

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Medizin für die Frau

Journal für Menopause 2007; 14 (2) (Ausgabe für Schweiz), 22-46

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig





R. Widmer, Solothurn

Phytotherapie beim prämenstruellen Syndrom

Prämenstruelle Beschwerden und Besonderheiten sind nahezu jeder Frau bekannt. Sie sind höchst unterschiedlich ausgeprägt und werden praktisch durchwegs negativ bewertet. Oft reicht eine veränderte Sichtweise auf weibliche zyklische Befindlichkeiten, um den Leidensdruck entscheidend zu vermindern.

Insbesondere erweist sich das Erkennen des Regenerationspotentials bei Rückzugs- und Abgrenzungswünschen als hilfreich. Wird dennoch eine medikamentöse Behandlung gewünscht oder sind die Beschwerden sehr beeinträchtigend, ist die Therapie der Wahl die Heilpflanze *Vitex agnus castus*, Mönchspfeffer. Als Phytotherapeutikum weist sie ein exzellentes Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis auf mit breiter Anwendungsindikation und ist dadurch den synthetischen Medikamenten überlegen. Weitere Heilpflanzen kommen bei Nicht-Ansprechen in Frage.

Prämenstruelles Syndrom (PMS)

Praktisch sämtliche möglichen zyklischen Beschwerden lassen sich in der zweiten Zyklushälfte lokalisieren, sogar bei Einnahme von Ovulationshemmern. Über 150 Symptome können dem PMS zugerechnet werden. Dabei handelt es sich um physische, psychische und das Verhalten betreffende Beschwerden. Besonders häufig sind Brustspannen, Kopfschmerzen, Reizbarkeit und depressive Verstimmungen. Sie können sporadisch oder regelmässig auftreten und in unterschiedlicher Ausprägung. Immer aber treten sie in der zweiten Zyklushälfte auf und verschwinden im Verlaufe der Menstruation. Es muss per Definition mindestens eine beschwerdefreie Woche folgen.

Junge Frauen

Junge Frauen sprechen in der Konsultation selten von sich aus über prämenstruelle Beschwerden. Erst gezieltes Nachfragen bringt sie an den Tag. Bei der gynäkologischen Anamnese soll deshalb ge-



Abb.: Mönchspfeffer ist das Mittel der Wahl beim PMS

zielt nach PMS gefragt werden, ebenso nach Dysmenorrhoe oder Mittelschmerz.

Prämenopausale Frauen

Die weniger jungen Frauen, vor allem die prämenopausalen, melden sich häufig explizit wegen eines prämenstruellen

Syndroms, eventuell kombiniert mit einer Corpus-luteum-Insuffizienz. Diese frühe Phase der Gestagenschwäche (oder Östrogendominanz) muss erkannt werden. Östrogene würden die Beschwerden verstärken, Gestagene lindern. Die gestagenähnlichste wirksame Heilpflanze ist *Vitex agnus castus*.

Die typische prämenopausale Frau ist ca. 45- bis 49-jährig und meldet sich in der Sprechstunde mit: kürzeren Zyklen, einer verstärkten Menstruationsblutung, etwas vermehrtem Schwitzen, aber noch keinen Wollungen, PMS-ähnlichen Symptomen wie Stimmungstiefs gepaart mit gleichzeitiger Gereiztheit und Übersensibilität, Kopfschmerzen, Mastodynie, «dickem Bauch», Konzentrationsschwierigkeiten etc.

Es ist weiter nicht erstaunlich, dass bei der enormen Vielfalt der möglichen Beschwerden die Ätiologie nur in Ansätzen verstanden werden kann. Nach heutiger Auffassung handelt es sich um ein komplexes Zusammenspiel von Hormonen, Neurotransmittern und soziokulturellen Faktoren.

Umgekehrt wirken Stimmungen, Gedanken und Lebensstil auf die Hormone und Neurotransmitter ein.

Zyklus versus Gleichförmigkeit

Jede Frau im fertilen Alter hat ihren eigenen Zyklus. Viele Frauen kennen Tage mit Energieschüben, grosser sexueller Lust um den Eisprung herum, Tage mit

Aufräum- und Putzanfällen sowie Stimmungsschwankungen vor der Periode. Dem zyklischen Wesen der Frau stehen männliche Merkmale entgegen wie Gleichförmigkeit und Rationalität, verbunden mit konstanter Leistungsfähigkeit und Planbarkeit, was Zuverlässigkeit und Sicherheit vermittelt. Gefühle und Emotionen, Irrationales, Wechselhaftes und Spontanes werden leider als störend und bedrohlich empfunden. Reizbarkeit gilt als unweiblich und unattraktiv.

Konflikte als Herausforderung

Der Zyklus mit all seinen körperlichen und seelischen Facetten gehört während der Fertilität zum Frausein. Er trägt zu weiblicher Lebendigkeit bei. Diesen Reichtum zu schätzen ist nicht immer einfach. Frauen kommen unweigerlich in Konflikt mit:

- 1) dem gängigen Rollenbild der dienenden lieben Frau
- 2) den unflexiblen Leistungserwartungen zu Hause und am Arbeitsplatz

In diesem Spannungsfeld ist jede Frau herausgefordert, ihren eigenen Weg zu finden.

Lösungswege

Es geht darum, statt gegen die weibliche Natur anzukämpfen sie prinzipiell anzunehmen und die unangenehmen Spitzen der Beschwerden zu brechen. Zu liebe und rollentreue Frauen dürfen ruhig wenigstens einmal im Monat kraft ihrer Tage ihre Meinung prägnant zum Ausdruck bringen, sich abgrenzen oder mal auf den Tisch hauen. Viele Frauen möchten sich periodisch zurückziehen. Aber die wenigsten leben in einem Kontext, wo sie sich verkrümmeln, die Decke über den Kopf ziehen und in Ruhe schmollen oder menstruieren können. Nichtsdestotrotz gilt es, Inseln zu schaffen, um sich regenerieren zu können.

Vitex agnus castus, Mönchspfeffer

Das Mittel der Wahl beim PMS ist Vitex agnus castus, Mönchspfeffer. Am besten erforscht sind Extrakte aus der Frucht. Sie binden sich an Dopamin- und Opiatrezeptoren. Zwar ist der genaue Wirkungsmechanismus nicht bekannt, jedoch belegen zahlreiche Studien die Wirksamkeit auf alle Kategorien von prämenstruellen Beschwerden (psychisch,

somatisch, das Verhalten betreffend). Das Dosierungsschema geht auf die wegweisende Schellenberg-Studie von 2001 zurück: 40mg eines Mönchspfeffer-Extraktes täglich über 3 Monate war hochsignifikant erfolgreich. Andere Dosierungsschemata wurden nicht erforscht.

Phyto-Gyni-Netzwerk HERBADONNA

Workshops in Solothurn in der Schweiz: Erfahrungswissen bündeln und weitergeben, Erfahrungsaustausch, Ausbildungszirkel, Vernetzung. An Austausch über und an Fortbildung in Phytotherapie in der Frauenheilkunde interessierte Fachpersonen melden sich bitte bei bfalch@gmx.ch oder regina.widmer@frauenpraxis-run.ch

Die Erfahrung in der Praxis zeigt, dass Mönchspfeffer

1. noch viel breiter eingesetzt werden kann, namentlich beim prämenopausalen PMS und bei der Dysmenorrhoe. Die Kombination von PMS und Dysmenorrhoe ist häufig anzutreffen. Das Mönchspfefferpräparat soll jeweils bis und mit Menstruation eingenommen werden.
2. sehr wohl individuell und zyklusgerecht dosiert werden kann. Meist reicht eine Verabreichung in der zweiten Zyklushälfte. In der Praxis kann beobachtet werden, dass der Wirkungseintritt ungewöhnlich schnell ist für ein Phytotherapeutikum: meist innerhalb von ein bis zwei Stunden.

Folgendes Dosierungsschema hat sich in der Praxis bewährt:

- während eines Zyklus täglich 1 Dragée, meist Beginn am Konsultationstag bis und mit Menstruation, bei Erfolg;
 - nur noch während der zweiten Zyklushälfte einmal täglich, bei Erfolg;
 - nur noch letzte Woche prämenstruell einmal täglich, bis nur noch Einnahme beim Einsetzen der Symptome.
 - doppelte Dosierung möglich (z.B. in akuten Situationen)
 - so lange therapieren wie nötig
- Harmlose Blutungsunregelmässigkeiten können auftreten, selten Exantheme und andere unerwünschte Wirkungen. Bei Nichtansprechen kommen andere Heilpflanzen in Frage.

Yams

Die Yamswurzel (*Dioscorea villosa*) wirkt mit dem Hauptwirkstoff Diosgenin ebenfalls gestagenähnlich. Es gibt in der Schweiz ausser der Urtinktur kein zugelassenes Yamswurzel-Präparat. Erhältlich sind ausserdem Yamswurzel-Gele und -Crèmes, die bei Mastodynie wirksam sind.

Nachtkerze

Das Samenöl der Nachtkerze (*Oenothera biennis*) enthält γ -Linolensäure, welche indirekt auf den Prolaktinspiegel wirken soll. Die Datenlage ist unklar. Es gibt aber Frauen, die von dieser Therapie profitieren.

Traubensilberkerze

Obwohl das Hauptindikationsgebiet der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) die Östrogendefizitphase ist, kann sie auch bei PMS eingesetzt werden.

Erhältliche Präparate

Kassenzulässige Präparate in der Schweiz:

In der SL (Spezialitätenliste, d.h. Grundversicherung) sind:

PreMens®, Opan®, Epogam®, Cimifemin®, Cimifemin® uno, Climavita®, Mafem® eco natura®, Feminelle®

Präparate ausserhalb der SL-Liste:

Emoton®, Herbamens®, Prefemin®, Biennol®, Burgerstein EPO Nachtkerzenöl, Efamol®, EPO 500 Nachtkerzenöl, Femicin®, HERBAGyn®

Literatur:

- Frauen-Heilkunde und Geburts-Hilfe, Integration von evidence-based Medicine in eine frauenzentrierte Gynäkologie, Maria J. Beckermann, Friederike M. Perl, Schwaabe Verlag Basel, 2004, ISBN 3-7965-1600-9
- Schellenberg R, Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001 Jan 20; 322 (7279): 134-137

Autorin:

Dr. med. Regina Widmer, Frauenärztin FMH, Frauenpraxis Runa, Theatergasse 26, 4500 Solothurn

Korrespondenz:

regina.widmer@frauenpraxis-run.ch
www.frauenpraxis-run.ch
 fch070222

ccMHT

Geringes Risiko bei guter Symptombekämpfung

1994 wurde von Heikkinen et al mit Unterstützung von Orion Pharma eine Studie begonnen, in der die Wirkung verschiedener Dosierungen von Indivina® auf klimakterische Symptome geprüft wurde. Die Langzeitergebnisse bestätigen die hohe Wirksamkeit kombinierter niedrig dosierter Östrogene und Gestagene bei gleichzeitiger minimaler Nebenwirkungsrate.

Von der Dosisfindungs- zur Langzeitstudie

Mit einer geplanten Dauer von 24 Monaten starteten 1994 Heikkinen et al in Finnland eine randomisierte doppelblinde Studie zur kontinuierlichen kombinierten menopausalen Hormontherapie (ccMHT). Die Untersuchung war primär als Dosisfindungsstudie angelegt. 419 postmenopausalen Frauen wurden randomisiert vier verschiedenen dosierte Kombinationen aus Östradiolvalerat (E₂V) und Medroxyprogesteronazetat (MPA) zugeordnet:

- 1mg E₂V/2,5mg MPA
- 1mg E₂V/5mg MPA
- 2mg E₂V/2,5mg MPA (nach Jahr 7 beendet)
- 2mg E₂V/5mg MPA

Die Patientinnen waren gesund, nicht hysterektomiert und befanden sich im Alter zwischen 45 und 65 Jahren. Der Eintritt in die Menopause lag mehr als drei Jahre zurück. Nach zwei Jahren wurde die Studie zum Zweck eines zusätzlichen Datengewinns zuerst im einfachblinden und dann im offenen Design weitergeführt. Das primäre Studienziel war die Feststellung der Blutungskontrolle durch Indivina® bei postmenopau-

salen Frauen, das sekundäre die Erforschung der Medikamentenwirkung auf Endometrium, klimakterische Symptome, Knochendichte sowie Wirksamkeit und Sicherheit.

Postmenopausale Symptome wurden mit visuellen Analogskalen erfasst, die Knochendichte mittels DXA. Die Patientinnen führten Tagebücher, um die Blutungshäufigkeit zu dokumentieren, Fragebögen dienten der Feststellung der Lebensqualität. Zur Erfassung eventueller pathologischer Veränderungen wurden Mammographien und Endometriumbiopsien sowie vaginale Sonographien durchgeführt.¹

Wirksamkeit & Sicherheit nach neun Jahren

Die Studie wurde im Jahr 2004 beendet und ist vermutlich jene randomisierte MHT-Studie mit dem weltweit längsten Zeitrahmen. Sie bietet Langzeitdaten zur kontinuierlichen kombinierten MHT in niedriger sowie in Standarddosierung. Indivina® ist die einzige Doppel-Low-Dose-MHT, die mit solchen Daten aufwarten kann.

Im Verlauf von 84 vollendeten Behandlungszyklen wurden unter allen Dosis-kombinationen eine gute Blutungskontrolle und ein guter Endometrium-schutz dokumentiert. 90% der Frauen im niedrigsten Dosierungsarm wiesen nach vier Monaten keine Symptome im Sinne einer Blutung auf. Insgesamt beeinflusste die geringer dosierte Hormontherapie das Blutungsprofil günstiger als die Standarddosis. Ebenfalls in allen Gruppen wurde eine hohe Verträglichkeit beobachtet, was besonders auf das Kollektiv mit der niedrigsten Dosierung zutraf ($p < 0,009$ vs. die anderen Studienarme).

Auch die klimakterischen Symptome zeigten unter allen vier Kombinationen einen Rückgang, wobei die niedrige Dosierung der Standarddosis

Neun-Jahres-Sicherheitsdaten³

	1/2,5 (n=69)	1/5 (n=70)	2/2,5 (n=140)	2/5 (n=140)
Insult	0	2	0	3
Lungenembolie	0	1	2	0
TVT	0	1	2	1
Mammakarzinom	0	3	1	5
Endometriumkarzinom	0	0	0	0
Ovarialkarzinom	0	0	1	0
Cholangiokarzinom	0	0	1	0
Verstorben	0	0	2	1

Tab.: Nebenwirkungsraten in den vier E₂V/MPA-Dosierungskollektiven nach Beendigung der Studie

an Wirksamkeit nicht nachstand. Die meisten Frauen waren nach vier Wochen symptomfrei. Dieser Effekt hielt über die Dauer der Studie unvermindert an.²

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Durchbruchblutungen, Kopfschmerz/Migräne, Bauchschmerzen und Stimmungsschwankungen. Bei keiner der Teilnehmerinnen traten schwere kardiovaskuläre Komplikationen ein. Die Insultrate lag unter dem in Finnland altersüblichen Durchschnitt, die Mammakarzinominzidenz bewegte sich auf nationalem Niveau.² Zwischen dem siebten und dem neunten Studienjahr ergaben sich keine Änderungen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils. Die Follow-up-Daten nach Beendigung der Studie bestätigten darüber hinaus, dass niedrige Dosierungen den höheren im Hinblick auf die Verbesserung der klimakterischen Symptomatik ebenbürtig sind. Die Sicherheit ist im Verhältnis gesteigert (Tab.). Eine Dosisreduktion im Laufe der Studie führte nicht zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der klimakterischen Symptome.³

Generelle Zunahme der Knochendichte

Die kombinierte Hormonersatztherapie galt lang als Therapie der Wahl zur Prävention der Osteoporose. Die Ergebnisse der Women's Health Initiative Study stellten jedoch die Sicherheit einer Langzeittherapie in Frage und lenkten die Aufmerksamkeit auf kurzfristige Therapieprogramme. Unter anderem zielte die Heikkinen-Studie darauf ab, die Entwicklung der Knochendichte unter den verschiedenen Dosiskombinationen zu evaluieren. In allen Therapiearmen fand innerhalb der ersten drei bis vier Jahre der stärkste Anstieg der Knochendichte statt, die mittleren jährlichen Zuwachsraten lagen im Bereich von 1 bis 2%. Am Ende der aktiven Studienperiode bewegte sich die durchschnittliche Zunahme in der Lendenwirbelsäule zwischen 8 und 10%

Änderung der Knochendichte

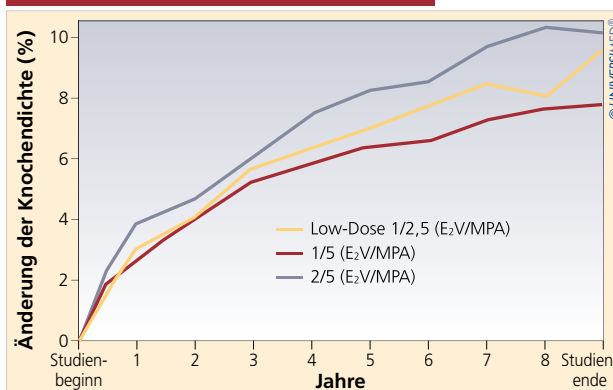


Abb.: Durchschnittliche Zunahme der Knochendichte im Bereich von L2-L4 im Verlauf von neun Jahren⁴

(Abb.) und im Schenkelhalsbereich zwischen 1 und 2%. Mehr als 85% der Frauen, die während der gesamten Studiendauer von neun Jahren teilnahmen, verzeichneten einen Zugewinn an Knochendichte von über 2%. Die Mehrzahl der Patientinnen wies am Ende der Studie normale Werte auf.⁴

Frakturen ereigneten sich im Verlauf der Studie nur sehr selten und ausschliesslich als Folge adäquater Gewalteinwirkung. Hüftfrakturen wurden nicht registriert. Keine der Frauen, die eine Fraktur erlitten, wies eine Osteopenie oder Osteoporose auf.

Die Autoren weisen darauf hin, dass es besonders bei Patientinnen mit niedriger Knochendichte einen Vorteil bringen kann, mit einer niedrigeren Östrogendosis zu beginnen und nach einigen Monaten eine Steigerung vorzunehmen. Die meisten Frauen werden allerdings bereits von der geringeren Östradiolvalerat-Dosis (1mg) im Sinne einer effektiven Prävention postmenopausalen Knochenverlustes profitieren.

Mit ccMHT zu höherer Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen wurde jährlich mittels verschiedener Fragebögen evaluiert. Es wurden signifikante Stimmungsverbesserungen innerhalb des ersten Behandlungsjahres verzeichnet, die bis zum Studienende fort-dauerten. Nach dem Absetzen der Therapie kam es zu signifikanten Verschlechterungen der meisten Items, während bei jenen Frauen, die während des Follow-ups mit der kontinuierlichen

kombinierten MHT fortführen, eine weitere Verbesserung eintrat.³

Im Lichte dieser Ergebnisse erscheint die individuelle MHT-Verordnung mit möglichst niedriger Dosierung als angemessene Form der Therapie zur Behandlung postmenopausaler Symptome. Dies steht in Einklang mit der Empfehlung der International Menopause Society, die weltweit akzeptierte Praxis des Einsatzes von Östrogenen und Gestagenen

auf der Basis einer individuellen Therapie beizubehalten, um klimakterische Symptome zu behandeln, urogenitale Beschwerden zu mindern, Knochenmassverluste zu vermeiden und Atrophien von Haut, Schleimhäuten und bindegewebigen Strukturen zu verhindern.⁵

Literatur:

¹ Heikkinen J et al, *Am J Obstet Gynaecol* 2000; 182: 560–567

² Heikkinen J et al: Long-term safety and tolerability of continuous-combined hormone therapy in postmenopausal women: results from a seven-year randomised comparison of low and standard doses. *J Brit Menopause Soc*; Sept 2004; 95–102

³ Heikkinen J et al: A 10 year follow-up of menopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: update of safety and quality-of-life findings. *J Brit Menopause Soc*; Sept 2006; 115–125

⁴ Heikkinen J and Haapalahti J: Effect of different dose options of continuous combined hormone therapy on bone and bone marker N-terminal propeptide of type I procollagen: results from a long-term study in Finnish postmenopausal women. Genazzani AR, ed. *Postmenopausal osteoporosis: hormones and other therapies*. Pp. 281–288. Taylor & Francis 2006

⁵ International Menopause Society: IMS-Position Statement zur HRT. *Climacteric* 2004; 7: 331–7 (revidierte Version)

Bericht:

Dr. Judith Moser

Publikationen erhältlich bei:

ORION PHARMA AG

Untermüli 11, CH-6300 Zug

Tel.: +41/41/767 40 90

Fax: +41/41/767 40 99

www.orionpharma.ch

fch070228

Kommunikation und Fortbildung entscheidend Tragödien in der Geburtshilfe vermeiden

Univ.-Prof. Dr. James Woods ist Entwickler und Leiter des führenden Fortbildungsprogramms in den USA in der Geburtshilfe. Er stellte dieses im Mai in Vorträgen an der Medizinischen Universität Wien und bei der Gesellschaft der Ärzte (Billrothhaus) vor. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über dieses Programm.



Die enormen Entwicklungen im Bereich der Diagnostik und der Prognosemöglichkeiten im Verlauf von Schwangerschaften führen zu einer höchst anspruchsvollen Situation – Arzt und Patient(in)/Eltern nehmen beide aktiv an der Entscheidung über das Ergebnis einer Schwangerschaft teil. Unter der Voraussetzung der vollen Information und einer klaren Übersicht haben die Eltern die Verantwortung, die Vorgangsweise zu bestimmen.

Damit hat die Kommunikation zwischen Arzt und Patient eine bislang noch nie erreichte Bedeutung erlangt. Es ist ganz entscheidend, dass wir eine Vertrauens-ebene mit den Patienten aufbauen und erhalten und Missverständnisse und Fehlkommunikation vermeiden.

Bedauerlicherweise besteht immer eine hohe Wahrscheinlichkeit für Missver-

ständnisse. Daher stellt eine gute und richtige Kommunikation die größte Herausforderung dar.

Definitiv erschreckend ist die Tatsache, wie leicht Aussagen fehlinterpretiert werden können, insbesondere in emotionsgeladenen Situationen, wenn Probleme auftauchen.

Weshalb manches nicht so funktioniert, wie es soll

Verschiedene Gründe behindern Ärzte und Pflegepersonal beim effektiven Umgang mit Patienten in Problemsituationen. Dies ist meist auf fehlendes Know-how, mangelnde spezifische Ausbildung und persönliche Ängste zurückzuführen. Ängste bestehen vor den Reaktionen der Patienten und wie wir damit umgehen sollen und auch vor unserer eigenen Verantwortung – alles nachvollziehbare Phänomene. Jedoch nur eine proaktive Verhaltensweise in Problemsituationen wird das Ergebnis sowohl für Patienten als auch für uns verbessern und nicht noch weiter verschlechtern. Am Strong Memorial Hospital haben wir eine strukturierte Methode zu unserer eigenen Unterstützung und Absicherung entwickelt, die uns hilft,

Probleme unter best geeigneten Rahmenbedingungen mitzuteilen. Die konsequente Anwendung der einzelnen Schritte zwingt uns quasi dazu, ausreichend Zeit zu widmen und sicherzustellen, dass die Kommunikation mit unseren Patienten für alle Beteiligten funktioniert.

Die einzelnen Schritte bzw. Anforderungen umfassen:

- Kenne alle Fakten
- Zeige Mitgefühl und erkläre
- Suche nach Gründen für Wut oder Zorn
- Lasse den Patienten deine Erklärung wiederholen
- Schätze die Reaktion der Familie ab
- Dokumentiere das Gespräch und die nächsten Schritte

Neben der Fähigkeit, optimal zu kommunizieren, erwartet man von uns Ärzten und unserem Pflegepersonal ein Höchstmaß an fachlichem Wissen. Daher haben wir im Strong Memorial Hospital ein wöchentliches Fortbildungsprogramm mit dem Namen Strong Peri-FACTS entwickelt, das fortlaufend qualitativ hochwertige Fortbildung gewährleistet. Das Projekt befindet sich aktuell im 16. Jahrgang und hat sich mittlerweile in den gesamten USA etabliert.

Heute nimmt bereits jede sechste US-Klinik an dem Programm teil – das sind mehr als 580 Spitäler oder Geburtshäuser. Die Teilnehmerzahlen selbst sind noch beeindruckender, denn mehr als

12.000 Personen in 49 US-Bundesstaaten bilden sich mit Peri-FACTS fort – zum Teil kommen die Interessenten aber auch von außerhalb der USA.

Reichhaltiges Angebot

Das Angebot im Peri-FACTS-Programm ist sowohl didaktisch als auch thematisch breit gefächert und reicht von Informationen zu geburtshilflich relevanten Themen über Fallstudien bis hin zu Lehrvideos. Dabei werden neueste Informationen zu häufig auftretenden Problemen in der Geburtshilfe, aus der Pflege sowie sozioökonomische Themen berücksichtigt.

Ein wichtiges Thema der Fortbildung ist etwa das Herzschlag-Monitoring beim Fötus. Ein weiteres Kernstück des Programms ist es, eine einheitliche Terminologie aller Beteiligten zu fördern, die der Terminologie des National Institute of Health (NIH) entnommen ist – dies stärkt Kernkompetenzen und ermöglicht eine verbesserte Kommunikation. Kollegiales und kooperatives Lernen steht im Vordergrund, was zu verbesserten Resultaten führt.

Klar strukturierter Ablauf in Fortbildungswochen

Das Programm arbeitet in vierwöchigen Zyklen, wobei jeder Zyklus ein spezielles Thema der Geburtshilfe behandelt. So kann man sich innerhalb eines Jahres in

Die Hauptthemen 2007

Reanimation bei Neugeborenen
Intrauterine Wachstumsprobleme
HIV-Update 2007
Transfusion bei Zwillingen
Gesundheitsfürsorge bei Behinderten
Maligne Hyperthermie
ABO-Inkompatibilität
Postpartum Depression
Screening im ersten Trimester
Rolle der interventionellen Radiologie bei Blutungen in der Geburtshilfe
Richtige Ernährung in der Schwangerschaft und beim Stillen (Guidelines)
Frühgeburt

Tab.

Biographie Univ.-Prof. Dr. James Woods



J. Woods, Rochester NY

Univ.-Prof. Dr. James Woods absolvierte sein Medizinstudium an der Bowman Gray School of Medicine, Wake Forest University, danach seine Ausbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe am Tripler Army Medical Center auf Hawaii und in Perinatalmedizin an der University of California, Los Angeles School of Medicine.

Dr. Woods ist leitender Herausgeber von Peri-FACTS, einem wöchentlichen Online-eJournal, das Fortbildung im Bereich Geburtshilfe und der Interpretation von fötalem Herzschlag-Monitoring anbietet. Dr. Woods ist Autor und Koautor von über

140 Artikeln zu maternofötaler Medizin. Zu den von ihm erschienenen Büchern zählen „What Do I Say? Communicating Intended or Unanticipated Outcomes in Obstetrics“ (mit Fay A. Rozovsky, JD, MPH); „Pregnancy Loss, Medical Therapeutics and Practical Considerations“, „Loss in Pregnancy or in the Newborn Period“ sowie „The Patient Safety Compliance Handbook“ (Ko-Herausgeberin: Fay A. Rozovsky).

1996 wurde ein Lehrstuhl zu Ehren von Dr. Woods an der University of Rochester eingerichtet. Viele Jahre lang wurde er in „Best Doctors in America“ genannt, zuletzt im Jahr 2006. Dr. Woods hat auf dem Gebiet der Kommunikation mit Patienten Pionierarbeit geleistet. So entwickelte er Strategien, um die Kommunikation zwischen Ärzten, Patienten und Familienmitgliedern in schwierigen Ausnahmesituationen zu verbessern und als Chance zu nützen.

zahlreichen Themengebieten fortbilden. (Tab.)

Woche 1: Thema: Eine fünf- bis achtseitige Zusammenfassung aktueller Literatur zum gewählten Thema.

Woche 2: Eine aktuelle klinische Fallstudie zum Thema, die eine Sequenz eines Herz-Monitorings enthält, sowie Fragen zur Fallstudie und zur Literatur umfasst.

Woche 3: Literaturstudium zum Thema, in dem spezifische Aspekte behandelt werden.

Woche 4: Eine zweite klinische Fallstudie mit Herzschlag-Monitoring und Fragen zum Fall sowie zur Literatur der vergangenen Woche.

Um den Kurs zu absolvieren, muss die Herzschlagsequenz interpretiert sowie die Fragen zu den Fällen beantwortet und diese für den Review eingesandt werden. Die Antworten zu den Fällen können in der zweiten Woche danach eingesehen werden.

Zielsetzung von Peri-FACTS

Das Peri-FACTS-Programm hat sich als flexible und kostengünstige Fortbildungsmöglichkeit in der Geburtshilfe erwie-

sen, mit dem großen Vorteil, die Fortbildung ortsunabhängig zu ermöglichen. Die Ausbildungsziele werden durch Kurzfilme, Online-Zugang und Testmaterialien erreicht. Einen Zusatznutzen bringen das so entstehende Netzwerk mit anderen Usern, der dokumentierte Lernfortschritt und der Kompetenzgewinn. Das Peri-FACTS-Programm verbessert die Qualität täglichen Handelns, darüber hinaus eignet es sich als Risikomanagement-Tool. Genaues einschätzen und Erkennen einer Sachlage und eine schnelle Reaktion können den Unterschied zwischen einem guten Ergebnis für den Patienten und einer Tragödie ausmachen.

Das Strong Peri-FACTS-Programm finden Sie im Internet unter:

<http://www.urmc.rochester.edu/obgyn/peri-facts/>

Autor:

Univ.-Prof. Dr. James Woods

Vorstand des Department of Obstetrics and

Gynecology, University of Rochester,

Strong Memorial Hospital, Rochester NY, USA

fau070236

Antiemetische Strategien

Prophylaxe und Therapie bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen nach einer Chemotherapie zählen zu den gefürchteten „Top-5-Nebenwirkungen“. Seit der Einführung der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und der Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten stehen äusserst potente Antiemetika zur Verfügung – sogar bei hoch emetogenen Chemotherapien können derzeit durch die kombinierte antiemetische Therapie Übelkeit und Erbrechen bei bis zu 70–90% der Patienten verhindert werden. Die antiemetischen Strategien richten sich nach den MASCC-, ASCO- und NCCN-Guidelines, Letztere wurden im Januar 2007 publiziert.

„Prinzipiell unterscheiden wir nach zeitlichen Gesichtspunkten drei Formen des Chemotherapie-induzierten Erbrechens – das akute, verzögerte sowie antizipatorische Erbrechen“, erklärt Dr. med. Karin Jordan, Klinik für Innere Medizin IV, Hämatologie/Onkologie; Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg, Halle, Deutschland, im Rahmen ihres Vortrages am 17. Ärzte-Fortbildungskurs in St. Gallen. Akutes Erbrechen/Übelkeit tritt innerhalb der ersten 24h nach der Chemotherapie auf, vor allem

verursacht durch Serotonin-Freisetzung, welche aus enterochromaffinen Zellen erfolgt. Verzögertes Erbrechen/Übelkeit tritt im Zeitraum von 24h bis 5 Tage nach einer Chemotherapie auf, vermutlich durch Substanz P vermittelt. Antizipatorisches Erbrechen/Übelkeit ist Folge einer klassischen Konditionierung nach vorausgegangener Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer Chemotherapie und kann daher nicht beim ersten Zyklus einer Chemotherapie auftreten. Diese Form ist medikamentös besonders schwer beeinflussbar. Hauptrisikofaktor für das Chemotherapie-induzierte Erbrechen ist das emeto-

gene Potenzial der Zytostatika. Die Einteilung der einzelnen Chemotherapeutika erfolgt in vier Risikoklassen (Tab. 1), wonach sich auch die antiemetische Prophylaxe richtet.

Individuelle Risikofaktoren stellen gerin-

Das Emesis-Risiko einer Ganzkörperbestrahlung ist hoch, Strahlentherapie des oberen Abdomens ist mit moderatem Risiko assoziiert, Bestrahlung der unteren Thoraxregion, des Beckens, ZNS und der craniospinalen Achse mit einem geringen und Bestrahlung der Extremitäten, der Brust oder im HNO-Bereich mit einem minimalen Emesis-Risiko verbunden.

5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

„Durch die Substanzklasse der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten konnte die antiemetische Therapie zu Beginn der 90er Jahre revolutioniert werden. Sie sind für die Prophylaxe des akuten Erbrechens bei moderat und hoch emetogenen Chemotherapien indiziert“, meint Jordan, ihr Stellenwert in der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens ist hingegen geringer.

„Wichtig für den Einsatz dieser Medikamente scheint, dass die geringste wirksame Dosis ausreichend ist, denn eine Dosissteigerung bleibt bei Sättigung aller Rezeptoren ohne zusätzlichen Effekt, und dass mit täglicher Einmalgabe das Auslangen gefunden wird.“ Eine orale



K. Jordan, Halle:

„Durch die Substanzklasse der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten konnte die antiemetische Therapie zu Beginn der 90er Jahre revolutioniert werden. Sie sind für die Prophylaxe des akuten Erbrechens bei moderat und hoch emetogenen Chemotherapien indiziert.“

ger Alkoholgenuß, weibliches Geschlecht, Alter <35 Jahre, niedriger Karnofsky-Index, vorbestehende Reisekrankheit oder Übelkeit sowie eine vorangegangene Chemotherapie dar. Jordan: „Bei diesen Patienten muss umso mehr auf eine optimale antiemetische Prophylaxe zu Beginn der ersten Chemotherapie geachtet werden.“

Die wichtigsten Substanzklassen im Bereich der antiemetischen Therapie sind die 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, Steroide und Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (Tab. 2). Substituierte Benzamide wie z. B. Metoclopramid haben an Bedeutung verloren.

Gabe ist der intravenösen Applikation bei guter oraler Bioverfügbarkeit (50–80%) der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten ebenbürtig, jedoch teilweise mit erheblichen Compliance-Einbußen bei den Patienten verknüpft. Mit Palonosetron wird dieses Problem umgangen, da nur eine einmalige i.v. Applikation vor Beginn der Chemotherapie erforderlich ist. Die Einnahme sollte 30 Minuten vor der Chemotherapie erfolgen.

Steroide

Der antiemetische Wirkmechanismus der Steroide (Dexamethason, z. B. Fortecortin® 8mg i.v. oder oral) ist nicht bekannt und ihre Wirksamkeit wird häufig unterschätzt. Steroide können sowohl für die Prophylaxe der akuten als auch der verzögerten Form des Erbrechens eingesetzt werden. Aus Praktikabilitätsgründen wird eine Dosierung von 8mg Dexamethason 1x täglich sowohl für die akute und verzögerte Phase sowohl bei der hoch wie auch moderat emetogenen Chemotherapie empfohlen.

Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten

Seit dem Jahr 2003 stehen mit den Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten weitere hochpotente Antiemetika zur Verfügung. Aprepitant ist derzeit der einzige zugelassene Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist, der für die Prophylaxe der Emesis bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie zugelassen ist. Es verhindert, dass Substanz P an den NK1-Rezeptor bindet. Unklar ist hingegen, ob bereits gebundene Substanz P durch Aprepitant aus der Bindungsstelle gelöst werden kann. Studien zufolge kann durch die zusätzliche Gabe von Aprepitant zu Ondansetron und Dexamethason das Auftreten von akutem und besonders verzögertem Erbrechen bei hoch emetogenen Chemotherapien in bis zu 20% der Fälle gesenkt werden. Da Aprepitant ein moderater CYP-3A4-Inhibitor

Emetogenes Potenzial der Zytostatika

Hoch: Risiko zu erbrechen >90% (ohne antiemetische Prophylaxe):

z.B. Cisplatin, Carmustin, Streptozotocin, Cyclophosphamid ($\geq 1.500\text{mg/m}^2$), Dacarbazin, Hexamethylmelamine, Procarbazine

Moderat: Risiko zu erbrechen 30–90% (ohne antiemetische Prophylaxe)

z.B. Carboplatin, Cyclophosphamid ($< 1.500\text{mg/m}^2$), Doxorubicin, Ifosfamid, Oxaliplatin, Irinotecan, Temozolomide, Vinorelbine

Gering: Risiko zu erbrechen 10–30% (ohne antiemetische Prophylaxe)

Bortezomib, Etoposid, Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Docetaxel, Paclitaxel, Methotrexat ($>100\text{mg/m}^2$), Capecitabin, Fludarabine, Cetuximab, Pemetrexed, Trastuzumab

Minimal: Risiko zu erbrechen <10% (ohne antiemetische Prophylaxe)

Bleomycin, Busulfan, Rituximab, Vinca-Alkaloide, Chlorambucil, Hydroxyurea, Thioguanin, Methotrexat ($<100\text{mg/m}^2$), Erlotinib, Sorafenib, Sunitinib, Bevacizumab

Tab. 1: Emetogenes Potenzial der Zytostatika

ist, sollte bei Komedikation mit Dexamethason die Dexamethasondosis halbiert werden.

Weitere Antiemetika

Das früher sehr häufig eingesetzte Metoclopramid hat an Bedeutung verloren und ist nicht mehr in den ASCO- und MASCC-Leitlinien enthalten. Die Indikation für Metoclopramid besteht nur noch als „Rescue-Medikation“ bei Therapieversagen. Üblicherweise werden 3-bis 4x tgl. 30–40 Tropfen (8–10mg) Metoclopramid gegeben.

Der anxiolytische und sedierende Effekt der Benzodiazepine (z.B. Lorazepam 1x1mg, Diazepam 1x10mg) wird vor allem beim antizipatorischen und beim unstillbaren Erbrechen ausgenutzt. Primär haben sie aber keine antiemetische Wirkung.

Der antiemetische Effekt der Neurolep-

tika (z.B. Haloperidol, Promethazin) ist wesentlich geringer ausgeprägt als bei Metoclopramid. Auch bei dieser Substanzklasse steht eher die psychische Wirkung im Vordergrund.

Obwohl sie häufig verwendet werden, konnte für Antihistaminika nie eine antiemetische Aktivität beim chemotherapiebedingten Erbrechen nachgewiesen werden.

Prophylaxe der akuten Phase (bis 24h nach Chemotherapieende)

Für die Prophylaxe der hoch emetogenen Chemotherapie gibt es klar definierte Leitlinien: Jeder Patient sollte eine Kombinationstherapie bestehend aus einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, NK-1-Rezeptor-Antagonisten und einem Steroid erhalten (Tab. 3). „Bei Mehrtagestherapie mit unterschiedlichen Substanzen ist darauf zu achten, dass die

Emetogenität der Chemotherapien an den einzelnen Therapietagen variieren kann“, so Jordan.

Die Prophylaxe der moderat emetogenen Chemotherapie beinhaltet eine Kombination aus 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und einem Steroid. Patienten, die ein entsprechendes Risikoprofil aufweisen oder eine „hochmoderat“ emetogene Chemotherapie erhalten, d.h. laut MASCC-Leitlinien Adriamycin/Cyclophosphamid, AC-Schema, laut ASCO-Leitlinien: cyclophosphamid- und/oder anthrazyklinhaltige Chemo-

Antiemetika: Leitliniengemäße Dosierungen

5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten	Intravenös	Oral
Ondansetron (Zofran®)	8mg	16–24mg
Granisetron (Kytrel®)	1mg	2mg
Tropisetron (Navoban®)	5mg	5mg
Dolasetron (Anzemet®)	100mg	100–200mg
Palonosetron (Aloxi®)	0,25mg	nur i.v. verfügbar
Steroide		
Dexamethason, z. B. Fortecortin® 8mg i.v. oder oral		
Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist	Applikationsform	Empfohlene Dosis
Aprepitant (Emend®)	nur oral	125mg Tag 1, 80mg Tag 2 + 3

Tab. 2: Antiemetika: Leitliniengemäße Dosierungen

Antiemetische Prophylaxe

Emetogenes Potenzial	Akute Phase (<24h)	Verzögerte Phase (>24h)
Hoch (>90%)	5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist + Steroid + 125mg NK-1-Rezeptor-Antagonist	Steroid für 3-4 Tage + 80mg NK-1-Rezeptor-Antagonist für 2 Tage
Moderat (30–90%)	1. Möglichkeit: 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist + Steroid + NK-1-Rezeptor-Antagonist	80mg NK-1-Rezeptor-Antagonist für 2 Tage
	2. Möglichkeit: 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist + Steroid	Steroid für 2 Tage, alternativ 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist
Gering (10–30%)	Steroid	keine Routineprophylaxe
Minimal (<10%)	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

Tab. 3: Antiemetische Prophylaxe des akuten und verzögerten Erbrechens

therapie, sollten zusätzlich einen NK-1-Rezeptor-Antagonisten erhalten.

Bei gering emetogener Chemotherapie reicht die Gabe von Dexamethason aus. Jordan: „Hier wird oft übertherapiert, zum Beispiel braucht ein Patient mit einer Docetaxel- oder Paclitaxel-Therapie routinemässig keinen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten einzunehmen.“ Bei minimal emetogener Chemotherapie ist keine antiemetische Prophylaxe notwendig.

Prophylaxe der verzögerten Phase (24h bis 5 Tage nach Chemotherapie)

„Das Auftreten der verzögerten Phase des Erbrechens wird häufig unterschätzt, so dass oft die adäquate Prophylaxe unterlassen wird“, meint Jordan.

Die Vorbeugung des verzögerten Erbrechens bei hoch emetogener Chemotherapie sollte aus einem Steroid plus einem NK-1-Rezeptor-Antagonisten bestehen. Die zusätzliche Verabreichung eines 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten ist nicht sinnvoll.

Bei der moderat emetogenen Chemotherapie sollte ein NK-1-Rezeptor-Antagonist gegeben werden, wenn er Bestandteil der akuten Prophylaxe war. In allen anderen Fällen wird die Gabe eines Steroids empfohlen. Bei Kontraindikationen gegen die Steroidgabe kann auch ein 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist eingesetzt werden.

Bei der gering und minimal emetogenen Chemotherapie ist eine routinemässige antiemetische Prophylaxe nicht notwendig.

Was tun bei unzureichender antiemetischer Wirksamkeit?

Bei Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe hat die wiederholte Gabe der bereits eingesetzten Antiemetika meist keinen Erfolg, dies gilt insbesondere für 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten. In dieser Situation sollten Antiemetika mit einem anderen Wirkmechanismus bevorzugt werden.

Jordan: „Bei Patienten, die eine Kombination aus einem 5-HT₃-Rezeptor-Anta-

gonisten und Steroid erhalten haben, empfehlen wir die zusätzliche Gabe eines Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten.“ Bei anhaltendem Erbrechen kann auch der Einsatz von Metoclopramid (3- bis 4x 30–40 Tropfen), Benzodiazepinen (1mg Lorazepam) oder Neuroleptika (5mg Haloperidol) wirksam sein. „Aus eigenen Erfahrungen kann die Verabreichung des atypischen Neuroleptikums Olanzapin (5–10mg 1x tgl.) erfolgreich sein“, meint Jordan.

Fazit

Praktisches Vorgehen zur antiemetischen Prophylaxe:

- Eruiierung des emetogenen Potentials der Chemotherapie, hierfür ist das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potential massgebend.
- Immer prophylaktisch Antiemetika geben!
- Häufig wird das Auftreten von verzögertem Erbrechen unterschätzt: Prophylaxe an den Tagen 2 bis 4 einhalten.
- Bei mehrtägiger Chemotherapie und gleich bleibendem emetogenem Potential werden die Antiemetika täglich in gleich bleibendem Schema gegeben.
- Nach Chemotherapie: prophylaktische Medikation gegen verzögertes Erbrechen.

Bericht: Dr. med. Hannelore Nöbauer

Quelle: Vortrag von Dr. med. Karin Jordan, Klinik für Innere Medizin IV, Hämatologie/Onkologie, Halle, Deutschland, im Rahmen des 17. Ärzte-Fortbildungskurses 22.–24. Februar 2007, St. Gallen fch070232

Oncology Europe

www.oncology-europe.com

Leading Portal for Oncologists



Verlags- und Service GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 8, 1150 Wien, www.universimed.com



St. Galler Konsensus

Welche Fortschritte gab es in den letzten zwei Jahren?

Die Konsensuskonferenz in St. Gallen im Jahr 2005 leitete einen Paradigmenwechsel in der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms ein. Zwei Jahre später, im März 2007, fand dort neuerlich eine grosse onkologische Konferenz statt, bei der natürlich diskutiert wurde, welche Fortschritte in diesen zwei Jahren gemacht wurden. International anerkannte Experten gingen besonders auf die Rolle der targeted Therapies ein, die in Zukunft noch viel genauer auf die individuelle Patientin zugeschnitten werden können.

Für Martine Piccart von der Freien Universität Brüssel haben die beiden letzten Jahre viele positive Entwicklungen bei den Strategien der Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs gebracht. Wurde bis dahin eine adjuvante Therapie vor allem nach dem bestehenden Krankheitsrisiko der Betroffenen ausgewählt, so trat seit der Konsensuskonferenz 2005 das mögliche Ansprechen auf eine targetorientierte Behandlung in den Mittelpunkt der Überlegungen. Bis dahin waren vor allem die Grösse des Tumors, der Lymphknotenbefall, das histologische Grading und die Proliferationsrate für die Auswahl des Chemotheschemas entscheidend. Heute widmet man den auf den Tumorzellen vorhandenen Rezeptoren (Östrogen- oder HER2-Rezeptoren) mehr Aufmerksamkeit. Die Beschreibung der Tumorlast durch das TNM-System gibt den behandelnden Ärzten Informationen darüber, wie intensiv eine Behandlung sein muss. Auf der anderen Seite liefern die Angaben zur Tumorbiologie mögliche Targets für eine gezielte Therapie.

Fortschritt durch HER2-Antikörper

Als wichtigste Erkenntnis der letzten 2 Jahre präsentierte George W. Sledge vom Indiana University Cancer Center die Ergebnisse der Studien mit adjuvanter Trastuzumab-Behandlung.

Kurz nach der letzten Konferenz in St. Gallen wurden 4 grosse randomisierte Studien veröffentlicht, die allesamt einen deutlichen statistisch signifikanten Vorteil trotz relativ kurzem Follow-up für die mit Trastuzumab behandelten HER2-positiven Patientinnen ergaben. Es handelt sich dabei um die Studien NCCTG N9831, NSABP B-31, BCIRG 006 und HERA (Abb.). In der Zwischenzeit zeigen sich bei diesen Studien auch schon Verbesserungen im Gesamtüberleben der mit Trastuzumab behandelten Frauen. Heute hat der HER2-Antikörper deshalb einen fixen Platz in der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms.

Trotz vorhandener Rezeptoren wirkt diese targeted Therapy aber leider nicht in allen Fällen. Gründe dafür liegen in genetischen Variationen der Tumorzellen oder im Stoffwechsel der betroffenen Patientin. Aus diesem Grund entwickelten Wissenschaftler weitere HER2-Rezeptor-Blocker, die an anderen Stellen des komplexen Moleküls binden. Lapatinib ist eine solche neue Substanz, die vor kurzem von der amerikanischen Food and Drug Administration für die Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen wurde. Sie kann auch an Trastuzumab-resistenten Tumorzellen eine Wirkung entfalten.

Grosse Entwicklungen bei den targeted Therapies

In der Studie ALTTO werden nun erstmals 2 verschiedene am HER2-Rezeptor angreifende Medikamente direkt miteinander verglichen beziehungsweise gemeinsam angewendet. Die 8.000 Teilnehmerinnen erhalten nach chirurgischer Entfernung des Tumors und kompletter adjuvanter Chemotherapie auf Anthrazyklinbasis entweder 1 Jahr lang Trastuzumab, 1 Jahr lang Lapatinib, 3 Monate lang Trastuzumab und nach 6 Wochen Pause 7,5 Monate Lapatinib oder 1 Jahr lang Trastuzumab alle 3 Wochen plus Lapatinib. Studien wie ALTTO sollen einerseits die Identifizierung von idealen Kandidatinnen für die jeweilige Therapie erleichtern, andererseits erhoffen sich die Studienautoren synergistische Effekte von der Kombination der beiden Substanzen.

Auch das sogenannte Cotargeting von verschiedenen Rezeptoren gilt heute als ein vielversprechender Therapieansatz. Aus der Grundlagenforschung ist bekannt, dass sich die nach Stimulation des HER2- oder des IGF-Rezeptors folgenden intrazellulären Reaktionen teilweise mit jenen nach Östrogenaufnahme in die Tumorzellen überlappen. Piccart sprach in diesem Zusammenhang von

einem Netzwerk von Stoffwechselvorgängen in der Tumorzelle, welches von unterschiedlichen Angriffspunkten her zu blockieren ist. Dementsprechend könnten Kombinationen von an verschiedenen Rezeptoren angreifenden targeted Therapien in naher Zukunft zu besseren Behandlungsergebnissen führen. Die Blockade des Angiogenesefaktors VEGF mit dem Antikörper Bevacizumab ist ein anderer innovativer Ansatz zur Behandlung des Mammakarzinoms. Die Effektivität einer Kombinationstherapie von Bevacizumab mit Trastuzumab wird momentan in klinischen Studien untersucht.

Genetische Tumorzellsignatur bestimmt die Prognose

Aus dem Forschungsgebiet der Genomics und der Proteomics von Tumorzellen stammt eine neue Einteilung von Mammakarzinomzellen in 4 verschiedene Gruppen nach dem charakteristischen Muster ihrer Genexpression. Piccart meinte, dass es sich bei den vier verschiedenen Gruppen von Expressionsprofilen (basaler Typ, luminaler Typ A, luminaler Typ B und HER2+-Typ) in Wirklichkeit um vier verschiedene Formen der Erkrankung handelt, die höchstwahrscheinlich auch unterschiedlich auf verschiedene Behandlungen ansprechen. Patientinnen, die den luminalen Typ A exprimieren, haben von vornherein einen günstigeren Verlauf. HER2-positive Patientinnen schneiden bei der Prognose bekanntlich schlechter ab. In den nächsten Jahren sollen klinische Studien klären, welche targeted Therapien bei welchem Typ am besten wirken.

Eine andere aus diesen Forschungen stammende wichtige Neuerung ist die Identifizierung von prognostischen Genmustern in Tumorzellen. Das Gen 21 und das Gen 70 sind die Träger dieser charakteristischen Muster. Die Studien TAILORx und MINDACT haben das Ziel, die Anwendung dieser prognostischen genetischen Profile von Tumorzellen in der klinischen Praxis zu etablieren. Spricht das Genprofil für ein hohes

Risiko, erhalten die Patientinnen Chemotherapie, Teilnehmerinnen mit niedrigem Risiko sollen ausschliesslich mit endokriner Therapie behandelt werden. Frauen mit mittlerem oder unklarem Risikoprofil werden in verschiedene Behandlungsgruppen mit oder ohne Chemotherapie randomisiert. Von den Ergebnissen dieser Studien erhofft sich Piccart Hinweise auf die optimale Therapie bei verschiedenen Gruppen von Brustkrebspatientinnen. Dank solcher Forschungsinitiativen wird bald eine massgeschneiderte Behandlung für viele Betroffene verfügbar sein, ist die Expertin überzeugt. Die Überlegungen, die bei der Therapieauswahl stattfinden, werden aber immer komplexer. Andererseits besteht die grosse Hoffnung, dass eine genauere

ist der günstige Therapieeffekt eindeutig nachweisbar. Die neuen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol sind in der First-Line-Therapie etwas effektiver als Tamoxifen. Diese Überlegenheit bringt den Patientinnen aber nur eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens um weniger als 2%. Deshalb ist Smith der Meinung, dass die Wahl der endokrinen Therapie basierend auf der individuellen Prädisposition zu Nebenwirkungen erfolgen sollte.

Bezüglich der oft diskutierten kardiovaskulären Wirkungen der endokrinen Therapie meinte Smith, dass es bis heute keinen eindeutigen Nachweis eines nachteiligen Effekts der Aromatasehemmer gibt. Tamoxifen hat einen geringen cholesterinsenkenden Effekt, der eine mögliche kardioprotektive Wirkung erklären könnte. Die Studie ATAC zeigte jedoch, dass die unter Tamoxifen etwas geringere Zahl von kardial bedingter Sterblichkeit durch eine grössere Anzahl von Todesfällen wegen Brustkrebs aufgewogen wird.

Endokrine Therapie – wie lange?

Diese Frage ist bis heute noch nicht ausreichend erforscht. Auch zum Thema der sequenziellen endokrinen Therapie müssen noch Ergebnisse von laufenden Studien abgewartet werden. In der Zwischenzeit empfahl Smith für Hochrisikopatientinnen (mit positiven Lymphknoten, PgR- oder HER2+) eine First-Line-Behandlung mit einem Aromatasehemmer. Bei laufender Tamoxifentherapie ist ein Umstieg auf den Aromatasehemmer nach 5 Jahren günstig.

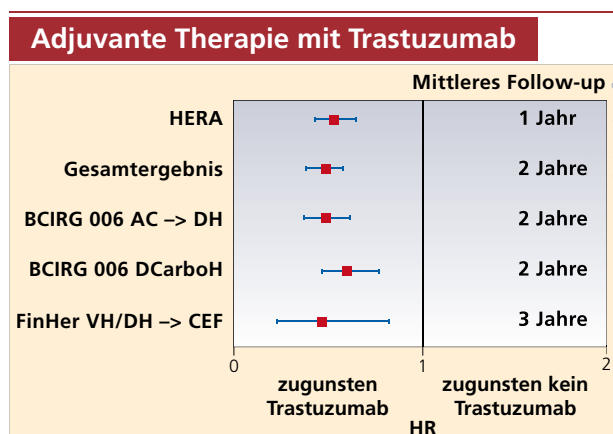


Abb.: In den Studien NCCTG N9831, NSABP B-31, BCIRG 006 und HERA zeigte sich ein signifikanter Vorteil der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab

Auswahl der für eine Therapie geeigneten Patientinnen auch zu besseren Erfolgsraten führen wird, meinte Piccart abschliessend.

Endokrine Therapie war die erste targeted Therapy

Die Auswahl der Patientinnen basierend auf einer spezifischen Eigenschaft der Tumorzellen, dem Hormonrezeptorstatus, fand ja bei der ältesten targeted Therapy, der endokrinen Therapie, immer schon statt. Ian E. Smith vom Royal Marsden Hospital in London ist überzeugt davon, dass Tamoxifen nach wie vor das wichtigste Medikament in der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms ist. Er betonte die lange Wirksamkeit von Tamoxifen, denn auch bei einer Behandlungsdauer von 15 Jahren

Bericht:

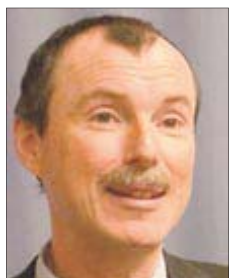
Dr. med. Regina Webersberger

Quelle:

10th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer, 14.–17. März 2007, St. Gallen
fch070236



H.-J. Senn, St. Gallen



B. Thürlimann, St. Gallen

Konsensusmeeting Early Breast Cancer Globalisierung bewirkt Uneinigkeit

Leading Opinions Hämatologie & Onkologie sprach mit den beiden Chairmen des 10. Konsensusmeetings Early Breast Cancer, Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn vom Zentrum Tumordiagnostik und Prävention in St. Gallen und Prof. Dr. med. Beat Thürlimann, Leiter des Senologie-Zentrums Ostschweiz am Kantonsspital St. Gallen, über aktuelle Entwicklungen beim frühen Mammakarzinom.

Was gibt es Neues seit dem Konsensusmeeting Breast Cancer 2005?

H.-J. Senn: Ein paar Monate nach dem letzten Meeting 2005 wurden neue Daten zu Trastuzumab veröffentlicht, was zu einer Adaptation des Konsensus geführt hat und letztlich im Herbst 2006 in den „Annals of Oncology“ publiziert wurde. Dies wurde nun von den 39 Experten im Panel überprüft und war sicher eines der Highlights des Meetings. Dann wurden auch die neuen Daten in Bezug auf den sinnvollen Einsatz der Aromatasehemmer im Verhältnis zu Tamoxifen diskutiert. Eine Frage, die sich bei jedem Konsensusmeeting stellt, ist die nach der Definition der Zielpopulationen mithilfe neuer molekularbiologischer Marker und somit der Ermöglichung individueller, massgeschneiderter Therapie. Elektronische Therapiehilfen wie die amerikanische Homepage <http://www.adjuvantonline.org>, wo man Alter, Rezeptorstatus der Patientin usw. eingibt und dann einen Ausdruck bekommt, welche adjuvante Therapie man geben soll, wurden ausführlich diskutiert und wegen des „Kochrezept-Charakters“ auch kritisiert. Die einzelnen Patientinnen passen eben nicht alle in ein solches Schema.

B. Thürlimann: Erstmals wurde in einem Zwischenjahr ein Update erstellt und in den Annals of Oncology mit dem Titel „First – select the target“ von Gold-

hirsch et al 2006 publiziert. Hier wurden unter anderem die Daten von Herceptin eingearbeitet sowie die Kriterien der adjuvanten Therapien aus dem Jahr 2005, die ja ganz anders sind als jene der Jahrzehnte davor. Die Abtrennungskriterien für die Zuteilung der Therapie sind noch weiter aufgeweicht worden, was bedeutet, dass es weniger klare, einfache Aussagen geben wird. Der Konsensus wird also noch weiter weggehen von einem Kochbuchrezept, es gibt weniger Goldstandards als früher. Somit ist eine grössere Bewegungsfreiheit gegeben, z.B. in der Auswahl akzeptabler Chemotherapie-Regimes. Klar ist, dass CMF und AC ungenügend für hormoninsensitive Krankheit sind, aber ansonsten besteht grosse Zurückhaltung gegenüber einer Präferenz für bestimmte Chemotherapie-Regimes. Was mich überrascht hat, ist die skeptische Einstellung gegenüber den genetischen Unterschriften als Routine-Einsatzmethode.

Wie sieht die Entwicklung auf dem Gebiet der zielgerichteten Biologicals aus?

B. Thürlimann: Vor der Türe stehen Lapatinib, welches von der FDA in den USA bereits zugelassen wurde, und Bevacizumab, welches zur Zulassung eingereicht ist. Unsere Patientinnen bekommen im Rahmen des „Early Access Program“ schon Lapatinib.

Wir gehen weg von einer risikoadaptierten Therapie in Richtung „tailored“, massgeschneiderter Therapie, die prädiktiven Faktoren – und das sind praktisch ausschliesslich „biological targets“ wie ER, PgR, HER2 – werden also mehr in Betracht gezogen als die prognostischen. Aber wir müssen sicher sein, dass das Target 100%ig korrekt identifiziert ist – und das ist schneller gesagt als getan. Die HER2-Daten aus der NCCTG-Studie von Edith Perez haben gezeigt, dass nur 72% der Immunhistochemieresultate korrekt sind, in der HERA-Studie waren es etwa 79%, und selbst für den FISH-Test in den USA war die Übereinstimmung unter 90%. Das könnte natürlich katastrophale Folgen haben: Wenn das Target nicht richtig identifiziert ist, hat die Patientin von der auf das spezifische Target ausgerichteten Therapie unter Umständen keinen Benefit.

Auch der Central Review der BIG1-98-Studie hat gezeigt, dass jene Patientinnen, bei denen das Target nicht korrekt identifiziert war, ein signifikant schlechteres Überleben hatten – wenn man davon ausgeht, dass der Tumor einer Patientin ER- und/oder PgR-positiv ist, aber dies in Wahrheit nicht zutrifft, die Patientin auch keine Chemotherapie, sondern nur endokrine Therapie allein erhält, dann ist das fatal. Und das war früher bei der risikoadaptierten Therapie viel weniger der Fall, weil ohnehin häufiger beide Therapien eingesetzt wurden. Die Konsequenz

ist, dass wir von den Pathologen genaue Angaben hinsichtlich der verwendeten Methode (z.B. HercepTest) und einen Befund mit genauer quantitativer Angabe (z.B. Score 3+) und eine Beurteilung des Befundes (z.B. Mammakarzinom mit ausgeprägter Überexpression von HER2) fordern müssen. Das Gleiche gilt für die ER und PgR. Das Resultat muss standardisiert, bestimmt und mitgeteilt werden und es hat eine Qualitätskontrolle zu erfolgen, d.h., entweder muss der Test in einem High Volume Lab durchgeführt werden oder/und eine externe Qualitätskontrolle und daran mangelt es in vielen Pathologieinstituten.

H.-J. Senn: Leider hat sich hier sehr wenig getan, hier sind wir noch ein, zwei Jahre zu früh. Bei den targeted Therapies wie z.B. mit Bevacizumab oder Cetuximab oder mit den Tyrosinkinasehemmern müssen wir noch warten. Bei Patientinnen mit metastasierter Krankheit laufen jetzt Studien, aber in der adjuvanten Situation gibt es überhaupt noch keine Daten.

... und im Bereich der endokrinen Therapie?

B. Thürlimann: Die Rolle der Aromatasehemmer ist im Grossen und Ganzen gleich geblieben, aber die Robustheit der Daten ist aufgrund der mittlerweile vorhandenen Follow-up-Daten noch grösser geworden. Es kommen nun auch Survival-Daten, z.B. für die IES-Studie. Kaum verändert hat sich seit 2005 der Einsatz der Aromatasehemmer im Vergleich zu Tamoxifen. Es starten heute immer noch 60 bis 66% der Patientinnen mit Tamoxifen.

H.-J. Senn: Die Aromatasehemmer haben sich zwischenzeitlich besser etabliert, obwohl man sagen muss, dass Tamoxifen noch lange nicht „tot“ ist. Tamoxifen hat ja auch seine Vorzüge – es macht weniger Osteopenien und ist deutlich kostengünstiger, was bei dieser Vielzahl von betroffenen Patientinnen in der Gesundheitsversorgung vieler Länder eine ökonomische Rolle spielt.

Gibt es im Bereich der Biologie des Mammakarzinoms etwas Neues?

B. Thürlimann: Kent Osborne hat die Interaktionen zwischen ER, PgR und

HER2 und die zwei Haupt-Downstream-Signal-Pathways aufgezeigt sowie die Implikationen, wie eine endokrine Resistenz durch HER2 bei einer ER/PgR-positiven Patientin zustande kommt und überwunden werden könnte. Paolo Ciana sprach über die genetischen Profile, wie Hormone und Medikamente produziert und metabolisiert werden – sie sind individuell sehr unterschiedlich, wir unterschätzen wohl die individuelle Bedeutung, sowohl für die Karzinomentstehung wie für die Prognose und den medikamentösen Einsatz. Ein wirkliches Highlight war der Vortrag von Charles Perou – er hat die genetischen Unterschriften in anderen Datensets validiert und die methodologischen und interpretativen Limitationen dargestellt. Hier besteht grosse Skepsis. Seine Schlussfolgerung war „We should begin to use these tests very wisely“. Schlussendlich müssen wir auf die Validierungstests aus den prospektiv analysierten Studien warten; der Test muss nicht nur technisch durchführbar retrospektiv erprobt sein, sondern zuerst prospektiv getestet werden, bevor er in die Routine eingeführt werden kann.

H.-J. Senn: Es gibt schon Neues, aber das hält sich zurzeit eher im Bereich der Grundlagenforschung auf. Auch das Panel war einheitlich der Meinung, dass sich hier in den letzten zwei Jahren nicht sehr viel getan hat. Also dramatische Änderungen oder neue Targets, auf die man Therapien ausrichten könnte, gibt es zurzeit nicht. Wichtig wäre – und das kann man nicht oft genug sagen –, dass die derzeit bekannten Rezeptoren, z.B. HER2, standardisiert bestimmt werden, denn hier gibt es massive Unterschiede: Die Rezeptoren werden nicht einmal im eigenen Land oder zwischen den einzelnen Zentren richtig und vergleichbar bestimmt. Hier muss eine Standardisierung erfolgen wie vor Jahren mit den Hormonrezeptoren.

... und auf dem Gebiet der Chemotherapien?

B. Thürlimann: Die Fülle der Daten von Chemotherapien spiegelt sich in der Meinungsvielfalt des Panels wider. Es wurden geordnet und ungeordnet Chemotherapien miteinander verglichen, es wurden Regimes gegen Regimes verglichen, die

nichts miteinander zu tun haben, oder es wurden Chemotherapien unterschiedlicher Dauer und Zusammensetzung verglichen.

Daher ist es schwierig, einen guten Standard zu destillieren. Es gibt sowohl für die teilhormonsensitive als auch für die hormoninsensitive Krankheit keinen Standard, der dem anderen überlegen ist, und es kam auch kein Ranking im Panel zustande.

Während 2005 noch Empfehlungen ausgesprochen wurden für Chemotherapien für Intermediate oder High Risk, ist die Lage für den Anwender jetzt etwas verwirrend. Wir müssen uns mit den einzelnen Daten der Studien genau befassen, auch hinsichtlich der Heterogenität der Biologie von Brustkrebs, der Heterogenität der Resultate und der Heterogenität der Prüfungsmethodologie.

Das Ganze macht die adjuvante Systemtherapie für Nichtspezialisten schwieriger, anspruchsvoller, aber realitätsnäher an die Tumorbiologie.

Welchen Stellenwert hat die Radiotherapie im Therapiekonzept?

H.-J. Senn: Auch hier bestehen Probleme bezüglich Qualität und Standardisierung. Bei brusterhaltender Operation hat die Radiotherapie weltweit einen enormen Stellenwert. Aber nach Mastektomie herrscht gewisse Uneinigkeit im Panel. Der adjuvante Einsatz ist also sehr abhängig vom Ausmass des chirurgischen Eingriffs.

Eine Streitfrage ist allerdings immer der Zeitpunkt der adjuvanten Radiotherapie – direkt nach der Operation oder erst nach Abschluss der befristeten adjuvanten Chemotherapie, so eine solche durchgeführt wird. Die Mehrheit tendiert dazu, die Radiotherapie nach der applizierten Chemotherapie durchzuführen, weil die Bekämpfung okkult, verschleppter Tumorzellen wichtiger erscheint.

Was tut sich am chirurgischen Sektor des Brustkrebses?

B. Thürlimann: Von grossem Interesse ist die Stellung der Chirurgie bei der metastasierenden Erkrankung, also das Handling des Primärtumors in der Präsenz von Metastasen. Da laufen jetzt neue Forschungen.

H.-J. Senn: Diskussionen gab es in der chirurgischen Session wegen des DCIS, hier herrscht noch viel Handlungs- und Forschungsbedarf. Auch hier wird national und kontinental unterschiedlich vorgegangen. In den USA wird eine Mastektomie empfohlen, dann ist keine Rückfallgefahr gegeben, aber die Frau ist beeinträchtigt und muss unter Umständen für den Brustaufbau selbst aufkommen. In Europa sind wir eher der Meinung, dass man differenziert operiert und bestrahlt. Hier laufen Programme über die adjuvante antihormonale Nachbehandlung, Frauen werden nach Operation und Bestrahlung randomisiert zu Aromatasehemmern und Tamoxifen, um den Rückfall in der erhaltenen gleichen Brust zu verhindern. Diese Daten müssen wir abwarten. Das ist schon auf der Tagesordnung für das nächste Konsensusmeeting im Jahr 2009.

Es ist von einer neuen Klassifikation des Mammakarzinoms die Rede – wann wird das relevant sein?

H.-J. Senn: Die zukünftige Klassifikation soll nicht mehr auf pathologisch-anatomischen oder histologischen Kriterien beruhen, sondern auf molekularbiologischen. Es werden Untergruppen des Mammakarzinoms aufgrund von Genprofilen identifiziert. Das könnte die Einteilung des Mammakarzinoms schon beeinflussen. Aber zurzeit läuft das alles noch in Forschungsprogrammen, hier sind natürlich noch prospektive, randomisierte Validierungsstudien vonnöten.

Eine Session hat sich ja auch mit der Lebensqualität und den Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie beschäftigt?

H.-J. Senn: Die Lebensfreude ist natürlich ein ganz wichtiges Kapitel. Es kommt unter anderem auch darauf an, welche Supportivmassnahmen eine Brustkrebspatientin benötigt, um die Therapien subjektiv so gut wie möglich zu vertragen und keine zusätzlichen gesundheitlichen Probleme wie z.B. Osteoporose zu akquirieren. Im Juni wird in St. Gallen zu diesem Themenkomplex der Kongress „Supportive Care in Cancer“ abgehalten.

Welches waren denn Ihrer Meinung nach die umstrittensten Punkte?

B. Thürlimann: Am umstrittensten war, welche Faktoren die Wahl der Chemotherapie determinieren sollen. Nur eines scheint für die grosse Mehrheit des Panels (85%) klar, nämlich, dass Frauen mit HER2-positiven Tumoren Anthrazykline erhalten sollten. Geteilte Meinungen gab es zu den Taxanen – wahrscheinlich weil einige Regimes, wenn man sie mit Taxanen ergänzt oder einen Teil des Regimes durch Taxane ersetzt, tatsächlich bessere Resultate zeigen. Andere Studien haben ein Taxan-Regime mit einem schwachen anderen Regime verglichen, das Resultat fiel zugunsten des Taxan-Regimes aus. Ein gutes Beispiel dafür ist die BCIRG-Studie, in der FAC versus TAC verglichen wurde. Die Befürworter der Taxane meinen in diesem Beispiel, dass es offensichtlich ist, dass Taxane besser als 5-FU sind, während andere meinen, dass der Vergleichsarm mit FAC zu schwach und deshalb TAC nicht Standard ist.

Meine Konklusion ist, dass Taxane in der adjuvanten Situation sicher wirksam sind, sie sind auch in bestimmten Regimes sowie für bestimmte Patientenpopulationen in bestimmten Regimes, nämlich für diejenigen, die keine oder nur eine geringe Chance haben, von einer Hormontherapie zu profitieren, also diejenigen mit wenig oder keiner ER/PgR-Expression, wirksamer.

Insgesamt war es ein schwieriger Konsensus, weil keine „Kochbuch“-Rezepte gegeben werden konnten. Die Kategorien, die wir früher hatten, gibt es nicht mehr – wir müssen die Kontinuität der Biologie des Brustkrebses akzeptieren. Es gibt nicht mehr dieses „Ja – Nein“, „Schwarz – Weiss“ oder „Chemotherapie – keine Chemotherapie“ und daher gibt es auch keine Kochrezepte. Das ist bedauerlich für diejenigen, die keine Brustkrebspezialisten sind und sich Direktiven vom Konsensusmeeting erwarten. Aber einfache, kategorische Empfehlungen sind aufgrund der Natur dieser Erkrankung und der neuen Therapiemöglichkeiten fast unmöglich geworden.

H.-J. Senn: Wir haben inzwischen das Panel von 30 auf 39 Mitglieder vergrössert und auch neue Forschungsgruppen und Ländervertreter dazugenommen, die sinnvolle Daten für die Weltgemeinschaft liefern. Aber wir stellen natürlich auch fest, dass diese Globalisierungstendenz

im Panel zu mehr Uneinigkeit führt und es dann noch schwieriger wird, einen Konsens zu finden. Aber die Datenlage wird eben unterschiedlich interpretiert, vor allem wenn sie nicht zwingend eindeutig ist.

Die umstrittensten Punkte waren natürlich auf jenen Gebieten, wo die Datenlage nicht klar ist und wo es keine klare Evidenz gibt, z.B. die Dauer der adjuvanten Hormontherapie – wir wissen immer noch nicht, wie lange man Aromatasehemmer oder LH/RH-Agonisten verabreichen soll. Da können wir allenfalls – nicht knallhart evidenzbasierte – Empfehlungen aussprechen. Beim Trastuzumab verhält es sich ähnlich – wir wissen zwar, dass es wirkt, wir wissen, dass es bei den HER2-überexprimierten Frauen erstaunlich gut wirkt, aber wir wissen nicht, wie lange wir es geben sollen. So werden zusätzlich Forschungslücken identifiziert, die dann koordiniert von den einzelnen Gruppen in Angriff genommen werden können.

Uneinigkeit besteht auch im Bereich der Chemotherapien. Taxane werden aufgrund der amerikanischen Sicht der Dinge praktisch bei allen Patientinnen gegeben, zumindest bei Patientinnen mit intermediärem oder höherem Risiko. In Europa sind wir ein bisschen zurückhaltender und weniger kritiklos – wir versuchen auch hier zu differenzieren, wer wirklich neben Anthrazyklinen und Cyclophosphamid auch noch ein Taxan benötigt. Dazu läuft derzeit in Europa eine ganz wichtige Studie, in der wir die Art und Intensität der adjuvanten Therapien aufgrund der persönlichen Risikolage und der molekularbiologischen Risikoprofile erarbeiten.

Vielen Dank für das Gespräch!

Die Ergebnisse des Konsensusmeetings werden im Frühsommer 2007 in den „Annals of Oncology“ publiziert.

Das Gespräch führte
Dr. med. Hannelore Nöbauer

Unsere Interviewpartner:
Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn,
Prof. Dr. med. Beat Thürlimann
fch070238

Hyperthermie in der Onkologie

Eine in die Zukunft weisende Therapieoption?

In der Onkologie ist die Hyperthermie, welche die Erzeugung höherer Temperaturen in tumorbefallenen Regionen des Körpers bewirken kann, eine gut erforschte und anspruchsvolle Methode, um in Kombination mit einer zytostatischen und/oder Strahlentherapie eine Verbesserung der Therapieergebnisse zu erreichen. Hierbei spielen Temperaturbereiche zwischen 39°C und 43°C eine wichtige Rolle.

Bedeutung der Wärme

Wärme ist für alle Lebensbereiche ein extrem wichtiger und leicht beeinflussbarer Parameter, denn die vielen biochemischen Stoffwechselreaktionen im menschlichen Körper arbeiten im Temperaturbereich von 37 bis 37,5°C am effektivsten. Z.B. kommt es zum Zeitpunkt des Eisprungs im Menstruationszyklus zur Erhöhung der Basaltemperatur und kann ein Temperaturbereich um 37°C beim fehlenden Hodendenzensus beim Mann zur malignen Entartung führen. Fieber ist ein anderes typisches Beispiel, um über steigende Temperaturen mit einer Infektion fertig zu werden. Viele intrazelluläre Prozesse zeigen temperaturabhängige Reaktionen und können somit hilfreich in der Therapie der Krebserkrankung sein. Im Bereich von 40 bis 43°C kommt es zur Steigerung der Antitumoreffekte von Zytostatika und der Strahlentherapie. Überhaupt ist die Hyperthermie der wirkungsvollste Verstärker der Strahlentherapie. Im Temperaturbereich zwischen 39 bis 41°C werden immunologische Prozesse aktiviert, wobei besonders sog. Hitzeschock-Protein (HSP) eine dominante Rolle zukommt. Der Bereich zwischen 40 und 42°C fördert eine



B. Süsse, Brunnen



K.-U. Hanusch, Brunnen

Induktion von Gen-Expressionen und Proteinsystemen. Des Weiteren wird der Mikrozirkulationsbereich im und um den Tumor beeinflusst und damit verbessern sich konventionelle Krebstherapien sowie der Einsatz von Antikörpern, die sich primär gegen molekulare Zielstrukturen richten.¹ Bei Temperaturen zwischen 42,5°C und 43°C kann ein zytotoxischer Effekt eintreten.



Abb. 1: Hyperthermiebehandlung

Der Einsatz der Hyperthermie dient letztlich einer teilweisen Steigerung des Therapieeffektes gegen Tumoren, ohne gleichzeitig eine zusätzliche Erhöhung der Toxizität o. g. konventioneller Therapiemodalitäten auszulösen.²⁰

Methode

Elektromagnetische Wellen führen im molekularen Bereich des Hyperthermiezielgebietes zu Schwingungen der Wassermoleküle, die ihrerseits über Reibungen zur lokalen Temperaturerhöhung, auch in gut vaskularisierten, durchblutenden und perfundierten Geweben führen.

In unserer Klinik arbeiten wir mit einer Frequenz von 13,56 MHz, die computergesteuert über 3 Phasen ins Zielgebiet appliziert wird (Abb. 1). Wir behandeln sowohl in Abdomen- wie auch Thorax-Tumoren und deren Metastasen in Kombination mit einer zytostatischen Chemotherapie. Der grosse Vorteil dieser Frequenz ist darin zu sehen, dass einerseits gesundes Körpergewebe weitestgehend geschont (hohe Impedanz) und andererseits Krebsgewebe durch einen tumorselektiven Effekt therapeutisch erreicht wird.²

In einer prospektiven, randomisierten Multicenterstudie³ wurden 358 Patienten eingeschlossen und von 1990 bis 1996 in den wichtigsten Krebszentren der Niederlande behandelt. Diese Untersuchung wurde 3 (5) Jahre nach Behandlung der letzten Patienten abgeschlossen und statistisch ausgewertet. Erfasst wurden Patienten mit Blasenkrebs (Stadien T2, T3, oder T4, N 0, M 0), Gebärmutterhalskrebs (Stadien IIB, IIIB oder IV) und Rektumkarzinom (M 0–1).

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder eine Strahlentherapie alleine oder in Kombination mit einer Hyperthermie. Die primären Endpunkte waren einerseits komplette Remissionen und andererseits die Beeinflussung der lokalen Kontrolle.

Ergebnisse

Mit der holländischen Studie³ wurde die Hypothese bestätigt, dass komplette Remissionsraten bei 39% nach Bestrahlung und 55% nach der Kombinationstherapie Bestrahlung und Hyperthermie eintraten ($p < 0,001$). Die lokale Kontrolle war mit der Kombinationstherapie signifikant länger als mit der Bestrahlungstherapie alleine. Herausragend waren die Ergebnisse für den Gebärmutterhalskrebs: Hier lagen die kompletten Rückbildungsraten für die Kombinationstherapie Bestrahlung und Hyperthermie bei 83%, während sie mit der Bestrahlungstherapie alleine bei 57% lagen ($p = 0,003$). Das 3-(5)-Jahres-Überleben betrug 27% in der Bestrahlungstherapiegruppe und 51% in der Kombinationstherapiegruppe Bestrahlung und Hyperthermie. Daraus wurde letztendlich abgeleitet, dass eine Kombinationstherapie in Form von Be-



Abb. 2a



Abb. 2b

strahlung und Hyperthermie für lokal fortgeschrittene Gebärmutterhalskarzinome die Therapie der Wahl ist und diese Therapie in Holland voll von den Krankenkassen übernommen wird.

Diskussion

Bedeutung der Hyperthermie

Wir sind intensiv auf die holländische

Studie eingegangen, weil damit der Nachweis erbracht wurde, dass die Kombinationstherapie Bestrahlung und Hyperthermie einen eindeutigen signifikanten Vorteil bedeutet. Wäre diese randomisierte Studie gescheitert, hätte dies das Aus für die Hyperthermie weltweit bedeutet.

Nach unserer Ansicht kommt der Reoxygenierung und der Hemmung des DNA-Repairs im Hyperthermiezielgebiet unter hyperthermen Bedingungen eine bedeutende Rolle zu, da die Zellkernmatrix, also der Bereich im Zellkern, der für Krebszellwachstum verantwortlich ist – ausgestattet mit bis zu 50.000 DNA-Paaren – eine herausragende Rolle bei der Tumorzellantwort spielt.^{4, 5, 6, 7, 8} Der Höhepunkt der Verbesserung der Reoxygenierung tritt 24–48h nach dem Ende der Hyperthermie ein.⁹ Damit eröffnen sich sowohl für die tägliche Strahlen- wie auch für die Physiotherapie im Rahmen eines integrativen onkologischen Therapiekonzeptes enorme Chancen.

Bedeutung der Physiotherapie
Diesbezüglich bietet die Physiotherapie einen wichtigen Aspekt zur Nachhaltigkeit des Therapieeffektes durch Hyperthermie. In der wissenschaftlichen Fachliteratur lassen sich bereits mehrfach Hinweise auf die nachhaltige Beeinflussung der Immunregulation sowie der Zellatmung (Oxygenierung) und der damit verbundenen verbesserten Leistungsfähigkeit durch aktive physiotherapeutische Massnahmen finden. So beschrieben Kreutzfeldt und Müller¹⁰, dass Störungen der Homöostase des Körpers, beispielsweise durch ein moderates sportliches Training, therapeutisch beeinflussbar scheinen, Crevenna¹¹ und

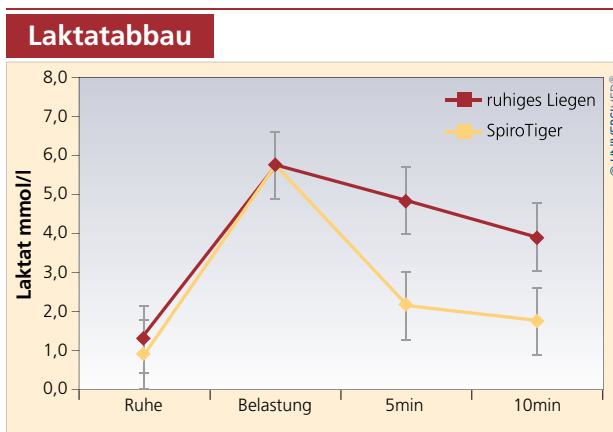


Abb. 3: Laktatwerte im Vergleich: Bei ruhigem Liegen baut sich Laktat langsamer ab als bei aerobem Atemausdauertraining

Korrelationen

Paarungen	Korrelation	p
Puls 5min Liegen + Puls 5min Spiro	0,345	0,273
Puls 10min Liegen + Puls 10min Spiro	-0,346	0,271
Laktat 5min Liegen + Laktat 5min Spiro	0,901	0,000
Laktat 10min Liegen + Laktat 10min Spiro	0,530	0,076

Tab. 1: Jeweils 12 Teilnehmer wurden den Paarungen unterzogen

THT, Strahlentherapie und Chemotherapie

	Wirkung Hyperthermie	Einfluss auf die Strahlentherapie	Einfluss auf die Chemotherapie
Hyperthermie über 40°C	• beginnende Gefäßverengung im Tumorgewebe • verminderte Durchblutung • verminderte Sauerstoffversorgung (Hypoxie) • Stoffwechselbeschleunigung	• Unterstützung des Zelltodes (Apoptose, Nekrose) • Verhinderung der Zellreparatur	• Verminderung des Zytostatika-ausstroms • Längere Wirkzeit • Hemmung des DNA-Repair
Hyperthermie unter 40°C	• Gefässerweiterung im Tumorgewebe • Verbesserte Durchblutung • Verbesserte Sauerstoffversorgung (Hyperoxie) • Stoffwechselbeschleunigung		• Verbesserte Ausbreitung der Zytostatika im Zielgebiet • Reduzierung der Nebenwirkungen lokal und allgemein (Dosisreduktion?)

Tab. 2: Beziehung zwischen THT, Strahlentherapie und zytostatischer Chemotherapie

Dimeo¹⁴ in Arbeiten über Patienten mit Mammakarzinom, dass durch eine Aktivierungstherapie die Leistungsfähigkeit trotz intensivmedizinischer Behandlung weitgehend erhalten werden konnte. Und unter anderem Nieman, dass bei regelmässigem moderaten Training die Rate der Atemwegsinfektionen niedriger als die von inaktiven Personen lag.^{12, 13} Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die vermehrte Proliferation der bindegewebigen Matrix für Tumorzellen durch vermehrte Laktatbildung.¹⁹

In diesem Rahmen werden die Erkenntnisse genutzt, dass durch ein moderat aerobes Training die mitochondriale Beta-Oxydation mit folgender thermischer Regulierung der Körperkerntemperatur gesteigert, die Bildung von Leukozyten und NK sowie die Oxygenierung durch Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve messbar stimuliert und Laktat abgebaut wird.

Durchführung der Physiotherapie

Das physiotherapeutische Behandlungskonzept besteht aus einem 20 minütigen moderat aeroben Ausdauertraining (1,5mmol/l Laktat) 2- (ambulant) bis 5-mal (stationär) wöchentlichen auf dem Laufband oder Fahrrad (Abb. 2a) mit zusätzlicher Gabe von ionisiertem Sauerstoff 6l/min (nach Ardenne) und dem Atemausdauertraining mittels SpiroTiger® 2x5min mit einer Atemfrequenz zwischen 18–26 Atemzügen/min (Abb. 2b).

Durch Laktatmessung vor und nach dem Laufband-Training wird kontrol-

liert, ob sich der Laktatwert nach dem Training reduziert. Allenfalls wird das Training angepasst. Die in der Literatur beschriebene Wirksamkeit des Atemausdauertrainings^{15, 16, 17, 18} wurde in Bezug auf die Reduzierung des Laktatwertes in einer eigenen Untersuchung mit 12 gesunden Probanden untersucht. In dieser Untersuchung konnte bestätigt werden, dass nach einer intensiven Belastung (6,5mmol/l Laktat) sich die Werte mittels Atemausdauertraining gegenüber dem ruhigen Liegen signifikant in der Hälfte der Zeit auf die Hälfte reduzierten (Abb. 3 und Tab 1).

Dieses Konzept hat sich nicht nur in der Wirksamkeit, sondern auch in der Praktikabilität bewährt, da Patienten das physiotherapeutische Konzept selbständig zu Hause in Eigenverantwortung weiterführen können. Diesbezüglich nimmt die onkologische Physiotherapie in Kombination mit der Hyperthermie im Rahmen einer zytostatischen und/oder Strahlentherapie einen bedeutenden Stellenwert ein.

über direkte und indirekte Wirkungen zu DNA-Schäden. Diese Effekte sind sauerstoffabhängig, denn ein Sauerstoffmangel bedeutet eine steigende Strahlentherapieresistenz und eine verminderte Zytostatika-Wirksamkeit.

Für die Hemmung des DNA-Repair sind Störungen wie Hemmung der DNA-Replikation, der RNA-Transkription, des RNA-Prozessings sowie die Störung des molekularen Austausches zwischen Zellkern und Zytoplasma verantwortlich zu machen.⁸ Diese grundlegenden biochemischen Prozesse und Funktionen sind temperaturabhängig. Die kritischen Strukturen für diese Wirkungen sind in der Zellkernmatrix zu suchen.

Durch Hyperthermie kann es zu Störungen bis hin zur totalen Blockade dieser zellulären Grundfunktionen kommen, die letztlich den Zelltod auslösen können. Hierbei scheint offensichtlich die S-Phase im Zellzyklus besonders temperaturempfindlich zu sein.⁸ (Tab. 2)

Für klinische Belange folgern wir daraus die Rationale für den Einsatz der THT. (Tab. 3)

Konsequenzen

Thermo-Radiotherapie	Thermo-Chemotherapie
Einsatz der THT unmittelbar nach der Strahlentherapie (0–4h)	Einsatz der THT unmittelbar am Beginn der zytostatischen Chemotherapie

Tab 3: Konsequenz der Beziehung zwischen THT und zytostatischer Chemo- und Strahlentherapie⁷**Schlussfolgerungen**

Sowohl die Strahlentherapie wie auch die zytostatische Chemotherapie führen

Literatur:

¹Holzhauser P: Das Verhalten von monoklonalen Antikörpern (mAK) unter hyperthermen Bedingungen. Dt. Zeitschrift für Onkologie 2006; 38: 108–115

²Hager ED, Birkenmeier J, Popa C: Hyperthermie in der Onkologie. Eine viel versprechende neue Methode? Dt. Zeitschrift für Onkologie 2006; 38: 100–107

³Van der Zee J, Gonzales Gonzales D, van Rhoon GC, et al: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced Tumors: A prospective, randomised, multicentre trial. The Lancet 2000; 355: 1119–1125

⁴Coffey DS, Gretzenberg RH, De Weise: Hyperthermic biology and cancer therapies: A hypothesis for "Lance Armstrong Effect". JAMA 2006; 296: 445–448

⁵Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM et al: Radiatio-
notherapy and hyperthermia improve the oxygenation of human soft tissue sarcomas. Cancer Res. 1996; 56: 5347–5350

⁶Issels RD, Schlemmer M, Schmidt A et al: Neoadjuvant chemotherapy and regional hyperthermia (RHT): Local control and progression free survival of 122 persons with high-risk soft tissue sarcomas (HR-STS) after previously inadequate surgery treated with. ESHO 2006; May 24–27

⁷Kampinga HH: Cell biological Effects of hyperthermia alone or combined with radiation or drugs: A short introduction to newcomers in the field. Int J Hyperthermia 2006; 22: 191–196.

⁸Roti JL: Heat-induced alterations of nuclear protein associations and their Effects on DNA repair and replication. Int J Hyperthermia 2007; 23: 3–15

⁹Van der Zee J, de Bruijne M, von Rhoon GC: Letter to the Editor. In regard to the following publications. Int J Hyperthermia 2006; 22: 433–447

¹⁰Kreutzfeldt A, Müller K: Verbesserung der Immunregulation durch Methoden der Physikalischen Therapie. Phys Med Rehab Kuror 2001; 11: 188–195

¹¹Crevenna R, Schmidinger M, Keilani MY: Aerobes Bewegungstraining für Mammakarzinompatienten

unter adjuvanten onkologischen Therapien – Ergebnisse der ersten österreichischen ambulanten Trainingsgruppe. Phys Med Rehab Kuror 2002; 12: 25–30

¹²Nieman DC: Exercise and resistance to infection. Can J Physiol Pharmacol 1998; 76: 573–580

¹³Nieman DC: Exercise, upper respiratory infections and the immune system. Med Sci Sports Exerc 1994; 26: 128–139

¹⁴Dimeo F: Effect of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. Blood Vol. 1997; No 9 Nov-1: 3390–3394

¹⁵Markov G, Spengler Ch, Knöpfli-Lenzin C, Stuessi Ch, Boutellier U: Respiratory muscle training increases cycling endurance without affecting cardiovascular responses to exercise. Eur J Appl Physiol 2001; 85: 233–239

¹⁶Kohl J, Koller EA, Brandenberger M, Cardenas M, Boutellier U: Effect of exercise-induced hyperventilation on airway resistance and cycling endurance. Eur J Appl Physiol 1997; 75: 305–311

¹⁷Stuessel Ch, Spengler Ch, Knöpfli-Lenzin C, Markov G, Boutellier U: Respiratory muscle endurance training in human increases cycling endurance without affecting blood gas concentrations. Eur J Appl Physiol 2001; 84: 582–586

¹⁸Perret C, Spengler Ch, Egger G, Boutellier U: Influence of endurance exercise on respiratory muscle performance. Med Sci Sport Exerc 2000; 2052–2058

¹⁹Stern R: Lactate stimulates fibroblast expression of hyaluronan and CD44: the Warburg effect revisited. Exp Cell Res 276: 24–31

²⁰Informationen der ESHO zur Methode Hyperthermie 2007

Autoren:

Dr. med. Bernd Süsse¹

Dipl. Physiotherapeut Kay-U. Hanusch²

¹Oberarzt Onkologie, ²Leitung Physiotherapie

Aeskulap-Klinik Brunnen,

Dipl. Physiotherapeut, FH für Sport und Rehabilitation sgep, Ernährungsberater spt, klinische Psycho-Neuro-Immunologie i. A.

Kontakt:

Dr. med. Bernd Süsse

Aeskulap-Klinik Brunnen

Gersauerstr. 8

CH-6440 Brunnen SZ

Tel.: 0041/(0)41/8254-747

Fax: 0041/(0)41/8254-700

E-Mail: bernd.suesse@aeskulap.com

fau070242

termin

Fontana-Fortbildung 2. Quartal 2007

3. Juli 2007

Kantonsspital Graubünden

Referent:

Marcella Schürch

Information:

Kantonsspital Graubünden, Frauenklinik Fontana

Lürlibadstrasse 118, 7000 Chur

Tel: 081 254 81 28, Fax: 081 254 81 30

E-Mail: marcella.schuerch@ksgr.ch

1 Kredit Kernfortbildung

5th European Congress of Reproductive Immunology

30. August–02. September 2007

Berlin, Deutschland

Information:

Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH,

Markt 8, D-07743 Jena

Tel: +49 (0) 3641 35 33 15, Fax: +49 (0) 3641 35 33 271

E-Mail: ecri@conventus.de

www.conventus.de/ecri

32 Kredits Kernfortbildung

Psychopharmaka & Schwangerschaft

30. August 2007

Bern, Hotel Allegro

Referent:

Regina EL Jamal

Information:

Universitäts-Frauenklinik Inselspital

Effingerstrasse 102, 3010 Bern

Tel: 031 632 11 22, Fax: 031 632 12 05

4 Kredits Kernfortbildung

14. Kongress der EWMM Manuelle Medizin bei Mutter und Kind

31. August–01. September 2007

Universität Irchel Zürich

Referent:

EWMM Schweiz, Dr. Bruno Maggi

Information:

Dennlerstrasse 24, 8047 Zürich

E-Mail: bruno.maggi@gmx.ch, www.manmed.org

9 Kredits allgemeine Fortbildung

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)