs erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch wird, wurde in der Arbeitsgruppe um Barbara Goff (Seattle, WA) in den letzten Jahren ermittelt, dass bestimmte, unspezifische Symptome häufig bereits im Frühstadium der Erkrankung in vermehrtem Maße auftreten. In einer weiterführenden Studie wurden daher bei Frauen mit einem erhöhten Risiko, an Ovarialkrebs zu erkranken, Symptome ermittelt und diese mit den Symptomen verglichen, die bei Ovarialkarzinom-Patientinnen vor der Operation eruiert wurden. Ziel war die Entwicklung und Überprüfung eines Symptomindex für Ovarialkrebs (Goff BA, et al. 2007):

Die Fünfjahresüberlebensrate bei Ovarialkrebs, der erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird, beträgt allenfalls 20 bis 30 %. Hingegen bestehen Heilungschancen in 70 bis 90 % der Fälle, die in einem Stadium entdeckt werden, in dem der Krebs noch auf das Ovar beschränkt ist. Insofern gehört Ovarialkrebs zu den Krankheiten, bei denen entsprechend den Kriterien der WHO von einem Screening am meisten zu profitieren wäre.

### Rationale für einen Symptomindex für Ovarialkrebs

In einer vorausgegangenen Erhebung bei 1 725 Frauen gaben 95 % der befragten Ovarialkrebs-Patientinnen an, vor der Diagnosestellung Beschwerden wahrgenommen zu haben. Diese kamen überwiegend aus dem abdominalen oder gastrointestinalen Bereich, während gynäkologische Symptome eher selten waren. Auch wenn es sich hierbei um unspezifische Symptome handelte, die nicht in erster Linie an eine gynäkologische Erkrankung denken lassen, schienen sie im Zusammenhang mit der Häufigkeit und Dauer ihres Auftretens für Ovarialkrebs charakteristisch zu sein.

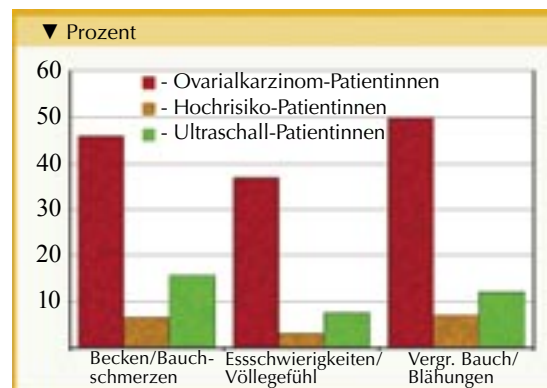
In der aktuellen Studie wurde mit einem Teil des Kollektivs aus Ovarialkrebs-Patientinnen und krebsfreien Kontrollen ein Symptomindex für Ovarialkrebs entwickelt, dessen Anwendbarkeit anschließend mit einem anderen Teil des Studienkollektivs kontrolliert wurde.

Das Studienkollektiv setzte sich aus 149 Patientinnen mit Ovarialkrebs, 225 Hochrisiko-Patientinnen, die an einer Ovarian Early Detection Study teilnahmen, sowie 233 Frauen, die für eine Ultraschalluntersuchung des Beckens/Abdomens vorgesehen waren, zusammen. Die Teilnehmerinnen füllten wiederum einen Erhebungsbogen zu Häufigkeit, Schwere und Dauer der Symptomen aus.

### Entwicklung eines Symptomindex bei Ovarialkrebs

Von den Symptomen, die signifikant mit Ovarialkrebs im Zusammenhang standen, ließen sich Becken- und Bauchschmerzen, häufiges Wasserlassen und Harndrang, vergrößerter Bauch und Blähungen sowie Essschwierigkeiten und Völlegefühl anhand von Korrelationsanalysen zu vier Variablen zusammenfassen. Ferner wurden die Chancen-Verhältnisse (Odds Ratios), mit Krebs im Zusammenhang zu stehen, für unterschiedliche Dauer, Häufigkeit und Schwere der Symptome ermittelt. Hierbei zeigte es sich, dass der Schwere der Symptome keine prädiktive Bedeutung zukommt. Auch wenn Symptome häufiger als 20-mal pro Monat oder seit weniger als vier Monaten auftraten, trug das nicht zur Erhöhung des jeweiligen Odds Ratio bei.

Anhand logistischer Regressionsanalysen wurde mit den Daten das Modell mit der höchsten Sensitivität ermittelt. Als unabhängige Risikofaktoren für Krebs erwiesen sich Becken/Bauchschmerzen ( $p = 0,001$ ), ver-



Häufigkeit berichteter Symptome in der Bestätigungsgruppe, die jeweils mehr als zwölfmal pro Monat seit weniger als einem Jahr aufgetreten sind (nach Goff BA, et al. 2007).

größerer Bauch/Blähungen ( $p = 0,001$ ) und Essschwierigkeiten/Völlegefühl ( $p = 0,01$ ). Mit allen sechs Symptomen wurde höchste Sensitivität erreicht, wenn sie öfter als zwölfmal pro Monat und seit weniger als einem Jahr auftraten.

### Überprüfung des Symptomindex für Ovarialkrebs

In der Überprüfungsgruppe erreichte der Symptomindex eine Sensitivität von 56,7 % bei frühem und von 79,5 % bei fortgeschrittenem Ovarialkrebs. Die Spezifität des Index, definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass ein negativer Test korrekt anzeigt, dass die Patientin keinen Ovarialkrebs hat, betrug bei den über 50-jährigen Frauen 90 % und bei den unter 50-jährigen 86,7 %.

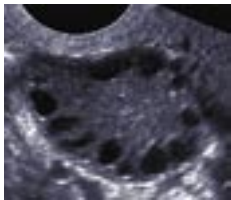
**FAZIT:** Frauen mit Ovarialkrebs können anhand der Häufigkeit, der Schwere und der Dauer des Auftretens spezifischer Symptome identifiziert werden.

→ Die Entwicklung eines Symptomindex für Ovarialkrebs, der sich für ein Screening in der klinischen Praxis effektiv einsetzen ließe, wäre sicher von unschätzbarem Wert. Bei der mit dem gegenwärtigen Modell erreichten Sensitivität ließe sich vermutlich eine doch recht zahlreiche Hochrisikogruppe identifizieren. *jfs* ◀

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. 2007. Development of an ovarian cancer symptom index. Possibilities for earlier detection. Cancer 109:221-227.

# PCO-Syndrom

## Was spricht für einen genetischen und hereditären Hintergrund der Endokrinopathie?



Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) – vielfach mit dem funktionellen Hyperandrogenismus gleichgesetzt – hat nach gängiger Lehrmeinung einen genetischen und hereditären Hintergrund. Andererseits gilt die Ätiologie dieser häufigsten Endokrinopathie bei Frauen im reproduktiven Lebensabschnitt als weitgehend ungeklärt. Für eine genetische Komponente des PCO-Syndroms sprechen insbesondere die Befunde zahlreicher Familienstudien. Weniger aufschlussreich – da oft widersprüchlich bzw. nicht reproduzierbar – sind hingegen die Ergebnisse klassischer molekulargenetischer Untersuchungen wie Kopplungsanalysen und Fallkontrollstudien. Zwar wurden zahlreiche Kandidatengene mit der Entwicklung eines PCO-Syndroms in Verbindung gebracht, doch bislang konnte keines dieser Kandidatengene mit Sicherheit als ätiologischer Faktor weder ausgeschlossen, noch bestätigt werden. In jüngster Zeit wird versucht, mit Hilfe modernster Techniken (Genomics, Proteomics) neue Erkenntnisse über den genetischen Hintergrund des PCO-Syndroms bzw. des funktionellen Hyperandrogenismus zu gewinnen [1, 2].

### *Nach welchen Kriterien lässt sich ein PCO-Syndrom diagnostizieren?*

Die typische polyzystische (richtiger polyfollikuläre) Morphologie der Ovarien findet sich bei ca. 20 % aller Frauen. Überwiegend sind die betroffenen Frauen aber nicht hirsut und haben regelmäßige Menses sowie normale Serum-Testosteron- und Serum-Gonadotropinspiegel.

An der Ausbildung eines PCO-Syndroms sind ein klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus sowie Oligo- bzw. Anovulation beteiligt. Demzufolge läge ein PCO-Syndrom vor, wenn Hyperandrogenämie und Oligo-/Anovulation bei einer Frau mit polyzystischen Ovarien auftreten [2]. Bislang wurde in wissenschaftlichen Arbeiten zum PCO-Syndrom jedoch überwiegend die Kriterien der National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD) zugrunde gelegt, wonach zwar eine ovulatorische Dysfunktion und der klinische Befund eines Hyperandrogenismus oder einer Hyperandrogenämie obligatorisch sind, nicht aber der Nachweis polyzystischer Ovarien.

Die allgemein beobachtete Zunahme des PCO-Syndroms dürfte

weniger auf vermehrt vorkommende polyzystische Ovarien zurückzuführen sein, als vielmehr auf den stetig wachsenden Anteil adipöser Frauen. Denn liegen bei adipösen Frauen polyzystische Ovarien vor, kommt es mit höherer Wahrscheinlichkeit zu menstruellen Unregelmäßigkeiten und Hirsutismus. Das trifft insbesondere bereits auf Adolescentinnen zu [2].

### *Familiäre Häufung des PCO-Syndroms*

Das familiär gehäufte Auftreten des PCO-Syndroms kann als starkes Indiz für den genetischen Ursprung der Krankheit gewertet werden. Andererseits könnten aber auch bestimmte, nicht genetisch bedingte Einflüsse aus der Umwelt bzw. durch den Lebensstil die Entwicklung eines PCO-Syndroms begünstigen – in einigen Familien eher als in anderen.

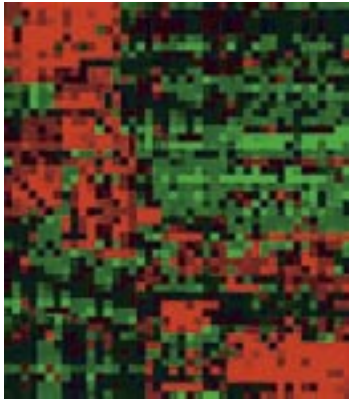
Zahlreiche Befunde aus Familien- bzw. Zwillingsstudien zur Vererblichkeit des PCO-Syndroms lassen aber kaum Zweifel aufkommen, dass dem sehr heterogenen Krankheitsbild neben einer umweltbedingten auch eine hereditäre Komponente zugrunde liegt.

### *Vermehrt Insulinresistenz in PCOS-Familien*

In Familien, in denen das PCO-Syndrom vorkommt, tritt gehäuft Insulinresistenz auf. Legro et al. [3] untersuchten Schwestern von Frauen mit einem PCO-Syndrom auf Merkmale von Insulinresistenz: Sowohl Schwestern, bei denen ebenfalls ein PCO-Syndrom nachweisbar war, als auch Schwestern, die zwar hyperandrogenämisch waren, aber regelmäßig menstruierten, hatten einen erhöhten Insulinspiegel und ein erniedrigtes Glukose/Insulinverhältnis. Hieraus wurde geschlossen, dass für Insulinresistenz eine genetische Disposition besteht. Ferner ergaben die Analysen, dass Merkmale von Insulinresistenz eher im Zusammenhang mit Hyperandrogenämie als mit menstruellen Unregelmäßigkeiten stehen, und daher für Insulinresistenz und Hyperandrogenämie gleiche Pathomechanismen wirksam sind.

Raskauskiene et al. [4] untersuchten ebenfalls Schwestern von PCOS-Patientinnen [Diagnose: Hyperandrogenämie, Anovulation] auf das Vorliegen einer verringerten Insulinsensitivität. In diesem Fall wurden nur Schwestern berücksichtigt,





DNA-Microarray: Intensiveres Grün bedeutet, dass das entsprechende Gen im Gewebe vermindert exprimiert wird, während Rot auf eine verstärkte Expression hinweist. Jede Reihe repräsentiert ein getestetes Gen und jede Säule die Probe einer Person.

bei denen im vaginalen Ultraschall polyzystische Ovarien nachweisbar waren. Dieses Merkmal allein prädisponierte die Schwestern der PCOS-Patientinnen allerdings nicht für eine verringerte Insulinsensitivität.

### *Erhöhte Krankheitsrisiken bei Familienangehörigen von Patientinnen mit einem PCO-Syndrom?*

Frauen mit einem PCO-Syndrom haben langfristig erhöhte Risiken für einen Typ-2-Diabetes, einen Hypertonus, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Krankheiten, einen Gestationsdiabetes, einen Schwangerschaftshochdruck sowie möglicherweise auch für gynäkologische Karzinome und Mammakarzinome.

Verwandte ersten Grades von Patientinnen mit einem PCO-Syndrom haben wie diese ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten – auch wenn bei ihnen kein PCO-Syndrom ausgeprägt ist, bzw. wenn es sich um Männer handelt [5]: Bei den Eltern von PCOS-Patientinnen (Mütter 40 %, Väter 52 %) war die Prävalenz von Glukoseintoleranz signifikant höher als bei den Eltern von Kontrollprobandinnen (zusammen 15 %).

### *Gibt es ein Äquivalent des PCO-Syndroms beim Mann?*

Angesichts einer genetischen Komponente des PCO-Syndroms stellt sich die Frage, ob das Syndrom in Form einer unterschiedlich ausgeprägten Symptomatik nicht auch bei Männern vorkommt [6]. Ein klar definierter männlicher Phänotyp, der dem des PCO-Syndroms äquivalent ist, könnte dazu beitragen, Gene zu identifizieren, die an der Entstehung des PCO-Syndroms beteiligt sind.

In einer Untersuchung mit 30 Männern, bei denen ein erheblicher Haarausfall bereits vor dem 30. Lebensjahr eingesetzt hatte, wiesen die Probanden mehrheitlich hormonelle Veränderungen entsprechend denen von PCOS-Patientinnen auf. Verbunden damit war eine entsprechend hohe Insulinresistenz, so dass frühzeitiger Haarausfall als Risikofaktor für die Entwicklung einer beeinträchtigten Glukosetoleranz oder einen Diabetes mellitus propagiert wird [7].

### *Besteht ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen Kandidatengenen und dem PCO-Syndrom?*

Zahlreiche Kandidatengene wurden mit dem Auftreten des PCO-Syndroms in Verbindung gebracht [8]. Hierzu zählen insbesondere Gene, die bei der Androgensynthese und -wirkung sowie bei der Insulinsekretion und -wirkung eine Rolle spielen.

Der erste Schritt in der Steroidhormon-Biosynthese ist die Spaltung von Cholesterin, die durch das Enzym Zytochrom-P450ssc (ssc = side chain cleavage) katalysiert wird. Sein Gen (CYP11A) wurde zunächst hoch favorisiert, mit dem PCO-Syndrom in Verbindung zu stehen. Doch als die Daten eines größeren Kollektivs zur Verfügung standen, musste die ursprüngliche Annahme deutlich relativiert werden [2, 9].

Auch Varianten des Gens HSD11B1, das für das Enzym 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (11 $\beta$ -HSDI) kodiert, gehören zu den „heißen“

Kandidatengenen. Sie begünstigen eine erhöhte Kortisol-Clearance im Fettgewebe, so dass es zu einem kompensatorischen adrenalen Hyperandrogenismus in schlanken PCOS-Patientinnen kommt [10].

### *Anomale Gen-Expression im omentalen Fettgewebe von PCOS-Patientinnen*

Patientinnen mit einem PCO-Syndrom sind zu einem Großteil adipös. Zumeist weisen solche Frauen eine exzessive Anhäufung viszeralen Fettgewebes auf, das bei der Entwicklung eines Hyperandrogenismus offenbar eine nicht unerhebliche Rolle spielt. Es wird sogar die Möglichkeit diskutiert, dass durch eine anfängliche Hyperandrogenämie bei Frauen mit einem PCO-Syndrom ein Circulus vitiosus in Gang gesetzt wird: Der Androgenüberschuss begünstigt die Speicherung abdominalen Fettes, das dann zur Ausbildung von Insulinresistenz führt, und die resultierende Hyperinsulinämie wiederum die Androgenproduktion anregt. Diesbezüglich wurde mittels Microarray-Technologie das Gen-Expressionsmuster im omentalen Fettgewebe von extrem adipösen PCOS-Patientinnen mit dem gleich „gewichtiger“ Frauen ohne PCO-Syndrom verglichen [11]:

Insgesamt 63 Gene, die in zahlreiche Stoffwechselwege involviert sind, wurden beim PCO-Syndrom im viszeralen Fettgewebe als dysreguliert identifiziert. Hieraus schließen die Autoren, dass viszerale Adipositas in die Pathogenese des PCO-Syndroms auf vielfältigere Weise eingebunden ist als bislang angenommen wurde. Die Analysen wiesen eine anomale Expression bei Genen nach, die im Rahmen des Insulin-Signalweges, des Wnt-Signalweges (unter anderem Follikulogenese und Ovulation), von oxidativem Stress, von Entzündungsreaktionen, von Immunfunktionen und des Lipid-Metabolismus eine Rolle spielen.

*jfs* ◀

Literatur: unter [www.topgyn.info/PCOS-Literatur.htm](http://www.topgyn.info/PCOS-Literatur.htm)

# Risiko venöser Thromboembolien unter HRT

Alfred O. Mueck, Tübingen



Prof. Dr. med.  
Dr. rer. nat.  
Alfred O. Mueck  
(Tübingen)

**I**n den neuen Empfehlungen für die Anwendung einer HRT (topgyn info 2006; 1:18-21) wird explizit darauf hingewiesen, dass es relevante Unterschiede zwischen den HRT-Präparaten gibt, die individuell berücksichtigt werden sollen. Ein Beispiel dafür sind Thromboembolien, welche das wichtigste kardiovaskuläre Risiko unter HRT darstellen. Nach aktuellen Auswertungen der WHI-Studie ist dieses Risiko besonders im höheren Alter, bei prothrombotischen Mutationen sowie bei Adipositas erhöht. Nach kürzlichen analogen Auswertungen der ESTHER-Studie kann eine hormonbedingte Risikoerhöhung jedoch durch Anwendung einer transdermalen HRT vermieden werden.

Im Folgenden wird ein Überblick über die Studienlage zum Risiko venöser Thromboembolien (VTE, tiefe Venenthrombosen plus Lungenembolien) gegeben, wonach deutlich wird, dass der Reduktion, möglicherweise sogar Vermeidung dieses Risikos eine große praktische Bedeutung zugemessen werden muss. In unselektionierten Kollektiven ist das Risiko zwar gering, weshalb ein hormonbedingtes Risiko bis 1996 umstritten war. Bei Frauen mit Prädisposition sind jedoch vielfache Risikoerhöhungen möglich. Dies konnte allerdings erst in den jüngsten Studien mit entsprechend subtilen Auswertungen sicher gezeigt werden.

## Frühe Studien

Obwohl bereits 1974 aus den Arbeiten der Boston Collaborative Group [1] über ein erhöhtes Risiko von VTE berichtet wurde, galt bis Mitte der 90er Jahre übereinstimmend die Meinung, dass thromboembolische Komplikationen bei postmeno-

pausalen Frauen unter HRT praktisch ausschließlich auf angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen beruhen. Bis dahin wurde in keiner der Fall/Kontroll-Studien oder Kohortenstudien eine relevante Veränderung des Risikos festgestellt, wobei allerdings nur sehr kleine Fallzahlen ausgewertet wurden. Die relativen Risiken lagen zumeist zwischen 0,7 und 1,3, und die Veränderungen waren in keiner der Studien signifikant.

Diese Ergebnisse standen in Übereinstimmung mit den laboranalytischen Untersuchungen, wonach die für die HRT benutzten Estrogene (Estradiol, konjugierte equine Estrogene, CEE) in der üblichen Dosierung nur relativ geringe Veränderungen im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System be-

wirkten. Dies gilt allerdings nur im Vergleich zu dem stark ausgeprägten Einfluss des Ethinylestradiols auf die Hämostase, der – bereits früh erkannt – offensichtlich auch mit einer signifikanten Erhöhung des relativen Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen verbunden war.

Allerdings war auch schon seit den 70er Jahren bekannt, dass bereits unter kurzfristigen Behandlungen auch mit einer HRT Effekte auf Gerinnung und Fibrinolyse erfolgen können. Diesen Wirkungen wurde jedoch wenig Bedeutung zugemessen, da zumeist beide Systeme aktiviert werden, obwohl prothrombotische Aktivierungen zumindest mit den bis dahin fast ausschließlich geprüften oralen Präparaten überwiegen. Des Weiteren

**Tab. 1: Relatives und absolutes Risiko venöser Thromboembolien (Metaanalyse der U.S. Preventive Services Task Force 2002\*)**

Studie (Erstautor, Jahr)	RR/OR	95 % KI	VTE-Rate n/10 000/Jahr	NNH**)
<b>Randomisierte Studien (RCTs)</b>				
PEPI, 1995***)	5.10	0.30-86.66	47.6	210
HERS, 1998	2.89	1.50-5.58	12.2	256
ERA, 2000***)	3.70	0.45-30.44	114.4	123
<b>Fall/Kontroll-Studien</b>				
Boston Collaborative, 1974 ***)	2.3	0.6-8.4	kA	kA
Devor, 1992	0.8	0.3-2.1	kA	kA
Daly, 1996 (Oxford-Studie)	3.5	1.8-7.0	2.7	5 882
Jick, 1996 (Boston-Studie)	3.6	1.6-7.8	3.2	4 347
Perez-Gutthann, 1997	2.1	1.4-3.2	2.7	7 142
Varaz-Lorenzo, 1998	2.3	1.0-5.3	2.9	3 448
Hoibraaten, 1999	1.2	0.8-2.0	kA	kA
<b>Kohortenstudie</b>				
Grodstein, 1996 (Nurses Health)	2.1	1.2-3.8	2.0	25 000

RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; kA = keine Angaben

PEPI = Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventional trial

HERS = Heart and Estrogen/progestin Replacement Study

ERA = Estrogen Replacement and Atherosclerosis trial

\*) Angaben bezogen auf derzeitige Hormonbehandlungen (current users)

\*\*\*) NNH Number Needed to treat for Harm

Anzahl Frauen, die bei Behandlung innerhalb eines Jahres ein zusätzliches Ereignis (hier Thromboembolie) erleiden

\*\*\*\*) RR/OR nicht berichtet, kalkuliert aus den angegebenen Daten

Miller J, et al. 2002. Ann Intern 136:680-690

waren die Möglichkeiten und Bewertung gerinnungsphysiologischer Parameter bis Anfang der 90er Jahre labortechnisch begrenzt, vor allem bezüglich der Feststellung aktiver Gerinnungsprozesse.

### Studien 1992 – 2002

Diese Ansicht, dass die HRT das Thromboserisiko nicht beeinflusse, wurde 1996 durch drei gleichzeitig im Lancet erfolgte Publikationen von zwei Fall/Kontroll-Studien (Oxford- und Boston-Studie) [2, 3] und einer Kohortenstudie (Nurses Health Studie) [4] korrigiert, die übereinstimmend ein ca. 2- bis 4-fach signifikant erhöhtes Risiko beschrieben. Das relative Risiko (genauer Odds Ratio) für „current users“ war in der Oxford- und Boston-Studie mit 3,5 bzw. 3,6 nahezu identisch, mit auffallend auch fast gleichem Konfidenzintervall (95 % KI: 1,8-7,3 bzw. 1,6-7,8). In der Nurses Health Studie, in der ausschließlich Lungenembolien ausgewertet wurden, war es mit 2,1 etwas niedriger, aber auch signifikant erhöht (95 % KI: 1,2-3,8).

In allen drei Studien wurden überwiegend CEE verwendet, für Frauen mit Uterus kombiniert mit MPA. In der Oxford- und Boston-Studie war ein deutlicher Trend mit Zunahme des Risikos von der CEE-Dosis zu erkennen. Dabei manifestierten sich die Thrombosen vor allem in den ersten Anwendungsmonaten. So lag für Behandlungen unter einem Jahr das relative Risiko in beiden Studien bei 6,7. Bei Behandlungen über fünf Jahre war das Risiko allerdings immer noch 2- bis 4-fach erhöht. Hinsichtlich der Art der Estrogene (CEE, Estradiol), der Frage eines Gestageneffektes und des Einflusses der Applikationsform wurden zwar gewisse Auswertungen vorgenommen, aber die Fallzahlen waren viel zu gering, um Rückfolgerungen zuzulassen.

In den Folgejahren wurde dieses Thromboserisiko dann sowohl in weiteren kleineren Fall/Kontroll-Studien als erstmals auch in drei größeren

randomisierten Plazebo-kontrollierten Interventionsstudien (RCTs) bestätigt (PEPI, HERS, ERA, vgl. Tab. 1), letztere allerdings alle mit anderen primären Studienendpunkten. Auf der Basis der Studienlage bis Dezember 2000 wurde dann durch die U.S. Preventive Services Task Force die erste systematische Metaanalyse durchgeführt, die somit die erste solide Basis für Risikoabschätzungen darstellte [5].

Die **Tabelle 1** listet die elf Studien, welche in dieser Metaanalyse erfasst sind. Danach ergab sich in neun Studien eine Risikoerhöhung für VTE, die für fünf Studien auf 5%-Niveau signifikant war. Die relativen Risiken lagen dabei zwischen 2,1 und 5,1. Interessant ist die erstmalige Berechnung eines absoluten Risikos einmal als Inzidenz pro 10 000 Frauen pro Jahr sowie als Angaben der NNT (Number needed to treat for Harm), d.h. Berechnung der Anzahl von Frauen, die innerhalb eines Jahres durch eine HRT eine zusätzliche Thromboembolie erlitten.

Sowohl aus den relativen, vor allem aber aus den absoluten Risiken ist zu ersehen, dass das Risiko in den Studien HERS und ERA deutlich höher lag als in den unselektionierten Kollektiven. Bekanntlich wurden in HERS und ERA ausschließlich Frauen mit vorbestehenden koronaren Herzkrankungen behandelt, die gleichzeitig auch stark mit Risikofaktoren für VTE belastet waren. In einer für beide Studien summiert durchgeführten „nested“ Fall/Kontroll-Studie wurde nachgewiesen, dass ein erhöhtes VTE-Risiko vor allem bei Faktor-V-Leiden-Mutation bestand [6], mit einem OR von 5,7 (95 % KI: 0,6-53,9) gegenüber dem Thromboserisiko für Frauen ohne diese Mutation von OR 3,7 (95 % KI: 1,4-9,4), jeweils unter der HRT, die in beiden Studien aus CEE 0,625 mg kombiniert mit MPA 2,5 mg/die bestand.

Im Rahmen der Metaanalyse [5] wurden für die in **Tab. 1** gelisteten drei RCTs und acht Fall/Kontroll-Studien jeweils auch summierte Risiken geschätzt, die mit 3,75 (95 % KI:

1,23-10,26) bzw. 2,05 (95 % KI: 1,40-2,95) signifikante Risikoerhöhungen ergaben. Unter Einbeziehung auch der Nurses Health Studie [4], die bis zu dieser Zeit einzig relevante größere Kohortenstudie mit Durchführung entsprechender Auswertungen, ergab sich in der Metaanalyse das „overall“-relative Risiko für VTE unter der HRT zu **RR 2,14 (95 % KI: 1,64-2,81)**. Auch diese Analyse gibt keine Hinweise auf mögliche zusätzliche Gestageneffekte oder auf Abhängigkeit des Risikos von der Applikationsform der HRT.

### WHI-Studie 2002 – 2006

Bekanntlich bestand die WHI aus zwei Teilstudien. Im kombinierten Arm (WHIc) wurden CEE 0,625 mg/die plus MPA 2,5 mg/die für 8 506 Frauen verabreicht, im Monoarm (WHIm) CEE 0,625 mg/die allein für 5 310 hysterektomierte Frauen, und mit 8 102 bzw. 5 429 Frauen unter Plazebo verglichen [7, 8]. Die WHIc wurde nach im Mittel nach fünf, die WHIm nach sieben Jahren abgebrochen. Bezüglich des Risikos für VTE liegen nun aktuell die Endauswertungen für beide Arme vor [9, 10].

Mit CEE plus MPA war das VTE-Risiko im Vergleich zu Plazebo insgesamt zweifach erhöht (HR: 2,06; 1,57-2,70), bei alleiniger Anwendung von CEE verfehlte der 1,3-fache Anstieg knapp die Signifikanz (HR: 1,32; 0,99-1,75). Der Anstieg des VTE-Risikos war im ersten (WHIc) bzw. in den ersten beiden Jahren (WHIm) am höchsten. Die absoluten Risiken lagen für VTE in den Plazebogruppen bei 2,2 bzw. 1,7 und unter CEE bzw. CEE/MPA bei 3,0 bzw. 3,5 Fälle bezogen auf 1 000 Frauenjahre.

In der Bewertung dieser Auswertungen für die Gesamtkollektive müssen allerdings die Grenzen und Einschränkungen der WHI beachtet werden, wie vor allem das mit ca. 65 Jahren relativ hohe Durchschnittsalter sowie eine hohe Häufigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren. So hatten in der WHIm bzw. WHIc 36 % bzw.



48 % der Patientinnen eine Hypertonie, 34 % bzw. 45 % einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> und 50 % waren vor bzw. während der Studie starke Raucherinnen, 10 bis 20 % hatten bereits Venenthrombosen, Lungenembolien, Angina pectoris, Herzinfarkte, Hirninsulte, Bypass-Operationen oder Angioplastie oder litten an Diabetes mellitus [7, 8]. Bezogen auf das Risiko für venöse Thrombosen kommt von diesen Risikofaktoren dem Alter und der Adipositas das größte Gewicht zu (abgesehen von einer VTE-Anamnese, deren Effekt auf die Risiken nicht getrennt ausgewertet wurde). Daher erscheinen die diesbezüglichen jüngsten stratifizierten Auswertungen aus der WHI besonders interessant, die in **Tabelle 2** zusammengestellt sind [9, 10].

Aus den berechneten Risiken in den Placebogruppen wird ersichtlich, dass

das Risiko für VTE mit dem Alter und mit dem BMI zunimmt. Es wird jedoch unter HRT weiter stark erhöht – im Vergleich zur Altersgruppe unter 60 Jahren liegt es für Frauen über 70 Jahre 4-fach (WHIm) bis 7-fach (WHIc) höher. Die etwa analoge Risikoerhöhung findet sich im Vergleich von adipösen zu normalgewichtigen Frauen.

Im Vergleich der beiden Studienarme ergibt sich die stärkste Risikoerhöhung unter kombinierter Anwendung, besonders ausgeprägt für adipöse Frauen in der Altersgruppe über 70 Jahre. So resultierte mit der Kombination von CEE plus MPA für normalgewichtige Frauen (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>), die bei Studienbeginn 50 bis 59 Jahre alt waren, eine jährliche VTE-Inzidenz von 0,08 %, während diese für adipöse Frauen (BMI > 29 kg/m<sup>2</sup>) zwischen 70 und 79 Jahren mit 0,89 %

11-fach höher lag. In absoluten Zahlen berechnet sich für diese beiden Subgruppen eine Zunahme von 8 gegenüber 43 VTE pro 10 000 Frauen pro Jahr.

Analog zu den Studien HERS und ERA (siehe oben) war auch in der WHI das VTE-Risiko für Frauen mit Faktor-V-Leiden-Mutation besonders erhöht. Nach Subgruppen-Analysen in „nested“ Fall/Kontroll-Studien [9, 10] betrug unter Monobehandlung mit CEE für die hysterektomierten Frauen das Odds Ratio 4,00 (95 % KI: 1,07-14,97) und stieg bei Kombination mit MPA weiter auf 6,69 (95 % KI: 3,09-14,49 (bezogen auf Frauen ohne Mutation und ohne HRT).

### **Einfluss der Kombination mit Gestagenen**

Mit den Auswertungen aus der WHI liegen erstmals auch Daten vor, wonach eine Einschätzung möglich erscheint, inwieweit die Kombination mit (bestimmten?) Gestagenen das estrogenbedingte Risiko weiter erhöhen kann, wie dies für die Kontrazeption bereits seit zwei Jahrzehnten diskutiert wird bzw. als nachgewiesen gilt. Die Folgerungen aus der WHI resultieren zwar aus zwei unterschiedlichen Kollektiven, die jedoch gut vergleichbar sind. Soweit Unterschiede bestanden, wurde diesbezüglich in den Risikobestimmungen adjustiert [10].

Der Vergleich der beiden WHI-Studienarme zeigt ein durch Gestagenzusatz signifikant erhöhtes VTE-Risiko. Als Quotient von CEE zu CEE/MPA ergibt sich 0,64 (95 % KI: 0,43-0,94; p < 0,02) bzw. nach Adjustierung bezüglich Unterschiede in den Basisdaten 0,59 (95 % KI: 0,37-0,94; p < 0,03), mit nur geringfügigen Unterschieden in den Analysen speziell für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien [10]. Der Risikounterschied war am stärksten zwischen dem 2. und 5. Jahr nach der Randomisation ausgeprägt, was darauf hinweist, dass auf negative Gestageneffekte auch bei längerer Behandlung geachtet werden sollte.

Primär muss dieser Vergleich der beiden WHI-Studienarme auf die verwendeten Substanzen bezogen werden, d.h. auf CEE und MPA. Die Risikoerhöhung speziell durch MPA wurde jedoch mitt-

**Tab. 2: Relative Risiken für venöse Thromboembolien in der WHI-Studie in Abhängigkeit des Alters und des BMI**

	CEE mono Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall) *)	CEE / MPA
<b>Altersabhängigkeit</b>		
<b>50 – 59 Jahre</b>		
Plazebo	1.00	1.00
CEE	1.37 (0.70-2.68)	2.27 (1.19-4.33)
<b>60 – 69 Jahre</b>		
Plazebo	2.16 (1.20-3.89)	2.31 (1.23-4.35)
CEE	2.82 (1.59-5.01)	4.28 (2.38-7.72)
<b>70 – 79 Jahre</b>		
Plazebo	2.78 (1.48-5.22)	3.37 (1.72-6.60)
CEE	3.77 (2.07-6.89)	7.46 (4.32-14.38)
<b>Abhängigkeit vom BMI (kg/m<sup>2</sup>) **)</b>		
<b>BMI &lt; 25</b>		
Plazebo	1.00	1.00
CEE	1.92 (0.81-4.53)	1.78 (0.91-3.51)
<b>BMI 25–29</b>		
Plazebo	1.89 (0.85-4.19)	1.63 (0.83-3.20)
CEE	2.32 (1.06-5.08)	3.80 (2.08-6.94)
<b>BMI &gt; 29</b>		
Plazebo	3.39 (1.60-7.17)	2.87 (1.52-5.40)
CEE	4.40 (2.11-9.21)	5.61 (3.12-10.11)

CEE = konjugierte equine Estrogene; MPA = Medroxyprogesteronazetat  
 BMI = Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]; Übergewicht: BMI 25-29; Adipositas: BMI > 29

\*) bezogen auf HR unter Plazebo für die Altersgruppe 50-59 Jahre: HR = 1.0

\*\*\*) bezogen auf HR unter Plazebo für die Gruppe mit BMI < 25: HR = 1.0

WHI mono: *Curb JD, et al. 2006. Arch Intern Med 166:772-780*

WHI kombiniert: *Cushman M, et al. 2004. JAMA 292:1573-1580*

lerweise in einer weiteren Studie bestätigt [11]: In einer populationsbezogenen Fall/Kontroll-Studie unter Analyse von 586/2 268 Patientinnen ergab sich für die Behandlung mit CEE ein OR von 1,65 (95 % KI: 1,24-2,19) bezogen auf unbehandelte Frauen. Durch Zusatz von MPA (zumeist 2,5 mg/die) wurde das Risiko wie in der WHI um ca. 60 % weiter erhöht. Gleichzeitig wurde eine Abhängigkeit des Risikos von der Estrogen dosis beobachtet.

Ein weiterer Hinweis auf Risikoerhöhung speziell durch Kombination mit bestimmten Gestagenen ergibt sich aus der ESTHER-Studie (siehe unten). Ansonsten liegen zu dieser wichtigen Fragestellung meines Wissens noch keine weiteren publizierten Untersuchungen vor.

### Risikoreduktion durch transdermale HRT

Mit der aktuell besonders häufig diskutierten Frage, inwieweit durch eine differenzierte HRT Risikoverminderungen möglich sind, müssen den Untersuchungen zur Abhängigkeit des VTE-Risikos von der Applikationsform eine besonders hohe Bedeutung zugemessen werden. Durch die transdermale Estrogenverabreichung (Pflaster oder Gele) erscheint eine Risikoreduktion plausibel, da damit der bei oraler Applikation stets hohe hepatische First-pass-Estrogenbolus vermieden werden kann. Bekanntlich kann die Produktion zahlreicher hepatischer Proteine durch Estrogene dosisabhängig verstärkt werden. Bezüglich des Gleichgewichtes von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren wurde bereits in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass durch eine transdermale HRT nur geringe Veränderungen erfolgen [12]. Zum Beispiel wird im Gegensatz zur oralen HRT die Induktion einer APC-Resistenz vermieden, und Laborparameter wie Prothrombin F1-2 Fragmente oder D-Dimere, die auf eine akute Gerinnungsaktivierung hinweisen, finden sich im Gegensatz zu oralen Estrogenen nicht relevant verändert [13-15].

Bislang liegen fünf Fall/Kontroll-Studien vor, für die – allerdings mit insgesamt kleinen Fallzahlen – in einer summierten Analyse ein OR von 1,1 berechnet wur-

**Tab. 3: Risikoerhöhung für venöse Thromboembolien bei F.V-Leiden oder F.II-Mutation durch orale, nicht durch transdermale HRT – ESTHER-Studie**

Mutation		Fälle / Kontrolle VTE / ohne VTE	OR adjustiert*)	(95 % KI)
Nein	Keine HRT	93 / 316	1,0	per Def.
	Estradiol transdermal	45 / 156	1,2	(0,8-1,8)
	Estradiol oral	37 / 41	4,1	(2,4-7,1)
JA	Keine HRT	31 / 25	4,1	(2,3-7,4)
	Estradiol transdermal	14 / 13	4,4	(2,0-9,9)
	Estradiol oral	13 / 3	25,5	(6,9-95,1)

OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall  
VTE = Venöse Thromboembolien (Tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien)  
\*) Adjustiert für BMI, Varikosis und Familienanamnese für Venenthrombosen  
\*\*) Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-20210A-Mutation  
Straczek C, et al. 2005. *Circulation* 112:3495-3500

de [16] und damit keine Risikoerhöhung für eine transdermale Estrogensubstitution. Berücksichtigt man, dass glücklicherweise venöse Thromboembolien in unselektionierten Kollektiven relativ selten sind, so können jedoch aus der sog. ESTHER-(E)STROGEN and (T)HROMBOEMBOLISM RISK Studie relativ hohe Fallzahlen ausgewertet werden: Derzeit sind insgesamt 253 Fälle mit idiopathischer VTE vs. 597 Kontrollfälle in die Studie eingeschlossen [17]. Bei den durchschnittlich 62 Jahre alten Frauen ergab

sich für die orale Estrogenanwendung (56 VTE-Fälle und 47 Kontrollen) im Vergleich zu Nichtanwenderinnen ein über 4-fach gesteigertes VTE-Risiko (OR: 4,5; 96 % KI: 2,6-7,7), während es unter transdermaler Estradiolapplikation (61 VTE-Fälle und 178 Kontrollen) trotz des schon höheren Alters nicht erhöht war (OR: 1,1; 0,7-1,7).

Noch stärker zeigte sich der Unterschied zwischen oraler und transdermaler Estrogenanwendung für Patientinnen, die bereits vorher ein stark

**Tab. 4: Risikoerhöhung für venöse Thromboembolien bei Übergewicht und Adipositas durch orale, nicht durch transdermale HRT – ESTHER-Studie**

		Fälle / Kontrolle (VTE) / (ohne VTE)	OR	(95% KI) adjustiert
BMI < 25	Keine HRT	41 / 207	1,0	per Def.
	Estradiol transdermal	28 / 120	1,2	(0,7 - 2,1)
	Estradiol oral	32 / 37	5,9	(3,0-11,7)
BMI 25-29	Keine HRT	59 / 110	2,7	(1,7 - 4,5)
	Estradiol transdermal	23 / 42	2,9	(1,5 - 5,8)
	Estradiol oral	16 / 7	10,2	(3,5-30,2)
BMI > 29	Keine HRT	35 / 54	4,0	(2,1 - 7,8)
	Estradiol transdermal	10 / 16	5,4	(2,1-14,1)
	Estradiol oral	7 / 3	20,6	(4,8-88,1)

OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall  
VTE = Venöse Thromboembolien (Tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien)  
BMI = Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]; Übergewicht: BMI 25-29; Adipositas: BMI > 29  
Canonic M, et al. 2006. *J Thromb Haemostasis* 4:1259-1265

erhöhtes Thromboserisiko hatten. So wurde für die Frauen mit prothrombotischen Mutationen wie Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-20210A-Mutation zwar erwartungsgemäß ein (ca. 4-fach) erhöhtes Thromboserisiko beobachtet, das sich jedoch unter transdermale Estradiol nicht weiter erhöhte. Demgegenüber kam es unter oralen Estrogenen zu einem 25-fachen Risikoanstieg im Vergleich zu Nichtanwenderinnen ohne Mutation (**Tabelle 3**). Dabei wurde in der Risikoauswertung sorgfältig für andere Risikofaktoren wie BMI, Varikosis oder VTE-Familienanamnese adjustiert [18].

Die Verordnung sollte allerdings bei diesen Hochrisikopatientinnen auch für die transdermale HRT eine Ausnahme bleiben. Die Frauen müssen über den „off label use“ aufgeklärt werden, denn trotz der positiven Ergebnisse ist auch die transdermale HRT nach den derzeitigen Fachinformationen in diesen Fällen kontraindiziert. Andererseits bleiben prothrombotische Mutationen häufig unerkannt, und speziell die APC-Resistenz kann nicht nur genetische Ursachen haben, sondern auch durch eine orale HRT induziert werden [13, 14]. Daher sind die Ergebnisse in jedem Fall von klinischer Relevanz.

Analog zur WHI-Studie (**Tabelle 2**) wurden in den aktuellen Auswertungen der ESTHER-Studie auch Übergewicht und Adipositas als wichtige Risikofaktoren für VTE nachgewiesen [17]: Nichtanwenderinnen von Hormonen hatten einen 2,7-fachen Anstieg des VTE-Risikos bei Übergewicht (BMI: 25-29) und einen 4-fachen Anstieg bei Adipositas (BMI: > 30 kg/m<sup>2</sup>). Dieses Risiko wurde unter transdermale Estradiol jedoch nicht weiter erhöht. Demgegenüber ergab sich unter oralen Estrogenen ein 10- bzw. 21-fach erhöhtes VTE-Risiko für übergewichtige bzw. adipöse Anwenderinnen im Vergleich zu normalgewichtigen Nichtanwenderinnen (**Tabelle 4**).

Schließlich wurde als ein besonders interessantes Teilergebnis bereits bekannt, dass in dieser Studie auch die Kombination mit verschiedenen Gestagenen bewertet wurde, mit unterschiedlichen Ergebnissen: Bei Kombination von trans-

dermale Estradiol mit Progesteron ergab sich eher eine Risikoverminderung für VTE, mit Dydrogesteron bzw. anderen Pregnanen keine Risikoveränderung, aber bei Kombination mit Norpregnanen (vor allem Norethisteronazetat) eine signifikante Risikoerhöhung (OR: 3,2) im Vergleich zur Monotherapie mit transdermale Estradiol, wobei alle Gestagene oral verabreicht wurden (Scarabin PY, pers. Mitteilung, Publikation in Circulation eingereicht).

Eine fehlende Risikoerhöhung für VTE bei transdermale Estrogengabe hat **praktische Konsequenzen**, da sie die Sicherheit einer HRT verbessern kann. Generell ergibt sich ein vorteilhafteres Nutzen-Risiko-Verhältnis. Da das erhöhte Thromboserisiko zu Beginn einer HRT am höchsten ist, sollte eine Behandlung mit transdermale Estradiol besonders bei der Neueinstellung berücksichtigt werden. Des Weiteren sollten mit Risikofaktoren für eine Thrombose nur transdermal behandelt werden. Dies ist mit die wichtigste Konsequenz aus den vorliegenden Daten zur HRT und dem Risiko venöser Thrombosen.

#### Verfasser:

**Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck, Leiter des Schwerpunktes für Endokrinologie und Menopause, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Leiter des Institutes für Frauengesundheit BW, E-Mail: Endo.Meno@med.uni-tuebingen.de**

#### Literatur:

- [1] Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. *N Engl J Med* 1974; 290:15-19.
- [2] Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. 1996. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 348:977-80.
- [3] Jick H, Derby L, Myers MW, et al. 1996. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 348:981-983.
- [4] Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. 1996. Prospective study of exogenous hor-

mones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 348:983-986.

- [5] Miller J, Chan BKS, Nelson HD. 2002. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 136:680-690.
- [6] Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, et al. 2002. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1012-1017.
- [7] WHI Investigators. 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288:321-333.
- [8] WHI Investigators. 2004. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 291:1701-1712.
- [9] WHI Investigators. 2004. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 292:1573-1580.
- [10] WHI Investigators. 2006. Venous thrombosis and conjugated equine estrogens in women without a uterus. *Arch Intern Med* 166:772-780.
- [11] Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, et al. 2004. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 292:1581-1587.
- [12] Kuhl H. 2002. Einfluss der Hormonsubstitution auf Gerinnung und Fibrinolyse. In: Stoffwechsel und Hormonsubstitution (Hrsg Mueck AO, Römer T). Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 2002; S.95-102.
- [13] Hoibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, et al. 2001. Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol.* 115:415-420.
- [14] Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. 2003. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1116-1121.
- [15] Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. 2003. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1771-1776.
- [16] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. 2003. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 362:428-432.
- [17] Canonico M, Oger E, Conard J, et al. 2006. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone replacement therapy by route of estrogen administration. *J Thromb Haemost* 4:1259-1265.
- [18] Straczek C, Oger E, de Jonage-Canonico MBY, et al. 2005. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 112:3495-3500. ◀



---

# Anzeige

## Präimplantationsdiagnostik Wer nicht wagt, der nicht gewinnt



**N**euem Zündstoff in der Diskussion um die Präimplantationsdiagnostik hat Dr. Matthias Bloechle (Berlin) mit einem Fall aus seiner Praxis geliefert. Dabei wurde die Polkörperdiagnostik mit einer Trophektodermbiopsie kombiniert. „Diese PID ist ohne Verstoß gegen das deutsche Embryonenschutzgesetz möglich“, erklärte der Reproduktionsmediziner bei einer Fachtagung in Düsseldorf.

Seit Jahren herrscht in Deutschland Rechtsunsicherheit darüber, ob die Präimplantationsdiagnostik zulässig oder verboten ist. Deshalb wird die Methode bisher auch nicht angewandt. Der Berliner Fall ist der erste, und Bloechle erntete für seinen offenen Bericht über die genetische Untersuchung von Trophektodermzellen dreier Blastozysten am Tag 5 der Embryokultur in erster Linie Anerkennung ob seines mutigen Vorgehens.

**Der Fall:** Ein primär steriles Ehepaar. Die Frau war 38 Jahre alt, ihr Karyogramm normal. Der 45-jährige Ehemann wies ein schweres OAT-Syndrom auf. Die zytogenetische Untersuchung ergab eine Robertson'sche Translokation (13; 14).

Nach eingehender genetischer Beratung entschied sich das Paar für eine Präimplantationsdiagnostik. Bei der Wahl des Behandlungsortes – Ausland oder Berlin – fiel die Entscheidung des Paares auf Berlin, nachdem in der Aufklärung klargemacht wurde, dass diese Untersuchung ohne Verstoß gegen das Embryonenschutzgesetz auch hierzulande möglich sei.

In seiner Argumentation stützt sich der Reproduktionsmediziner auf

- die nicht mehr vorhandene Totipotenz von Embryonen mit mehr als zehn Zellen,

- die privilegierende Absicht, denn der Embryo wurde zum Zweck der Induktion einer Schwangerschaft erzeugt,

- das Selbstbestimmungsrecht der Frau (strafbare Handlung: Transfer eines Embryos auf eine Frau ohne deren Einwilligung),

- das Recht der Frau auf körperliche Unversehrtheit [§ 2 (2) Grundgesetz] und berief sich auf eine konsistente Schutzhierarchie im Sinne einer Verantwortungsethik.

Vor Durchführung der geschilderten Präimplantationsdiagnostik hatte Bloechle ein Rechtsgutachten eingeholt, in dem die Vereinbarkeit seines Vorgehens mit den Bestimmungen des Embryonenschutzgesetzes bestätigt wurde.

Nach der konventionellen Stimulation der Patientin wurden acht Eizellen gewonnen, vier ließen sich bei der intrazytoplasmatischen Spermiuminjektion (ICSI) befruchten. Die Polkörperbiopsie ergab in einem Fall eine Aneuploidie. Die übrigen drei Eizellen im Vorkernstadium wurden bis ins Blastozystenstadium kultiviert und eine Trophektodermbiopsie vorgenommen. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs(FISH)-Analyse zeigte in einem Fall das Fehlen der Translokation, dafür aber eine Trisomie 16. Bei der zweiten Blastozyste wurde eine Monosomie 13 diagnostiziert, bei der dritten konnte kein Ergebnis gewonnen werden.

Nach Aufklärung über die Ergebnisse der FISH-Analyse entschied die Patientin sich dafür, letztere Blastozyste transferieren zu lassen. Gemäß § 4 Embryonenschutzgesetz durfte Bloechle keinen Embryo gegen den Willen der Patientin übertragen und konnte entsprechend nur die Blastozyste ohne Testergebnis transferieren – eine Schwangerschaft blieb jedoch aus. Ein zweiter Fall verlief

nach Angaben von Bloechle erfolgreicher; das Kind wird im Februar kommenden Jahres erwartet.

*Verfahren erst eingestellt, dann wieder aufgenommen*

Um Klarheit über die Rechtmäßigkeit seines Vorgehens zu erhalten, hat der Reproduktionsmediziner im Jahr 2005 eine Selbstanzeige bei der Staatsanwaltschaft Berlin gestellt. Im Januar 2006 erhielt er den Bescheid, das Verfahren sei eingestellt mit der Begründung eines Verbotsirrtums. Im Juli dann die überraschende Wendung: Das Verfahren wird wieder aufgenommen, die Unterlagen eingefordert unter der Beschuldigung, es liege der Verdacht auf einen Verstoß gegen § 2 und 6 des Embryonenschutzgesetzes vor.

Die Diskussion nach Bloechles Vortrag drohte den Zeitrahmen zu sprengen. Während PD Dr. Andreas Schmutzler aus Kiel in der Diskussion Zweifel anmeldete, ob das Vorgehen im Einklang mit dem Embryonenschutzgesetz stehe, hielten zahlreiche Zuhörer mit ihrer Zustimmung zu dem mutigen Vorgehen nicht hintern Berg. „Das hätte schon lange gemacht werden müssen. Kollege Bloechle hat sich korrekt verhalten, eine eingehende juristische Beratung gesucht und zusätzlich versucht, das Berufsrecht zu beachten“, erklärte Prof. Peter Bielfeld (Essen). Er forderte, ebenso wie der Tagungsleiter PD Dr. Jan-Steffen Krüssel (Düsseldorf), eine solidarische Haltung in dieser Thematik ein.

Bloechle selbst meinte, dass die Unterstützung der Fachgesellschaften und ein entsprechender Rückhalt sehr dienlich wären, um im Sinne der von Translokationen betroffenen Patientenpaare einer zeitgemäßen Interpretation des Embryonenschutzgesetzes zum Durchbruch zu verhelfen. Le ◀

Bericht vom 6. Arbeitskreis Molekularbiologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin am 13. und 14. Oktober 2006 in Düsseldorf.

## Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Krebspatientinnen

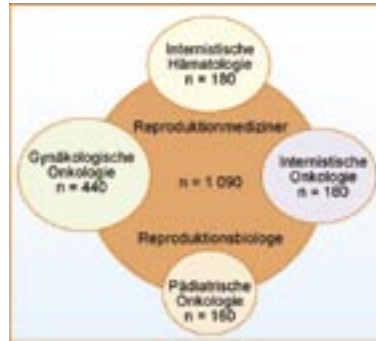
### Zwei Wochen vor Chemotherapie ausreichend

Die ovarielle Stimulation zur Gewinnung von Eizellen vor gonadotoxischen Therapien kann zu jedem Zeitpunkt im Zyklus begonnen werden, eine Zeitspanne von zwei Wochen ist hierfür ausreichend. Damit ist die zeitliche Verzögerung der Chemotherapie durch diese fertilitätserhaltende Maßnahme erheblich kürzer als vielfach angenommen wird.

Außerdem liegt der Bedarf deutlich niedriger als gedacht. Wie PD Dr. Michael von Wolff (Heidelberg) beim jüngsten Arbeitstreffen des deutschen Netzwerks FertiProtekt in Bonn darlegte, kommen fertilitätserhaltende Maßnahmen jährlich bei maximal 1 100 Krebspatientinnen in Betracht.

Zum geschätzten jährlichen Bedarf wird die gynäkologische Onkologie mit etwa 440 Karzinompatientinnen den größten Anteil beisteuern, gefolgt von internistischer Hämatologie (n = 180) und internistischer Onkologie (n = 180). Auf rund 160 Fälle pro Jahr wird der Anteil aus der pädiatrischen Onkologie veranschlagt. Diese Aufschlüsselung schließt jedoch nur Patientinnen zwischen dem 14. und 35. Lebensjahr ein, die eine zytotoxische Therapie mit dem hohen Risiko einer Ovarialschädigung erhalten.

Am weltweit einmaligen deutschen Netzwerk, das sich im Mai in Jena konstituieren wird, wollen sich mindestens 35 Uni-Zentren, aber auch nicht-universitäre Zentren beteiligen und auf ein einheitliches Vorgehen einigen. Das Fernziel: Die Beratung über fertilitätserhaltende Maßnahmen sollte essentieller Bestandteil der onkologischen Therapie werden. Dies ist nur dann zu realisieren, wenn die Effektivität des Netzwerks und der Therapieformen kontrolliert werden. Alle Beratungen, ebenso wie auch die Techniken, spezielle Marker für Ovarreserve (AMH) und die Erfolgsrate sollen daher zentral erfasst werden.



Zum geschätzten jährlichen Bedarf wird die gynäkologische Onkologie mit etwa 440 Karzinompatientinnen den größten Anteil beisteuern, gefolgt von internistischer Hämatologie (n = 180), internistischer Onkologie (n = 180) und pädiatrischer Onkologie (n = 160) Fälle pro Jahr.

### Stimulation auch in der Lutealphase möglich

Die Stimulation von Karzinompatientinnen ist zu jedem Zeitpunkt im Zyklus, also auch in der Lutealphase möglich. Wie der Heidelberger Gynäkologe ausführte, muss bei einem Beginn in der Lutealphase unbedingt ein absolut LH-freies Gonadotropin eingesetzt werden, da LH die Luteolyse unterbinden würde. Er benützt dabei rekombinantes FSH in einer Dosierung von 225 IE. Noch am gleichen Tag erhält die Patientin einen GnRH-Antagonisten, um den Gelbkörper zum Zusammenfallen zu bringen. Nach dem Abfall des Progesterons wird die Stimulation auf HMG umgestellt (oder dem FSH noch LH zugesetzt), um die maximale LH-Suppression im weiteren Verlauf auszugleichen.

Praktisch zu beachten ist nach den Erfahrungen des Reproduktionsmediziners bei Stimulation in der Lutealphase (bisher fünf Patientinnen) das zunächst verzögerte Ansprechen. Ab Tag sechs bis acht der Stimulation tritt dann aber eine „rasante“ Entwicklung der Follikel ein. Die mittlere Stimulationsdauer bezifferte der Referent auf neun Tage, die Medikamentenkosten auf rund 1 800 Euro. Im Mittel konnten 14 Eizellen gewonnen und sechs davon befruchtet werden.

Le ◀

Bericht vom 2. Arbeitstreffen FertiProtekt vom 10.-11. November 2006 in Bonn.

## IVF/ICSI als Leistung der integrierten Versorgung: Profit für Paare, Kassen und Zentren?

Drei von 16 bayerischen IVF-Zentren haben Behandlungszyklen angemeldet, die als integrierte Leistung in der Versorgung von Kinderwunschpaaren abgerechnet werden. Bei diesem Modell, das seit Herbst 2006 im Freistaat praktiziert wird, setzen alle Beteiligten auf einen Gewinn, wie Dr. Ulrich Noss (München) bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin in Regensburg darlegte.

Die Paare bezahlen 30 % weniger an Behandlungskosten (rund 150 Euro). Die Kasse vergütet erfolgsorientiert – ein ökonomischer Nutzen für Leistungserbringer und Kostenträger. Zentren, die sich auf ein „Erfolgshonorar“ einlassen, müssen hohe Quali-

### IVF/ICSI-Behandlung im EU-Ausland: Kostenübernahme nur bei Einsatz erlaubter Techniken?

Das Verhalten der gesetzlichen und privaten Krankenkassen bei der Erstattung von IVF/ICSI-Behandlungen im Ausland ist offensichtlich alles andere als einheitlich: Manche private Krankenversicherungen bezahlen mit der Begründung, im Ausland würden höhere Schwangerschaftsraten erzielt. „Patientinnen berichten, dass dies auch für Techniken gelte, die hierzulande strittig oder nicht erlaubt sind“, erklärte die Berliner Juristin Dr. Maren Bedau bei einem Fachkongress in Regensburg.

Die privaten Krankenversicherungen sind dabei nicht an die strengen Richtlinien gebunden, die die künstliche Befruchtung von gesetzlich krankenversicherten Patientinnen und Patienten regeln. Ausländische Ärzte, die z.B. in Prag deutsche Patientinnen behandeln, machen sich zudem nicht nach dem deutschen Embryonenschutzgesetz strafbar.

Die bayerischen AOKen wiederum berufen sich darauf, auch bei Auslandsbehandlungen an die deutschen gesetzlichen Vorgaben zur Kostenübernahme gebunden zu sein. Sie übernehmen deshalb keine Kosten, wenn Techniken eingesetzt werden, die in Deutschland entweder nicht erlaubt oder zwar erlaubt, aber nicht erstattungsfähig sind.

In Baden-Württemberg hat das Landessozialgericht (L 11 KR 2090/04) mit vergleichbarer Begründung die Berufung einer Patientin auf Kostenübernahme einer Behandlung in Bregenz abgelehnt. In dieser Praxis werde regelmäßig eine Embryoselektion vorgenommen; diese „ist in Deutschland nach dem Embryonenschutzgesetz verboten“, heißt es in der Begründung.





tät liefern können, was wiederum die Akzeptanz bei Zuweisern und Paaren erhöht. Die geforderte Schwangerschaftsbetreuung verstärkt diese Bindung noch weiter. Der erhöhte Aufwand bei der Dokumentation wird „symbolisch“ mit immerhin zweimal 25 Euro honoriert.

Der Arbeitsaufwand ist aber auch in den übrigen IVF-Zentren gestiegen – in erster Linie bedingt durch den erhöhten Beratungsbedarf der Paare. Für eine Entlastung der Ärzte könnte das „indoor“-Angebot einer psychosozialen Beratung sorgen. Wie die Augsburger Sozialpädagogin Christine Büchl ausführte, ist bei diesen Beratern mehr Kapazität als Bedarf vorhanden. Zwingend notwendig seien allerdings einschlägige Kenntnisse zum Behandlungsverlauf inklusive der Interpretation von Laborwerten.

Le ◀

Bericht von der 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin vom 5. bis 7. Oktober 2006 in Regensburg.

### Ovarielle Stimulation und embryonales Aneuploidierisiko

## Entwarnung durch US-Studien

**Weder eine ovarielle Stimulation mit hochdosierten Gonadotropinen noch ein PCO-Syndrom oder die vorzeitig eingeschränkte Ovarialfunktion gehen nach retrospektiven US-Untersuchungen mit erhöhten Aneuploidieraten bei Tag-3-Embryonen einher.**

PCO-Patientinnen mit überschießender Reaktion bei ovarieller Stimulation haben bekanntlich auch ein höheres Risiko für Spätaborte. Dies ist offensichtlich aber nicht durch höhere Aneuploidieraten bedingt, sondern – ebenso wie die verminderte „Baby-take-home-Rate“ bei Frauen mit vorzeitig vermindelter Ovarfunktion (PDOF) – auf nicht-chromosomale Ursachen zurückzuführen.

Diesen Rückschluss hat Dr. Andrea Weghofer aus drei retrospektiven Stu-

dien gezogen, die die Wienerin während ihrer Zeit an der Yale University in den USA durchgeführt hat. Insgesamt gingen 798 Kinderwunsch-Patientinnen in die Untersuchung ein, erklärte die Referentin bei einer reproduktionsmedizinischen Fachtagung in Linz.

In jeweils einem IVF-Zyklus wurden am Tag drei der Kultur per Präimplantationsdiagnostik (PID) neun Chromosomen geprüft und das Ergebnis mit den Zyklus-Parametern verglichen.

Frauen mit vorzeitig verminderter Ovarfunktion (POF) wiesen vergleichbare Euploidieraten wie PCO-Patientinnen auf (fast 50 %), hatten aber ein erhöhtes Risiko für Spätaborte im Vergleich zu Patientinnen mit normaler Ovarialfunktion. Bei PCO-Patientinnen mit „high response“ wurden geringere klinische Schwangerschaftsraten als bei Kontrollen ermittelt (43 versus 69 %).

Darüber hinaus zeigte sich, dass durch eine höhere Gonadotropingabe mehr chromosomal normale Embryonen entstehen, die keine gesteigerte Aneuploidierate aufweisen. „Vor allem für ältere Patientinnen, die häufiger höhere Dosen benötigen, ist das eine gute Nachricht“, sagte die Gynäkologin.

Le ◀

### Ovarielle Stimulation bei PCO-Frauen

## Gonadotropine sicherer als Clomifen

Eine milde Stimulation mit Gonadotropinen ist bei Patientinnen mit PCO-Syndrom sicherer und effektiver als das Clomifen-Regime. Dies sollte in der täglichen Praxis unbedingt beachtet werden, betonte Prof. Ludwig Wildt (Innsbruck).

Zugleich gemahnte er die Gynäkologen, sich das PCO-Syndrom als eine eindeutige ovarielle Erkrankung nicht streitig machen zu lassen. Die Insulinresistenz ist nach seinen Untersuchungen von rund 2 000 Frauen unabhängig von BMI. Wirklich adi-

pös ist hierzulande nur ein Drittel der PCO-Patientinnen.

### Nur RIA-Test verlässlich

Bei der Abklärung einer Hyperandrogenämie wies der Referent mit Nachdruck darauf hin, dass nur ein einziger Test für die Testosteronbestimmung im Serum von Frauen geeignet ist (RIA-Test). Die übrigen liefern keine zuverlässigen Werte, weil sie für Männer entwickelt wurden und die Grenzwerte von 1-2 ng/ml für Frauen zu hoch liegen. Als Obergrenze in der Gynäkologie sieht Wildt ein Gesamttestosteron von 0,4 ng/ml an. Idealerweise sollte daneben noch das SHBG bestimmt werden, um aus beiden Werten den freien Androgen-Index zu ermitteln.

Le ◀

Bericht von der 22. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie in Linz, 26. bis 28. Oktober 2006.

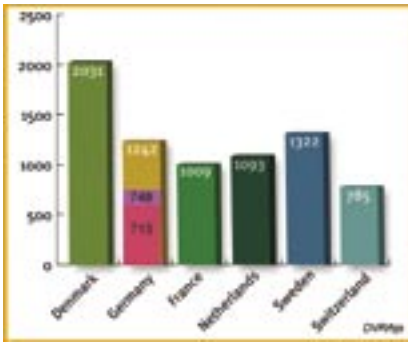
### Folgen der Sparmaßnahmen in der Reproduktionsmedizin

## Weiter Rückgang bei IVF und ICSI, aber auch bei Inseminationen

Der drastische Abfall der IVF/ICSI-Behandlungszyklen im Jahr „Null“ nach Einführung der Eigenbeteiligung hat sich im Jahr 2005 noch verstärkt: Das Deutsche IVF-Register (DIR) weist rund 4 000 Zyklen weniger als im Vorjahr aus – entsprechend mehr als 10 000 Geburten. Und die Zahl der Inseminationen ist mit rund 70 % noch massiver zurückgegangen.

Hinzu kommt, dass die Patientinnen zum Therapiebeginn zunehmend älter sind, was die Therapie nicht gerade erleichtert“, so Prof. Ricardo Felberbaum (Kempten) beim XX. Jahrestreffen der deutschen IVF-Arbeitsgruppen in Kiel.

Die Deutschen werden damit ihre Rolle als Spitzenreiter bei der Zahl der Behandlungszyklen im EU-Vergleich einbüßen und ins „Lager“ der Länder eingeordnet werden, das nicht bereit



Anzahl der Zyklen pro 1 Million Einwohner im europäischen Vergleich aus dem Jahr 2003. In Deutschland sinkt die Zahl der Zyklen kontinuierlich: im Jahr 2004 waren es 748 und im Jahr 2005 713 Zyklen.

ist, in die assistierte Befruchtung zu investieren. Diese seine Auffassung stützte Prof. Arne Sunde (Trondheim) auf die Zahl der durchgeführten Zyklen pro Million Einwohner in Bezug zum Bruttosozialprodukt. Schweden und Dänemark schneiden hierbei am besten ab.

„Es ist ein Skandal, wenn bestimmte Therapiemaßnahmen für manche sozialen Schichten nicht mehr bezahlbar sind“, kommentierte Dr. Klaus Bühler (Hannover) vor der Presse die jüngste Auswertung.

Im Vergleich zum Jahr 2002 – dem letzten „normalen“ Jahr vor dem Gesundheitsmodernisierungsgesetz – sind im jüngsten Erfassungszeitraum die IVF-Zyklen um 54 %, die ICSI-Zyklen um 32 % und die Kryozyklen um 3 % gesunken, berichtete Felberbaum als DIR-Vorsitzender. Die Schwangerschaftsraten pro Transfer zeigen weiterhin ein bescheidenes, aber konstantes Plus und haben inzwischen 30 % bei der IVF, 28 % bei ICSI und 18 % bei Kryozyklen erreicht.

Bei optimaler ovarieller Stimulation können sich die Erfolgsraten im Vergleich mit dem Ausland „sehen lassen“: Für Patientinnen zwischen 31 und 35 Jahren weist das Register Schwangerschaftsraten von 40 % aus, wenn – bei Transfer von zwei Embryonen – zusätzlich zwei Pronukleusstadien kryokonserviert wurden. Selbst bei den 36- bis 40-Jährigen ist unter dieser Prämisse eine Erfolgsrate von knapp 31 % dokumentiert.

Die Lebendgeburtenrate pro Behandlung bezifferte der Referent bei IVF und ICSI auf 18-19 % pro Behandlung, bei Kryotransfers liegt der Wert mit 12 % deutlich niedriger.

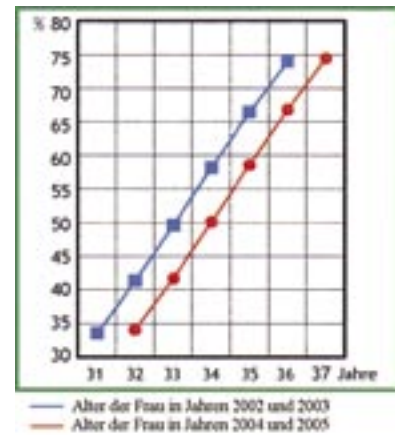
Da fast immer nur zwei Embryonen transferiert wurden, ist die Zwillings-

rate mit rund 33 % stabil geblieben. Die Drillingsrate hat seit 1998 von 7,6 auf inzwischen 1,94 % abgenommen und damit den vorläufig niedrigsten Wert erreicht. *Le* ◀

Bericht vom 20. Jahrestreffen deutscher IVF-Arbeitsgruppen in Kiel, 23.-25. November 2006.

### Vier von zehn Patientinnen sind älter als 35 Jahre

Die Eigenbeteiligung hat aber noch einen zweiten negativen Effekt: Die Patientinnen kommen später zur Behandlung. Im Vergleich mit den Jahren 2002 und 2003 ist eine „Alterssift“ um mehr als ein Jahr auszumachen, betonte der Gynäkologe. Anders ausgedrückt: Der Anteil der Frauen über 35 Jahren ist von 35 auf 42 % gestiegen, was die Behandlung erschwert.



## Geburtenschwund, Politik und Gesellschaft

### Sterben die Deutschen aus? Das politische Lamento und die Realität

**Die niedrigen Geburtenraten kehren in der Politik als stetiges Lamento wieder. Die „Schuld“ dafür wird – je nach Einstellung – unterschiedlichen „Verursachern“ zugewiesen. Was davon stimmt und was nicht, haben Experten aus epidemiologischer, volkswirtschaftlicher und psychologisch-sozialer Sicht bei einer Fachtagung in Kiel beleuchtet.**

Frauen mit höherer Bildung sind häufiger kinderlos – diese oft zitierte Tatsache ist nur teilweise korrekt: Es kommt nicht nur auf den Bildungsgrad per se an, sondern auf den Typus der Bildung, wie Prof. Jan Hoem vom Rostocker Max-Planck-Institut für demographische Untersuchungen anhand schwedischer Daten aufzeigte. Deutsche Daten gibt es nicht.

Im Mittel waren 15 % einer Kohorte von 500 000 Schwedinnen (Geburtsjahr 1955-57) kinderlos – 11 % der Frauen mit Hauptschul-, 20 %

bei Universitätsabschluss und 22 % der Wissenschaftlerinnen. Innerhalb der Kohorten mit gleichem Bildungsgrad schwankte die Rate erheblich. Am niedrigsten lag sie bei Frauen in Lehr- und Gesundheitsberufen, am höchsten bei Künstlerinnen (25 %), Theologinnen (31 %) und Bibliothekarinnen (28 %). Der niedrigste Prozentsatz (7 %) fand sich bei Hebammen. Ärztinnen lagen mit 16 % im Mittelfeld.

Akademikerinnen sind deshalb keine besonders „herausragende Gruppe“, stellte der Epidemiologe fest, der die in Deutschland kolportierten Zahlen von über 40 % Kinderlosigkeit bei Akademikerinnen für ungläubhaft hält.

### Datenlage zur Kinderlosigkeit in Deutschland mangelhaft

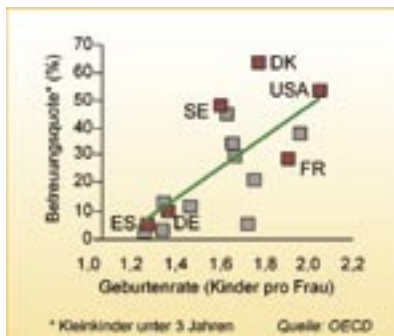
Auch für Prof. Elmar Brähler (Leipzig) sind diese hohen Zahlenangaben



für Frauen mit Uni-Abschluss nicht haltbar. Er sieht sie als Artefakt der „veralteten“ und zu groben Erhebungen des Statistischen Bundesamtes an. „Die Datenlage zur Kinderlosigkeit ist mangelhaft“, betonte er. So wird das Alter der Erstgebärenden als Alter der Frau bei Geburt des ersten Kindes nach der Heirat definiert, aber jede fünfte Frau bringt ihre Kinder ohne Trauschein zur Welt.

„Wir sterben auch nicht so schnell aus. Durch die steigende Lebenserwartung reicht eine Geburtenrate von 1,6-1,7 aus, um die Population auf dem derzeitigen Stand zu halten“, erklärte Brähler mit Blick auf das „politische Lamento über sinkende Kinderzahlen“.

„Wir sollten das Moralisieren sein lassen und stattdessen ein familien- und kinderfreundliches Klima schaffen“, meinte der Referent überzeugt.



OECD-Erhebung: Im Ländervergleich korreliert das Betreuungsangebot für Kleinkinder und die Geburtenraten positiv.

Als Beleg führte er eine OECD-Erhebung an, nach der das Betreuungsangebot für Kleinkinder und die Geburtenraten positiv korrelieren (Abb.).

### **Kinder nicht „ökonomisieren“**

Der Ethiker Prof. Hartmut Kreß (Bonn) mahnte in diesem Zusammenhang die Rechte der Kinder an und kritisierte die strukturelle Rücksichtslosigkeit der Staaten hinsichtlich Bildung, Kindergärten und Tagesstätten. Wenn Kinder als Symbol für die Zukunft gesehen werden, dürften sie auch nicht „ökonomisiert“ werden nach dem Motto: Ein

Kind kostet so viel wie ein Reihenhaushaus oder aber: Kinder müssen unsere Rente sichern.

Eine ganz andere Folge der Kinderlosigkeit – den zukünftigen massiven Mangel an Arbeitskräften – hat der Volkswirtschaftler Prof. Ulrich Schmidt (Kiel) ins Zentrum seiner Ausführungen gerückt: Die Arbeitslosigkeit wird eklatant zurückgehen und in einen Mangel an Arbeitskräften umschlagen, was eine ernsthafte Bedrohung der wirtschaftlichen Entwicklung nach sich ziehen wird.

Le◀

## **Aneuploidie-Screening und IVF-Erfolgsraten**

### **Hilfreich oder reine Geldmacherei?**

Der Nutzen eines Aneuploidie-Screenings im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik (PID) wird inzwischen kontrovers diskutiert. Während die Leiter zweier großer Labors aus den USA klare Vorteile für die Patienten sehen (wollen), ist das größte belgische Universitätsteam noch nicht von der Effizienz des Verfahrens – im Sinne höherer Erfolgsraten bei IVF/ICSI-Zyklen – überzeugt.

Dr. Santiago Munné überblickt im Zentrallabor in West Orange bisher Ergebnisse von Embryonen aus 8 475 Zyklen. Der Löwenanteil wurde zur Verbesserung von IVF-ICSI-Ergebnissen untersucht (9-Farben-FISH). Randomisierte Studien fehlen, der – hochgerechnete – Vergleich mit dem US-Register soll eine verminderte Abortrate bei Frauen im Alter über 35 Jahren zeigen.

Im retrospektiven Vergleich von 100 „gematchten“ Paaren mit und ohne diese Technik wurden nach PID weniger Embryonen übertragen (1,5 versus 2,4), trotzdem berechneten sich höhere Implantationsraten (31 versus 20 %), weniger Spontanaborte (6 versus 28 %) und eine höhere Rate fortlaufender Schwangerschaften pro Zyklus (31 versus 26 %), erklärte Munné.

Nach dem Motto: Wenn schon, denn schon, verlässt sich sein Kollege Prof. Yuri Verlinsky (Chicago) nicht allein auf die Chromosomen-Untersuchung einzelner Blastomeren des Embryos, sondern bestimmt auch Fehlverteilungen in beiden Polkörpern der Eizelle. Nach seiner Auffassung leistet die Eizelle durch fehlerhafte Chromosomen- und Chromatidentrennungen den überwiegenden Beitrag zur Aneuploidie. Als „Beweis“ für ein verbessertes „Reproduktionsergebnis“ bei Paaren mit schlechter Prognose konnte er allerdings nur eine retrospektive Vergleichsstudie anführen: Bei 432 PGD-Schwangerschaften berechnete sich eine verminderte Abortrate (80 versus 27 %), eine erhöhte Implantationsrate (7 versus 35 %) und eine gesteigerte Lebendgeburtenrate (20 versus über 60 %). Wohl nicht ganz uneigennützig plädierte er deshalb für die Integration beider Untersuchungen in das Behandlungskonzept.

### **Prospektive Studie bisher enttäuschend**

Für diese Empfehlung fehlen jedoch wirklich stichhaltige Beweise, kritisierte Dr. Catherine Staessen (Brüssel). Zwar weist eine Metaanalyse erhöhte Implantationsraten nach PID aus – aber keine erhöhten Schwangerschafts- oder Geburtenraten für die einzelne Patientin. In diese Richtung deuten auch vorläufige Ergebnisse einer randomisierten Studie aus Brüssel bei 186 IVF-Paaren mit dreimaligen Implantationsversagen: Verbesserte Implantationsraten (22 versus 16,6 %), aber kein Unterschied hinsichtlich der Schwangerschaftsrate.

Das theoretisch überzeugende Konzept kann damit in der Praxis vorläufig nicht überzeugen, zumal dabei zusätzliche Kosten von rund 1 000 Euro für die Paare entstehen. „Wenn sich in der Studie ein klarer Nutzen ergeben würde, könnte die PID als Pränatalmedizin anerkannt werden – dann fiel dieser Betrag weg“, erläuterte die Referentin den Hintergrund der belgischen Untersuchung. Le◀



## Psychosomatische Frauenheilkunde

# Die kritischsten Zeitpunkte sind Diagnose und Tumorrezidiv

**I**n Deutschland liegt das aktuelle psychosomatische Versorgungsangebot deutlich unter dem Bedarf. Verschiedene Maßnahmen aus der jüngsten Vergangenheit haben jedoch dazu beigetragen, dass sich die Versorgungsstrukturen in absehbarer Zukunft wohl verbessern werden. Hierzu gehören die Integration psychosomatischer Inhalte in die Facharztausbildung, das zunehmende Interesse der Klinikchefs an einer Verbesserung der aktuellen Situation und nicht zuletzt die ökonomischen Vorteile einer guten psychosomatischen Versorgung, die mittelfristig zu einer Kosteneinsparung führt.

Psychosomatische Aspekte spielen bei Frauenleiden eine wichtige Rolle. Denn Gynäkologinnen und Gynäkologen in Klinik und Praxis werden tagtäglich mit Situationen konfrontiert, für deren Bewältigung ihr medizinisches Wissen allein nicht ausreicht. Sehr oft erfordern sie auch psychotherapeutisches und psychosomatisches Fingerspitzengefühl, betonte Prof. Dr. Dr. Mechthild Neises von der Universitätsfrauenklinik Hannover bei einer Veranstaltung anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie in Heidelberg. Die Psychosomatik nehme eine entscheidende Übersetzerrolle zwischen der Sprache der Psyche und einer zunehmend „sprachlosen Organmedizin“ wahr. Der ärztliche Psychotherapeut zeichne sich vor allem dadurch aus, dass er gelernt habe, sowohl die körperlichen als auch die psychischen Erkrankungen zu erkennen und adäquat zu behandeln.

Bei einer Befragung zur psychosomatischen Versorgung verschiedener Patientengruppen in Deutschland, an der Chefärzte gynäkologischer, geburtshilflicher und endokrinologischer Kliniken teilnahmen, schätzten 99 %

der Befragten den Stellenwert psychosomatisch fundierter Gespräche bei Müttern nach Totgeburten als sehr hoch ein (Leeners, B. et al. 2006). Ebenfalls hoch eingeschätzt wurde die Rolle der psychosomatischen Betreuung bei Frauen mit Krebserkrankungen, sexuellen Störungen, bei Wochenbettdepressionen, Fehlgeburten und bei unerwünschten Schwangerschaften.

Fast alle Kliniken, die an der Befragung teilnahmen, gaben an, dass das Angebot einer psychosomatischen Versorgung sehr wichtig sei. In der Befragung zeigte sich aber nur etwa jeder vierte Klinikchef zufrieden mit dem aktuellen psychosomatischen Angebot in seiner Klinik. Etwa die Hälfte der Chefärztinnen und Chefärzte schätzt die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter als sehr motiviert ein und glaubt, dass in seiner Klinik die stationär aufgenommenen Patientinnen auch in psychosomatischer Hinsicht professionell unterstützt werden. Zu den wichtigsten psychosomatischen Versorgungsangeboten bei stationär aufgenommenen Patientinnen gehören: Einzelgespräche auf der Station, Krisenintervention auf der Station, Familiengespräche auf der Station, Entspannungsverfahren, Gruppentherapie.

### *Therapeutisches Ziel ist heute die „Zufriedenheit“*

Noch vor 20 Jahren wurde die Einführung der „Lebensqualität“ als therapeutisches Ziel im Rahmen von onkologischen Studienprotokollen als ein außerordentlicher Fortschritt gewertet, berichtete Neises. Heute sei es dagegen der Parameter „Zufriedenheit der Patientin“, der in den strukturierten Behandlungsprogrammen zur Verbesserung der Versorgungssituation bei Tumorpatientinnen in klinischen Studien erhoben wird.

Zur Verbesserung der psychosomatischen Versorgung trage auch bei, dass die jungen Ärztinnen und Ärzte heu-

te ausgebildet werden, psychische Belastungen zu erkennen und eine Basisversorgung anzubieten. Denn die Krebserkrankung führe zwangsläufig zu einer Erschütterung des Selbstverständnisses und der psychosozialen Rollensicherheit. Die häufigsten psychischen Belastungen nach einer Karzinomdiagnose sind Angststörungen und Depressionen, die bei bis zu 50 Prozent der betroffenen Frauen auftreten können. Vor allem Depressionen werden häufig übersehen und bleiben unbehandelt.

„Fragt man Patientinnen, zu welchem Zeitpunkt der Tumorerkrankung ihrer Meinung nach die professionelle Unterstützung am nötigsten sei, werden meist der Zeitpunkt der Diagnose und das Auftreten eines Tumorrezidivs genannt“, berichtete Neises. Bewährt habe sich in den meisten Fällen eine langfristige Einzel- und Gruppen-Psychotherapie. Die Einzelberatungen sollten sich dabei immer an den individuellen Bedürfnissen der Patientin orientieren.

Im Gegensatz dazu sind die Gruppenangebote und Gesprächskreise in der Regel thematisch strukturiert und enthalten psychoedukative und verhaltensmodifizierende Komponenten. An den Gruppenabenden sollten vor allem Themen behandelt werden, die der Informationsvermittlung dienen wie zum Beispiel Fragen zur Ernährung, zum Umgang mit einem Lymphödem und zu alternativen Therapiemöglichkeiten. RR ◀

### **Literatur:**

[1] Leeners B, Imthurn B, Hugi A, et al. 2006. Zur aktuellen Situation der gynäko-psychosomatischen Versorgung in Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 66:677-683.

[2] Neises M. 2005. Psychotherapie in der Gynäkologie – Problemstellungen bei der Psychotherapie in der Frauenheilkunde. In: H. Faller (Hrsg.) *Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen*. Thieme-Verlag, Stuttgart S. 128-143.

Vortrag „Psychosomatische Frauenheilkunde in Deutschland – Vorbildliches Zusammenwirken von Körper- und Seelenheilkunde“ anlässlich des 14. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM). Heidelberg, 27. Oktober 2006.



Prof. Dr. Dr. Mechthild Neises (Hannover)

## Therapieprinzipien in der onkologischen Supportivtherapie

**Krebskranke Menschen leiden nicht nur am Krebs und dessen Therapie, sondern haben oftmals noch Begleiterkrankungen. Mit Hilfe der Supportivtherapie soll diesen Patienten das Leben erträglicher gemacht werden. Aber auch Supportivtherapien selbst sind nicht frei von Nebenwirkungen, denen Beachtung geschenkt werden muss. Über die neuesten Erfahrungen auf verschiedenen Gebieten der Supportivtherapie berichteten Experten bei einem Presseworkshop „Supportivtherapie“ in München.**

### Nebenwirkungen der Bisphosphonat-Therapie

Bisphosphonate verhindern Knochenkomplikationen, reduzieren Schmerzen und tragen zur Verbesserung der Lebensqualität der Krebskranken bei. In zahlreichen klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Brustkrebs-Patientinnen deutlich seltener gravierende Knochenkomplikationen erleiden, wenn sie Bisphosphonate erhalten. Deren Nebenwirkungen betreffen 2 bis 3 % der Patientinnen. Damit ist diese Therapie weitaus verträglicher als die meisten anderen Krebstherapien, berichtete Prof. Ingo J. Diel (Mannheim).

### „Akute-Phase-Reaktion“

Die „Akute-Phase-Reaktion“ ist die häufigste Nebenwirkung. Sie tritt ausschließlich bei intravenöser Applikation von Bisphosphonaten auf, meist nach der ersten Infusion. Die grippeähnlichen Symptome lassen sich mit NSAR und fiebersenkenden Maßnahmen gut behandeln. Sie bilden sich meist nach 48 Stunden zurück.

### Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten nur bei oral anwendbaren Bisphosphonaten auf. Sie seien viel seltener als von vielen Onkologen be-

hauptet, so die Erfahrung von Diel. In der Onkologie sind in Deutschland zur Therapie von Knochenmetastasen nur zwei orale Bisphosphonate zugelassen: Clodronat und Ibandronat. Vorteilhaft ist, dass sie weder leber- noch nierentoxisch sind.

### Renale Toxizität

Bei intravenöser Bisphosphonat-Therapie ist die renale Toxizität zu beachten. Die einzelnen Substanzen haben unterschiedliche Pharmakokinetiken und unterscheiden sich daher in ihren Komplikationsraten erheblich. Beispielsweise liegt die Rate unerwünschter renaler Wirkungen bei der Behandlung mit Ibandronat (Bondronat®) auf Plazeboniveau. Es gibt auch keine Hinweise auf eine sich akkumulierende Nierentoxizität durch das Mittel. Bei schweren Knochen-schmerzen hatte auch hochdosiertes Ibandronat keine zusätzlichen unerwünschten Nebenwirkungen.

### Kieferosteonekrosen

Als extrem schwere, aber seltene Nebenwirkung der Bisphosphonate gilt die Kieferosteonekrose. Diese kaum zu behandelnde Komplikation geht mit Nekrosen der Kieferknochen, eitriger Sekretion und Knochenfreilegung einher. Der Pathomechanismus ist nicht geklärt, ebensowenig die Frage, warum nur die Kieferknochen betroffen sind. Vermutlich spielen – neben der Bisphosphonat-Therapie – die Zahngesundheit und Zahnbehandlungen eine Rolle, erklärte Diel.

### Durchbruchschmerzen

Patienten mit chronischen Schmerzen und einer Opioid-Dauertherapie sollten für den Fall von Durchbruchschmerzen eine rasch wirksame, einfach anzuwendende und individuell gut dosierbare Bedarfsmedikation zur Hand haben, referierte Dr. Thomas Nolte (Wiesbaden).

### Zusätzliche Belastung und Einbuße an Lebensqualität

Akute Schmerzattacken unter einer Basistherapie mit Retardopioden sind bei Patienten mit chronischen Schmerzen häufig: Bei ca. 80 % der Krebskranken, vor allem in der letzten Lebensphase, kommt es zu Durchbruchschmerzen. Solche Durchbruchschmerzen können mehrmals täglich auftreten – entweder spontan oder ausgelöst durch Husten, Bewegung oder auch psychische Erregung. Sie sind meist sehr intensiv und dauern ein paar Minuten bis wenige Stunden an. Für den Patienten bedeutet jede Durchbruchschmerz-Attacke eine erhebliche Belastung und Einbuße an Lebensqualität.

Diese Durchbruchschmerzen werden mit Hilfe einer verordneten Rescuemedikation behandelt, so dass sich der Patient selbst eine rasch wirksame zusätzliche Schmerzdosis verabreichen kann.

Für die Akuttherapie bei Durchbruchschmerzen sind orale, sublinguale und rektale, nicht-retardierte Opiode nicht geeignet, da deren Wirkung meist erst nach 20 bis 30 Minuten, bei Suppositorien erst nach 60 bis 90 Minuten einsetzt. Bei Durchbruchschmerzen kann das dazu führen, dass die Wirkung erst einsetzt, wenn die Schmerzattacke bereits vorbei ist. Für den Patienten, der ein Schmerzmaximum nach durchschnittlich 3 Minuten erlebt, entsteht eine Schmerzlücke, die ihn physisch und psychisch stark belastet.

### Rasche Linderung durch oral-transmukosales Fentanyl

Eine Linderung der Schmerzen wird durch die Verabreichung eines nicht-retardierten, stark analgetisch wirkenden Opioids erreicht, dessen Wirkdauer der Länge der Schmerzattacke und die Wirkstärke der Schmerzintensität entspricht. Hier stehen entweder intravenöse Opiode oder der oral-transmukosale Fentanylcitrat-Stick (Actiq®) zur Verfügung.

mk ◀

8. Münchener Fachpresse-Workshop „Supportivtherapie in der Onkologie“.

## Aromatasehemmer in der Therapie des Hormonrezeptor-positiven frühen Mammakarzinoms

### „Upfront“ versus „Switch“ und „Sequenz“

Die adjuvante Hormontherapie des frühen Estrogen-sensitiven Mammakarzinoms bei der postmenopausalen Patientin hat erstmals seit Einführung des Tamoxifens durch die Aromatasehemmer wieder einen entscheidenden Schritt nach vorne getan. Für Anastrozol (Arimidex®) liegen umfangreiche Daten vor, die den Benefit seines Einsatzes von Beginn an („upfront“) belegen. Aber auch bei einer Umstellung („switch“) von Tamoxifen auf Anastrozol wurde jetzt in einer Studie ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen.

#### Therapieplanung: „Switch“ ist nicht gleich „Sequenz“

Bereits mit Tamoxifen behandelte Patientinnen können von einer Umstellung auf Anastrozol noch profitieren. Das ist das übereinstimmende Ergebnis dreier so genannter Switch-Studien, der italienischen ITA-Studie (n = 448), der deutschen ARNO 95-Studie (n = 979) und der Studie ABCSG-8 (n = 2 579).

In den „Switch“-Studien wurden nur die zwei bis drei Jahre nach der Umstellung mit einer Weiterbehandlung mit Tamoxifen verglichen. Demnach wurden Frauen, die wäh-

rend der anfänglichen Tamoxifen-Phase bereits ein Rezidiv hatten, in den „Switch“-Studien nicht erfasst. Entsprechend warnen Experten davor, die Ergebnisse der Switch-Studien auf eine prospektive, d.h. von vornherein geplante Sequenztherapie übertragen zu wollen (Abb. 1).

Für die Patientinnen, die in den Switch-Studien nach zwei bis drei Jahren von Tamoxifen auf Anastrozol umgestellt worden waren, ergaben sich nach dem Switch kumulativ eindeutige Vorteile bezüglich des ereignisfreien Überlebens. Dies führte zur expliziten Zulassung von Arimidex® zur Switch-Therapie, d.h. zum Einsatz nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen mit hormonsensitivem Mammakarzinom.

In einer Metaanalyse der drei „Switch“-Studien, die die Daten von insgesamt 4 006 Patientinnen umfasst, wurde ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Umstellung von Tamoxifen auf Anastrozol nach zwei bis drei Jahren deutlich [1].

Außerdem belegt eine aktuelle Einzelauswertung der ARNO 95-Studie, dass Anastrozol das Gesamtüberleben signifikant verlängert: Patientinnen, die nach zweijähriger adjuvanter Ta-

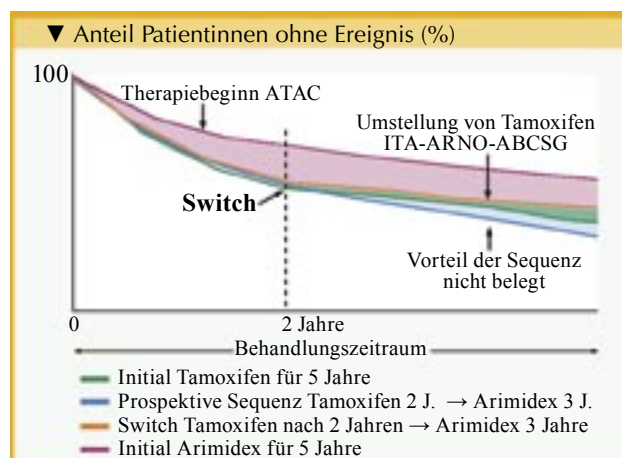


Abb. 1: Anteil der Patientinnen, die unter verschiedenen Therapieoptionen in unterschiedlichen Studien während des fünfjährigen Behandlungszeitraums ereignisfrei geblieben sind.

moxifen-Therapie auf den Aromatasehemmer umgestellt wurden, hatten im Vergleich zu denjenigen, die die Behandlung mit Tamoxifen fortsetzten, ein um 47 % verringertes Sterberisiko (Abb. 2; [2]).

#### „Upfront“: Aromatasehemmer, wenn das Rezidivrisiko am höchsten ist

In der großen Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination(ATAC)-Studie über fünf Jahre war Anastrozol dem bisherigen Standardmedikament signifikant überlegen. Diese Überlegenheit kommt in den ersten zwei bis drei Jahren nach der Operation besonders zum Tragen, da das Rezidivrisiko in dieser Zeit am höchsten ist. Hieraus leitet sich der Anspruch ab, bei Frauen, die heute zur Entscheidung für eine adjuvante Therapie anstehen, von Beginn an mit einem Aromatasehemmer einzusteigen. Red ◀

#### Literatur:

- [1] Jonat W, et al. 2005. Breast Cancer Res Treat 94(Suppl 1):11 Abstr. #18.
- [2] Kaufmann M, et al. 2006. J Clin Oncol 24(18S): Abstr. #547; Proceedings ASCO

Nach dem Vortrag von Prof. Dr. med. C. Jäckisch (Offenbach) „Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms – 'Upfont' versus 'Switch' und 'Sequenz'. Breast Cancer Summit der AstraZeneca GmbH in Frankfurt am Main am 28. Oktober 2006.

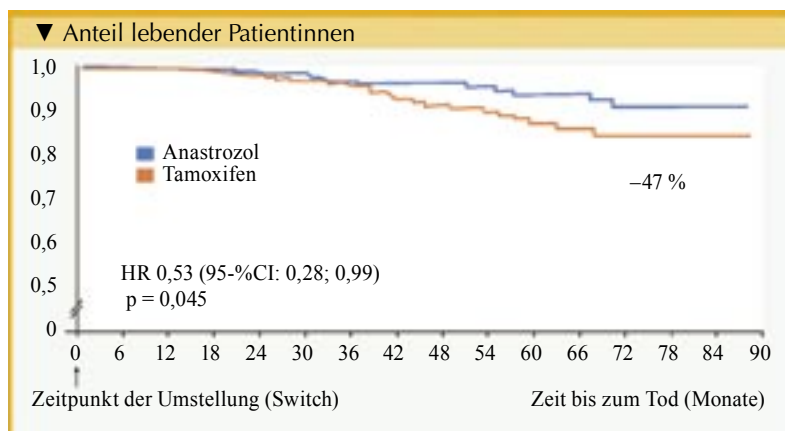


Abb. 2: ARNO 95-Studie: Signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos um 47 % durch Umstellung von Tamoxifen auf Anastrozol (nach Kaufmann M, et al. 2006.).



Schwer zu beurteilendes atrophisches Zellbild im Vaginalabstrich

## Aufhellung mit lokalem Estriol verbessert Beurteilung von Zytologie und Kolposkopie



PD Dr. med.  
Andreas Clad  
(Freiburg)

**E**ine Aufhellung mit lokal applizierten Estrogenen lohnt bei jedem auffälligen zytologischen vaginal- oder Zervixabstrich einer Frau, die mehr als 55 Jahre alt ist und keine Hormone anwendet. Die topische Hormontherapie minimiert falschpositive Befunde, da die Zellen der atrophischen Schleimhaut wieder besser ausdifferenzieren und deshalb zytologisch – und kolposkopisch – besser zu beurteilen sind.

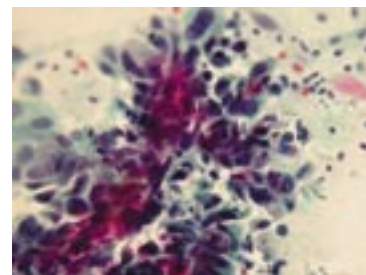
Selbst ein hochgradig Dysplasie-verdächtiger Befund kann sich nach einer angemessenen Aufhellung als unauffällig „entpuppen“, wie PD Dr. Andreas Clad anhand eines Falles (Zustand nach Hysterektomie wegen CIN III) aus der Universitäts-Frauenklinik Freiburg aufzeigt: Im Verlauf einer dreimonatigen Behandlung mit OeKolg<sup>®</sup> verbesserte sich der kolposkopisch unauffällige, aber zytologisch gravierend als Pap V eingestufte Befund im oberen Vaginaldrittel (V. a. mittelhoch differenzier-

tes Plattenepithelkarzinom) auf Pap III D und schließlich auf Pap II. Der Krebsverdacht war damit ausgeräumt (siehe Kasten).

Die Transformationszone (Grenze zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel an der Portio) ist bei Frauen in der Postmenopause in den Zervixkanal hinein verschoben. Ohne Hormonsubstitution kommt es zur Atrophie des Plattenepithels der Vagina und der Portio: Das unter Estrogenen über zehn Zellschichten dicke Plattenepithel verdünnt sich bis auf wenige Zellschichten, und die einzelnen Zellen werden klein und rund mit wenig Zytoplasma, zeigen also eine geringe Ausreifung. Dieses atrophische Plattenepithel ist mikroskopisch oft schwer von dysplastischen Zellen zu unterscheiden. Auch die Essig- und Jodprobe büßt bei atrophischem Plattenepithel erheblich an diagnostischer Aussagekraft ein, da sich die atrophischen Zellen aufgrund des geringen Glykogengehaltes kaum mit Jod anfärben lassen und somit ähnlich wie dysplastisches Plattenepithel jodnegativ erscheinen können.

Bei besonders zweifelhaften Befunden oder hochgradiger Ausreifungsstörung ist zur Aufhellung eine mehrwöchige vaginale Gabe von Estrogenen (insbesondere Estriol) notwendig. Zu Beginn empfiehlt Clad drei- bis viermal die Woche die Applikation von OeKolg<sup>®</sup> forte Ovula, die durch die spezielle Galenik als fettlösliche Zubereitungsform auch bei entzündlich-atrophischer Vagina leicht einzuführen sind und dadurch eine mechanische Irritation weitestgehend vermieden wird. Ist das Plattenepithel wieder aufgebaut, reicht eine Applikation zweimal wöchentlich. Dabei können auch Zäpfchen oder die Cremeform eingesetzt werden.

Wenn die Patientin weiterhin Ovula verwenden möchte, empfiehlt sich ein mindestens viertägiger Abstand zwi-



Pap IV b: Vaginal Ca-Zellen (Foto: A. Clad).

schen der letzten Applikation und dem Vaginalabstrich, damit makroskopisches und mikroskopisches Bild nicht durch Fettreste gestört werden.

Eine Atrophie des Vaginalepithels ist bei über 60 % der Frauen nachzuweisen, bei denen die Menopause vier Jahre oder mehr zurückliegt und die keine Hormontherapie durchführen. Hier drängt sich die Überlegung auf, ob bei diesen Frauen nicht generell eine Aufhellung vor der Früherkennung sinnvoll wäre, da die Zytologie eben nicht selten schwierig zu beurteilen ist und auffällige Befunde eine erhebliche psychische Belastung für die Patientin darstellen? Dieser Vorschlag ist für Clad zwar logisch, aber kaum umzusetzen. „Ergibt die Zytologie einen Pap-II-Befund, ist in der Regel keine Aufhellung nötig. Anders liegt die Situation bei Beschwerden durch die Atrophie. Bei allen auffälligen zytologischen Befunden jedoch ist die Aufhellung mit lokalem Estriol dringend indiziert!“ (z.B. OeKolg<sup>®</sup> forte Zäpfchen über zehn Tage).

Kontrollen nimmt Clad nach drei Monaten vor. Spätestens zu diesem Zeitpunkt weist das Vaginalepithel – auch bei zunächst hochgradig atrophischem Befund – wieder die typische Form und Größe wie vor der Menopause auf und lässt sich sowohl gut mit Jod anfärben als auch zytologisch klarer von Dysplasien unterscheiden.

Dr. R. Leinmüller, Wiesbaden

### Vom Krebsverdacht zum Pap II

Bei der 70-jährigen Patientin wurde in der Nachsorge am Vaginalstumpf zuerst ein Pap IV b diagnostiziert. Sechs Monate zuvor war eine Konisation bei Pap V / histologisch CIS durchgeführt worden (CIN III im Gesunden entfernt, endozervikale Zytologie nach Konisation ergab Pap IV b). Die anschließende Hysterektomie (mit Adnexentfernung) war histologisch unauffällig. Da die Patientin hierdurch ein erhöhtes Risiko für schwere vaginale Dysplasien (VAIN III) trägt, wurde sie in der Nachsorge vorgestellt.

Die Knipsbiopsie zum Zeitpunkt des Pap IV b am oberen Vaginalpol ergab nur eine leichte vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN I). Bei einem Pap IV b wäre jedoch eine schwere Dysplasie (VAIN III) oder gar ein beginnendes Vaginalkarzinom zu erwarten gewesen. Einen Monat später zeigte die Kontrolle dann einen Pap V mit einem Zellbild wie bei einem Plattenepithelkarzinom der Vagina, G2. Daraufhin Beginn der Therapie mit OeKolg<sup>®</sup> forte Ovula viermal wöchentlich intravaginal. Nach zwei Monaten zeigte sich ein Pap III D, nach drei Monaten ein Pap II (HPV-DNA negativ). Auch zwei Jahre später unter OeKolg<sup>®</sup> Ovula zweimal wöchentlich blieb es bei einem Pap II im Vaginalabstrich.

## Pharmainformationen

## Ein IVF-Laser aus Deutschland jetzt auch in USA zugelassen

Es ist jetzt mehr als zwölf Jahre her, dass ein Forscherteam an der Universität Lausanne/Schweiz Pionierarbeit bei der Entwicklung eines Lasers für die Fortpflanzungsmedizin leistete. Das Ergebnis dieser Arbeiten – ein Infrarotlaser, der kontaktfrei durch das Objektiv eines Mikroskops arbeitet – sollte sich als der „Königsweg“ herausstellen. Die Vermarktung wurde 1997 von der Firma MTG (Altdorf) übernommen. Seit dem Jahr 2000 erfolgt auch die Produktion des Lasers in Deutschland. Heute ist er als Software-gesteuertes, komfortables Routineinstrument unter dem Namen OCTAX Laser Shot™ weltweit im Einsatz. Anwendung findet dieser Laser vor allem im IVF-Labor zur Öffnung der Schutzhülle menschlicher Eizellen oder früher Embryonen.

Das technische Konzept wurde bereits vor Einführung in die klinische Routine in einer Serie von Experimenten ausführlich auf seine Anwendungssicherheit getestet. Später wurden in einer ungarischen

Follow-up-Studie Kinder untersucht, die aus laserbehandelten Embryonen entstanden waren. Die Ergebnisse bestätigten die Sicherheit des OCTAX-Lasers. Offizielle Anerkennung erfuh dieses einmalige Sicherheitskonzept Ende Dezember 2006 durch die FDA: Nach einem mehrjährigen Verfahren erteilte die Behörde, die für die Prüfung von Nahrungsmitteln, Medikamenten und medizinischen Geräten zuständig ist, die Zulassung für den US-amerikanischen Markt. *Le* ◀

## Erstes Testosteronpflaster für Frauen

**Der steile abrupte Hormonabfall – verursacht durch Ovarrektomie – hat als Folgen starke negative Symptome. Viele Frauen leiden nach diesem gynäkologischen Routineeingriff an Störungen mit vermindertem sexuellen Verlangen, auch Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) genannt. Durch die Testosteronsubstitution kann der einstige Testosteronspiegel wieder ausgeglichen und auch die Symptome gemildert werden. Ein speziell für Frauen entwickeltes Testosteronpflaster Intrinsa® ist seit dem 15. Februar 2007 auch in Deutschland erhältlich.**

## Mit Testosteronpflaster signifikanter Anstieg des sexuellen Wohlbefindens

Untersucht wurden insgesamt 1 095 Frauen, denen beide Eierstöcke und die Gebärmutter entfernt worden waren. Nach dieser chirurgisch induzierten Menopause litten alle Frauen an HSDD. In klinischen Studien bekamen die Probandinnen zusätzlich zur Estrogentherapie ein Pflaster entweder mit Placebo oder mit 300 µg Testosteron verabreicht. Das Pflaster wurde auf die Bauchdecke geklebt und zweimal wöchentlich gewechselt. Nach sechs Monaten zeigte sich der Erfolg: Probandinnen der Testosterongruppe berichteten über häufigere befriedigende sexuelle Aktivitäten als die Frauen der Placebogruppe [1, 2]. Unerwünschte Nebenwirkungen waren ähnlich gering wie beim Placebopflaster. Zu den häufigsten zählten Hautirritationen, Infektion der oberen Atemwege und Hirsutismus. *mk* ◀

## Literatur:

- [1] Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. 2005. Testosteronpflaster steigert die sexuelle Aktivität und das Verlangen bei Frauen in der chirurgischen Menopause mit HSDD. *J Clin Endocrinol Metab* 90(9):5226-5233.  
[2] Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. 2005. Testosterone Patch for Low Sexual Desire in Surgically Menopausal Women: A Randomized Trial. *Lippincott Williams & Wilkins* 105(5):944-952.

## IMPRESSUM

## Herausgeber:

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

## Chefredaktion und Schriftleitung:

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

## Redaktion:

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

## Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. Heinz Kölbl  
Prof. Dr. med. A.O. Mueck  
Prof. Dr. med. A. Heufelder  
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

## Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le), Dr. R. Manz (RM)

## Korrektur:

Marika Kuppe

## Verlag:

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

## Layout/Satz:

Tobias Schindler

## Anzeigen:

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

## Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom  
01. Januar 2007

## Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Auflage: 14 000

## Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

## Abonnement:

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

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen. Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren. Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1863-7019

*Anzeige*