

### Calcium-Substitution und Osteoporose: Erhöht sich das Herzinfarktrisiko?

Das öffentliche Bewusstsein für Osteoporose und deren Prävention ist in den letzten Jahren drastisch gestiegen. Dafür gibt es im Wesentlichen 2 Ursachen:

1. Vorstufen der Osteoporose über Densitometrie frühzeitig zu diagnostizieren.
2. Wirksame Behandlungsstrategien.

Eine adäquate tägliche Calciumzufuhr ist in diesem Konzept ein zentraler Bestandteil. Calcium-Substitution ist also en vogue. Allein in den USA wird der Markt auf 1 Milliarde Dollar/Jahr geschätzt. Unklar ist allerdings, inwieweit Calcium als Nebeneffekt Schäden in der Gefässwand verursachen könnte. Einerseits gibt es Studien die dem Calcium einen protektiven Effekt am Gefässsystem zuschreiben (Am. J. Hypertens, 1999; 12:84–92), andererseits aber auch solche, die bezogen auf Myokardinfarkt, aber auch bei Patienten mit Nierenschäden ein Risiko nachweisen können (N. Engl. J. Med. 2000; 342:1478–1483; BMJ 2008; 336:262–266).

Um in dieser wichtigen Frage Klarheit zu schaffen, wurde deshalb kürzlich eine Metaanalyse aus 15 Studien mit insgesamt fast 14000 Patientinnen in Gang gesetzt, die der Frage nachgehen sollte, welche gefässbezogenen Risiken eine Calcium-Substitution (**ohne Vitamin D!**) möglicherweise beinhaltet (BMJ 2010; 341: c3691 doi: 10.1136/BMJ. c3691).

Tatsächlich zeigt diese Studie ein auf 1.27 erhöhtes Myokardinfarktrisiko für die Calcium-Substitution gegenüber Placebo auf. Das Schlaganfallrisiko sowie das Sterberisiko waren nicht erhöht. Ein Begleit-Editorial, erstellt durch eine Gruppe von Kardiologen, gibt diesen Ergebnissen nochmals zusätzlich Gewicht: «In der Zwischenzeit», schreiben die Autoren abschliessend, «sollte man wegen der unklaren Sachlage bei Patienten mit Osteoporose kein Calcium mehr einsetzen, sei es alleine, oder in Kombination mit Vitamin D, es sei denn, dass diese Patienten ein effektives Behandlungsregime für die Osteo-

porose erhalten (z. B. Raloxifen, Bisphosphonate).» (BMJ 2010;341: c3856).

#### Kommentar

*Osteopenie ist, könnte man etwas provokativ formulieren, die Mode-Diagnose bei fast allen Frauen, die sich heute in der Postmenopause über Densitometrie hinsichtlich ihres Osteoporoserisikos screenen lassen. Diese Diagnose ist immer auch mit dem Hinweis für eine lebenslange Calcium-Vitamin D3 Substitution verbunden. Insofern hat die oben genannte Studie und ihr Kommentar eine erhebliche Tragweite. Die Laienpresse hat das als erste begriffen. Bereits am 30.07.2010 konnte man in der Süddeutschen Zeitung die Ergebnisse dieser Studie und insbesondere die Wertung des Editorials nachlesen: «Patienten mit Osteoporose sollten kein Calcium mehr bekommen,» übersetzt diese Zeitung den BMJ-Kommentar, dazu sogar noch fahrlässig falsch. Mittlerweile ist dieses Thema auch in der Schweizer Sonntagspresse angekommen. Der Aufruhr unter den betroffenen Frauen ist erwartungsgemäss gross, beinahe täglich hagelt es entsprechende Anfragen. Weil es also offensichtlich ein brisantes Thema ist und von hoher praktischer Relevanz, haben wir bei den beiden Experten, Herrn Prof. Paul Erne, Kardiologe und Herrn PD. Dr. Christoph Henzen, Endokrinologe, Luzerner Kantonsspital, nachgefragt:*

**Prof. Erne:** *Eigentlich würden wir in einer Analyse von Studien voraussetzen, dass eine wirkliche Wirkung oder Nebenwirkung Dosis-abhängig zunimmt (was in dieser Metaanalyse nicht der Fall ist) und dass die Resultate eine gewisse Konsistenz haben, also in den meisten Studien ein eindeutiger Trend erkennbar ist, der vielleicht wegen zu kleiner Studienpopulation erst in einer Metaanalyse signifikant wird. Auch das trifft hier nicht zu. Wir finden auch keine Signifikanzen im Bereich des Schlaganfalls oder anderen kardiovaskulären Krankheiten. Damit stellt sich die Frage, weshalb lediglich ein leicht erhöhtes Risiko beim Infarkt dokumentiert werden konnte und wie valide die Daten tatsächlich sind. So gesehen scheint der*

**Kernaussagen**

- Die alleinige Calciumsubstitution zur Prophylaxe der Osteoporose ist einerseits nicht fraktur- risikomindernd andererseits möglicherweise mit einem erhöhtem Herzinfarktrisiko verbunden.
- Flächendeckenden Calcium-Vitamin D3 Prophylaxestrategien z.B. bei «Osteopenie» müssen kritisch hinterfragt werden, da deren Nutzen zu wenig belegt ist.
- Bei der Dosierung sollten 1200 mg/ Tag Gesamt-Calcium (Nahrung und Tabletten) nicht überschritten werden.
- Vitamin D Mangel sollte gezielt gesucht (z. B. ältere Heimbewohner) und therapiert werden (1000 IE/Tag oder  $1 \times 300\,000$  IE/ Jahr)

*sehr apodiktisch gefasste Schluss im Editorial zu dieser Arbeit weit über das Ziel hinauszugehen. Gleichwohl sollte uns diese Studie dazu zwingen, einigen grundsätzlichen Punkten wieder mehr Beachtung schenken. Diese sind:*

1. *Wenn eine Substanz angereichert wird, muss man vor- gängig einen Mangel dokumentieren und dann erset- zen. Das sollte für Calcium genauso, wie für Vitamin D gelten.*
2. *Es gibt keinen Grund, Calcium nicht in Kombination mit Vitamin D abzugeben.*
3. *Wenn man Patienten behandelt, bei denen ein erhebliches Risiko für eine koronare Herzkrankheit vorliegt, dann müssen diese auch entsprechend betreut und kontrolliert werden.*

**PD. Dr. Henzen:** *Trotz der berechtigten Zweifel an der Validität dieser Studie, welche sich auch darin ausdrückt, dass es zwar vermehrt Myokardinfarkte unter Calcium-Einnahme haben soll, aber ohne gleichzeitige Zunahme*

*der Mortalität, führen diese Ergebnisse dazu, grundsätz- liche Behandlungsstrategien zur Osteoporoseprävention zu überdenken. Sicher ist die alleinige Calciumgabe keine richtige Strategie; nicht so sehr, weil sie möglicherweise das Herzinfarktrisiko vermehrt, sondern vielmehr weil sie keinen gesicherten Effekt auf das Frakturrisiko hat. Aber auch die Kombination von Calcium-Vitamin D kann bei erhöhter Osteoporose-Risikogefährdung nur wenig aus- richten. So zeigen beispielsweise Daten aus der WHI Studie für eine postmenopausale Calcium und Vitamin D3 Supplementation als Osteoporose-Prophylaxe keinen Nutzen (N. Engl. J. Med. 2006; 254:669–675). Es braucht die nachgewiesenen wirksamen Therapieformen für eine gesicherte Osteoporose (Bisphosphonate, Teriparatide, Strontiumranelat oder Denosumab), um die Kombination Calcium-Vitamin D3 wirksam zu machen. Aufgrund der zitierten Studienresultate tut man in Zukunft gut daran, sich von einer ungezielten maximaldosierten Calcium- Substitution zur Osteoporose-Prophylaxe zu verabschie- den, und vielmehr die tägliche Calciumzufuhr dem Cal- ciumgehalt der individuellen Ernährung anzupassen zur Deckung des empfohlenen Tagesbedarfes von 1000 bis 1200 mg. Ein Vitamin D Mangel sollte hingegen in den Risikogruppen (z.B. bei Heimbewohnern) über die Bestimmung der entsprechenden Serumkonzentration des 25-Hydroxy Vitamin D3 gesucht und adäquat korrigiert werden (mindestens 1000 IE/Tag oder  $1 \times 300\,000$  IE/ Jahr i.m. oder per os).*

Bernhard Schüssler

### **Was tun für Schwangere mit einer Frühgeburts- anamnese ?**

Die Frühgeburtlichkeit ist eines der grossen, bisher unge- lösten geburtshilflichen Probleme. Eine interessante Übersicht zu diesem Thema von Iams, D.J. und Bergella, V. (Am J Obstet Gynecol 2010;203:89–100) gibt Ansätze für ein neues Management, das wir unserer Leserschaft nicht vorenthalten möchten.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben zu neuen Konzepten, welche über die einfache Wehenhemmung hinausgehen, geführt. Ein wichtiger Fortschritt ist das Überdenken des traditionellen Frühgeburtsmodells, in welchem man vorzeitige Wehen oder Blasensprung als die häufigsten Auslöser von Zervixveränderungen sah. Dieses Konzept wurde durch folgende Beobachtungen relativiert:

- Tokolytika können wohl eine Geburt hinauszögern, aber nicht eine Frühgeburtlichkeit verhindern
- Die Kontraktionshäufigkeit ist kein Prädiktor der Frühgeburtshäufigkeit
- Antibiotika, die mit Frühgeburtlichkeit assoziierte Mikroorganismen wirksam bekämpfen, reduzieren nicht (ev. erhöhen sie sie sogar) die Inzidenz von Frühgeburten
- Gestagene reduzieren die Frühgeburtsinzidenz bei Frauen mit Status nach Frühgeburten (vor allem frühe Frühgeburten) und verkürzter Zervixlänge, nicht aber bei Mehrlingsschwangerschaften
- Eine Cerclage reduziert die Frühgeburtsinzidenz bei Frauen mit Frühgeburtsanamnese und verkürzter Zervix, erhöht aber das Frühgeburtsrisiko bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften und verkürzter Zervix.

Diese Erkenntnisse führten zu einer Modifizierung des bisherigen Konstrukts: „es sind vor allem Kontraktionen die die Zervix verändern und so zur Frühgeburt führen“:

1. Kontraktionen sind nicht der primäre Auslöser der meisten Frühgeburten, viel häufiger sind Zervixreifungsprozesse und eine Aktivierung der Dezidua die ersten Schritte
2. Bei Frauen mit frühen Frühgeburten (< 32. SSW) findet man oft Entzündungsprozesse und Zervixveränderungen ohne Kontraktionen. So wirken in diesen Fällen Gestagene wahrscheinlich über ihre entzündungshemmende Wirkung.
3. Die Auswirkungen einer Cerclage bei dieser Gruppe

#### Kernaussagen

- Die Identifizierung von Patientinnen mit einem erhöhten Frühgeburtswiederholungsrisiko ist mit einfachen anamnestischen und klinischen Mitteln möglich
- Durch eine intensive Betreuung in der Folgeschwangerschaft kann das Risiko reduziert werden
- Zu den Evidenz-gestützten Massnahmen gehören:
  - Raucherstoppprogramme
  - Cerclage
  - Wöchentliche i.m. Progesterongabe von der 16. bis 36. SSW

besteht dann eher im Verhindern eines Fruchtblasenprolapses oder bakteriellen Invasion derselben.

4. Der Geburtsprozess beginnt bei vielen Frauen bereits vor der 20. SSW

Dies führte nun zu einem neuen Konzept des Frühgeburtsprozesses in welchem die Zervixreifung (kurze Zervix) vor allem die Folge von Entzündungsprozessen, die bereits im frühen zweiten Trimenon beginnen, sind. Allerdings kommt es nur bei 35 bis 40 % der Frauen mit unbehandelter kurzer Zervix oder positivem fetalem Fibronectin tatsächlich zur Frühgeburt. Das heisst, viele Frauen zeigen die ersten Phasen der Frühgeburtsbestrebungen ohne dass es dann tatsächlich zur Frühgeburt kommt.

#### Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit (FG)

Weltweit sind 13 Mio (10% von mehr als 130 Mio) Geburten Frühgeburten. 15% davon sind Rezidiv-FG. Man schätzt, dass bereits heute durch geeignete prophylaxe

laktische Massnahmen 1/3 der Frühgeburten vermieden werden könnten! Dazu müsste man als erstes die Risikopatientinnen identifizieren.

### Identifizierung der Risikopatientinnen

Wichtig ist zu wissen, dass Frauen mit sehr frühen Frühgeburten (16 bis 20 Wochen) in der Vorgeschichte ein höheres Wiederholungsrisiko haben als solche nach der 20.SSW. Heute wissen wir, dass auch Frauen nach elektiver Schwangerschaftsbeendigung (1. und 2. Trimenon) ein höheres Frühgeburtsrisiko haben, wobei der Mechanismus unklar ist. Frauen nach Eingriffen an der Zervix (LEEP, Konisation, Laser) haben ebenfalls ein höheres Frühgeburtsrisiko. Nach Ovulationsindikation und IVF Behandlungen liegt das relative Risiko (RR) für FG bei einem Faktor 2. Eine Zwillingss-SS mit FG führt, wenn eine Einlings-SS folgt zu einem erhöhten FG Risiko (umso höher, je früher die Frühgeburt war, bis zu 40% Risikoerhöhung). Eine aktuelle Schwangerschaft mit einem echt (terminkorrigierten) erhöhten Alpha-Fetoprotein, Mehrlingsschwangerschaften oder fetalen Geburtsfehlern, wie auch ein abgestorbener Zwilling erhöhen das Frühgeburtsrisiko.

### Ablauf der vorangegangenen Frühgeburt

Der Ablauf einer FG ist durch einen Zervixreifungsprozess, Aktivierung der Dezidualmembran und uterine Kontraktionen charakterisiert, wobei jeder dieser drei Faktoren im Prozess dominieren kann. Eine genaue Anamnese des Vorgangs kann oft den Ablauf bei der letzten Schwangerschaft klären, was Hinweise auf die Aetiologie und eine bessere Abschätzung des Wiederholungsrisikos ermöglicht. Eine Fokussierung der Geburtshelfer auf vorzeitige Wehen ist meist ineffizient, da Zervixreifung und Deziduaaktivierung viel eher die ersten Zeichen darstellen.

- Der häufigste Ablauf bei FG ist eine Zervixreifung (Verkürzung) gefolgt von einer Dezidualmembranaktivierung und erst dann von Kontraktionen. Die klinischen Symptome dazu sind aber oft subtil und werden häufig weder erfragt noch genügend ernst genommen:
  - Druckgefühl im Becken ähnlich prämenstruellen Krämpfen
  - Vermehrter Fluor vaginalis über Tage oder Wochen, wobei der klinische Befund dann eine weiche, eventuell verstrichene Zervix zeigt, vorerst mit minimaler Dilatation
  - Oft fehlende Kontraktionen
  - Schmierblutungen
  - Der Blasensprung erfolgt ein paar Tage später
- Befragt man Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) kann man die obige Sequenz oft ermitteln.
- Eine verwirrende Anamnese, z.B. FG gefolgt von einer Termingeburt, gefolgt von einer FG, deuten auf eine uterine Anomalie hin und verlangt mindestens nach einer Ultraschalluntersuchung.
- Die Analyse der Histologie bei anamnestischen Frühgeburten. Man findet fast immer Entzündungszeichen bei den fetalen Membranen, wenn hingegen keine inflammatorischen Zeichen beschrieben werden, weist dies auf eine relativ kurze Exposition der Membranen mit der Vaginalflora, wie z.B. bei einer Zervixinsuffizienz, hin.

### Abschätzen des individuellen Wiederholungsrisikos

Bei mehr als einer FG und bei frühen FG ist das Rezidivrisiko am höchsten, bis zu mehr als 50%. Drei Faktoren sind wichtig:

- Afroamerikanerinnen (bei uns Schwarzafrikanerinnen?) 17% Basisrisiko versus 11% bei Weissen
- Gestationsalter der FG (frühe FG): eine Frühgeburt >32.SSW ergibt ein relatives Risiko (RR) von 1,5 für

Tab. 1. Prognostizierte Frühgeburtswahrscheinlichkeit (in %) (Geburt vor der 32. SSW) in Abhängigkeit von der Zervixlänge und Gestationsalter zum Zeitpunkt der Messung (nach Berghella, V. et al. Obstet. Gynecol. 2007; 110:311–7)

Zervixlänge in mm/SSW	Schwangerschaftswoche (SSW)													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
0	76,3	73,7	70,9	67,9	64,7	61,4	58,0	54,5	51,0	47,5	44,0	40,5	37,2	33,9
5	67,9	84,8	81,5	58,1	54,6	31,1	47,6	44,0	40,6	37,2	34,0	30,9	28,0	25,2
10	58,1	54,7	51,2	49,6	44,1	40,7	37,3	34,1	31,0	28,0	25,3	22,7	20,3	18,1
15	47,7	44,2	40,7	37,4	34,1	31,0	28,1	25,3	22,7	20,4	18,2	16,2	14,3	12,7
20	37,4	34,2	31,1	28,1	25,4	22,8	20,4	18,2	16,2	14,4	12,7	11,2	9,9	8,7
25	28,2	25,4	22,8	20,1	18,2	16,2	14,4	12,7	11,3	9,9	8,7	7,7	6,7	5,9
30	20,5	18,3	16,3	14,4	12,8	11,3	9,9	8,7	7,7	6,7	5,9	5,2	4,5	3,9
35	14,5	12,8	11,3	10,0	8,8	7,7	6,6	5,9	5,2	4,5	4,0	3,5	3,0	2,6
40	10,0	8,8	7,7	6,8	5,9	5,2	4,5	4,0	3,5	3,0	2,6	2,3	2,0	1,7
45	6,8	5,9	5,2	4,5	3,9	3,4	3,0	2,6	2,3	2,0	1,7	1,5	1,3	1,1
50	4,6	4,0	3,5	3,0	2,6	2,3	2,0	1,7	1,5	1,3	1,2	1,0	0,9	0,8
55	3,0	2,7	2,3	2,0	1,8	1,5	1,3	1,2	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5
60	2,0	1,8	1,5	1,3	1,2	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,4	0,3

die nächste Schwangerschaft eine frühe Frühgeburt <32.SSW zusätzlich ein RR von 1,5. Beispiel 1: eine weiße Schwangere, deren erste und zweite Frühgeburt um die 34.SSW war: Basisrisiko 11 % mal 1,5 für jede FG in der Anamnese, ergibt 26 % in der dritten Schwangerschaft. Beispiel zwei: Schwarze Schwangere mit zwei Frühgeburten zwischen 26 und 28 Wochen: Basisrisiko 17 % mal 1,5 für eine FG mal 1,5 für frühe FG. Für die zweite Schwangerschaft gibt dies ein Frühgeburtsrisiko von 35 % nach einer zweiten Frühgeburt vor 32 Wochen jedoch 79 %.

- Anzahl FG
- Die Bestimmung der Zervixlänge in Abhängigkeit vom Gestationsalter wurde als nützliches Prognosekriterium genannt (Tab. 1).

## Massnahmen zur Risikoreduktion

### Wirksamkeit mit harten Daten untermauert

- Raucherstoppprogramme reduzieren das Frühgeburtsrisiko um 16 bis 32 % (RR 0,84 bis 0,69).
- Das Screening und die Behandlung einer asymptomatischen signifikanten Bakteriurie (Cochrane Review) reduziert die Frühgeburtswahrscheinlichkeit.
- Prophylaktische Gestagengabe. Sechs Studien belegen die Wirksamkeit einer wöchentlichen 250mg i.m. Injektion von 17 Alpha-Hydroxyprogesteronacproat (17-P) von der 16. bis 36. SSW bei Frauen mit vorangegangener FG (20 bis 36 SSW). Diese Therapie reduzierte das relative Risiko um 35 % vor allem bei frühen Frühgeburten. 17-P war jedoch nicht wirksam bei Mehrlingsschwangerschaften. Die Wirksamkeit einer

oralen oder vaginalen Progesterongabe ist noch nicht genügend durch klinische Daten abgesichert.

- Zervixcerclage: Prospektiv randomisierte Studien belegen die Wirksamkeit einer Cerclage bei Status nach FG falls in der aktuellen Schwangerschaft eine Zervixverkürzung beobachtet wird (<25mm) noch deutlicher bei kurzer Zervix (<15mm). In weiteren randomisierten Studien zeigte sich, dass eine prophylaktische Cerclage bei Status nach FG nicht besser ist, als eine Cerclage die bei diesen Frauen erst bei sich verkürzender Zervix (Ultraschall) durchgeführt wird. Nur 16% der Frauen mit mehr als 25mm Zervixlänge bis zur 24. SSW haben ohne Cerclage eine Frühgeburt!

#### **Massnahmen mit unklarer Evidenz**

- Nur in einer Studie (bei mindestens 3 FG in der Anamnese) wurde die Wirksamkeit einer prophylaktischen (frühen) Cerclage nachgewiesen.
- Für die Wirksamkeit einer Aktivitätsreduktion der Schwangeren in der aktuellen Schwangerschaft gibt es nicht genügend Daten.
- Für Fischöl (Omega-Fettsäuren) widersprechen sich die Daten. In einer grösseren randomisierten Studie brachte Fischöl neben 17-P keinen zusätzlichen Effekt.
- Wöchentliche klinische Zervixmessungen waren nicht wirksam.
- Die Daten für eine prophylaktische Antibiotikagabe bei Status nach FG sind inkonsistent (insbesondere auch für bakterielle Vaginose), bzw. erwiesen sich als nicht wirksam.

#### **Sicher unwirksame Methoden**

- Nahrungssupplemente (Vitamin C oder E)
- Frühdiagnostik von Kontraktionen
- Kontraktionshemmung: Tokolytika reduzieren die Kontraktionshäufigkeit, haben aber keinen Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit (bei Status nach FG)
- Periodontale Pflege: In 4 randomisierten Studien, konnte dadurch die FG Rate nicht gesenkt werden.

#### **Empfehlungen der Autoren**

- Umfassende Anamneseerhebung und genaue Dokumentation der vorangegangenen Frühgeburten (Ablauf derselben etc.).
- Bestimmung des individuellen Wiederholungsrisikos in der aktuellen Schwangerschaft (s. oben)
- Identifizierung und Eliminierung anderer Risikofaktoren (schwangerschaftsbedingte: z.B. Präeklampsie, IUGR; medizinische: z.B. chronische Hypertonie, Lupus; fetale: Aneuploidie, Polyhydramnios, Absterben eines Zwillings)
- Intensive Schwangerschaftsbetreuung.
- Evidenzbasierte Interventionen bei Frauen mit Status nach FG
  - Raucherstoppprophylaxe
  - Screening und behandeln einer signifikanten Bakteriurie (mehr als 100'000/mm) präkonzeptionell zu Beginn der Schwangerschaft und später
  - 17-Alpha-Hydroxyprogesteroncaproat 250mg i.m. wöchentlich zwischen der 16. bis 36. SSW
  - Cerclage bei kurzer Zervix (<25mm) oder bei sichtbarer Fruchtblase bereits vor der 24. SSW.
  - Corticosteroide bei hohem Risiko einer FG

#### *Kommentar*

*Diese in verkürzter Fassung präsentierte Übersicht zeigt Wege auf, um das Rezidiv bei Status nach Frühgeburt zu reduzieren. Banal aber bedeutsam ist, dass diese Frauen von uns auch als Risikogruppe tatsächlich wahrgenommen und bereits vor der nächsten Schwangerschaft eine präkonzeptionelle Beratung erhalten.*

*Insbesondere die Bestimmung des individuellen Risikos ist relativ einfach aber hilfreich.*

*Einfache Massnahmen wie Raucherstopp oder Bakteriurien screening sind sicher unbestritten.*

- *Die Erkenntnis, dass diese Risikopatientinnen neu bereits ab dem zweiten Trimenon (vor allem in der 16. bis 24. SSW) regelmässig hinsichtlich Zervixlänge sonographisch kontrolliert werden sollen wäre einfach umzusetzen, wird vermutlich in der Praxis noch zu wenig beachtet.*

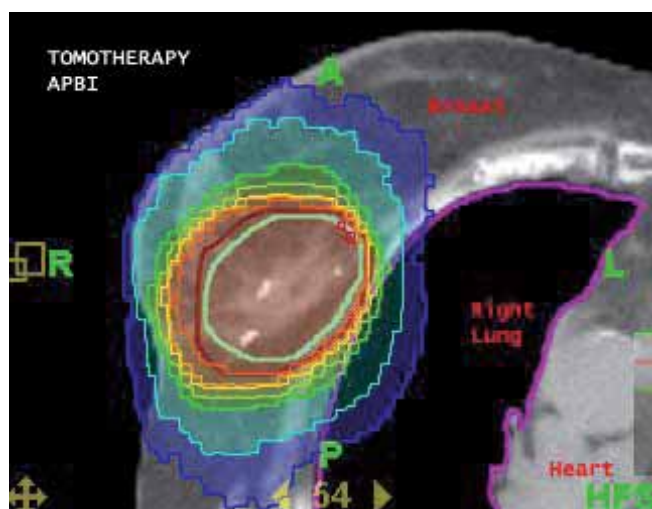


Abb. 1. dreidimensionale konformale externe Photonen-Strahlentherapie als Teilbrustbestrahlung

- Eine Cerclage bei sonographisch sich verkürzenden Zervix (<25mm) ist dann einer prophylaktischen Cerclage vorzuziehen. Eine prophylaktische Cerclage hat meiner Meinung nach ihren Platz dann, wenn eine intensive Vorsorge nicht sicher gewährleistet ist.
- Das in den USA immer häufiger prophylaktisch in wöchentlichen i.m. Injektionen von der 16. bis 36. SSW verwendete 17-OH-Progesteroncaproat ist bei uns nicht zugelassen. Ob eine orale oder vor allem vaginale Progesterongabe äquivalent wäre, bleibt mangels fehlender suffizienter Daten offen.

Michael K. Hohl

### Die Teilbrustbestrahlung – Ergebnisse der TARGIT Studie.

Die TARGIT-A Studie (Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. Vaidya J. S. et al.,

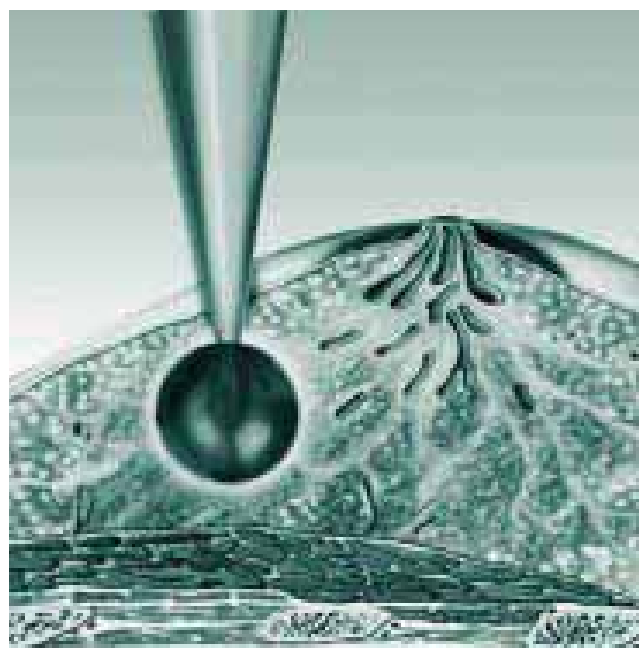
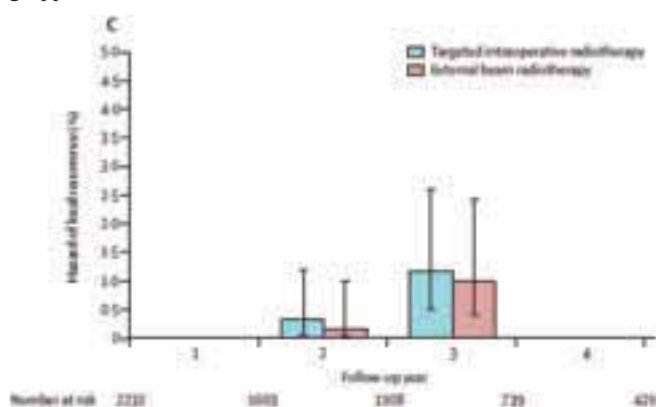


Abb. 2. intraoperative Radiotherapie mit der IntraBeam®-Technik.

Lancet 2010; 376:91–102) ist eine prospektive, randomisierte internationale Multicenter-Studie, welche die zielgerichtete intraoperative Strahlentherapie (IORT-Teilbrustbestrahlung) mit der konventionellen externen Bestrahlung der gesamten Brust (50 Gy über 5 Wochen) – mit und ohne Boost – vergleicht. Es wurden nur Patientinnen über 45 Jahre eingeschlossen, lobuläre Karzinome waren ein Ausschlusskriterium. Weitere Voraussetzungen waren tumorfreie Resektionsränder und keine ausgedehnte DCIS Komponente. Grundlage der Studie war die Erkenntnis, dass über 90% der Rezidive im operierten Quadranten der Brust auftreten. 2232 Patientinnen wurden aufgenommen, 98% der Patientinnen konnten nachbeobachtet werden. Zielkriterium war das Auftreten eines intramammären Rezidivs in der bestrahlten Brust. Die Nachbeobachtungszeit beträgt 4 Jahre. In diesem Zeitraum wurden in der teilbrustbestrahlten Gruppe 6 (kalku-

Tab 1. Vergleich der intramammären Rezidive in beiden Studien-  
gruppen.



liert 1.20%) in der Vergleichsgruppe 5 (kalkuliert 0.95%) intramammäre Rezidive beobachtet (Tab. 1). Komplikationsfrequenz und kosmetische Ergebnisse waren vergleichbar, Patientinnen mit IORT mussten häufiger wegen eines Seroms punktiert werden. Auch wenn den Autoren bewusst ist, dass für eine abschließende Beurteilung der Beobachtungszeitraum noch zu kurz ist, gibt es eine Reihe von strahlenbiologischen Gründen, die für den Erfolg der Teilbrustbestrahlung sprechen.

#### Kommentar

Mit der Veröffentlichung der Targit-Studienergebnisse wird weltweit eine heftige Diskussion um die Teilbrustbestrahlung beginnen. Leider stehen Resultate des NSABP B-39/RTOG 0413 Trials (A Randomized Phase III Study of Conventional Whole Breast Irradiation (WBI) Versus Partial Breast Irradiation (PBI) for Women with Stage 0, I, or II Breast Cancer) noch aus. Ergebnisse aus kleineren randomisierten Studien machen es wahrscheinlich, dass auch mit dem Verfahren der akzelerierten, partiellen Radiotherapie der Mamma die gleichen Resultate wie mit der konventionellen Strahlentherapie erzielt werden können (Vicini et al., Limitations of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus

#### Kernaussagen

- Die intraoperative Strahlentherapie mit dem Intra-beam System zeigt nach vier Jahren keine erhöhten Rezidivraten im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung.
- Komplikationsfrequenz und kosmetische Ergebnisse sind vergleichbar.
- Zumindest bei einer relevanten Subgruppe der Patientinnen mit Brustkrebs kann eine Teilbrustbestrahlung ohne erhöhte Rezidivrate durchgeführt werden.
- Zur Identifizierung von Rezidiven in anderen Quadranten der Brust ist eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.

Panel Guidelines on the Use of Accelerated Partial Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. Pub. Online 2010 May*). In allen Studien zeigt sich jedoch eine Altersabhängigkeit der Häufigkeit von intramammären Rezidiven, so dass die Teilbrustbestrahlung am besten für die ältere Patientin geeignet scheint.

Folgende unterschiedlichen Methoden der Teilbrustbestrahlung werden/wurden in Studien geprüft:

- interstitielle Brachytherapie (interventionelle Radiotherapie)
- dreidimensionale konformale externe Photonen-Strahlentherapie APBI (Abb. 1)
- Ballonkatheter-Technik (MammoSite®)
- intraoperative Radiotherapie mit Elektronen
- intraoperative Radiotherapie mit der IntraBeam®-Technik. (Abb. 2)

Übliche Einschlusskriterien der Studien über die Teilbrustbestrahlung sind:



- Tumordurchmesser  $\leq 3$  cm
- Unifokalität
- tumorfreie Resektionsränder
- kein Paget-Karzinom, keine extensive intraduktale Komponente
- keine Infiltration der Haut oder der Pektoralisfaszie
- limitiertes DCIS (Van Nuys Prognostic Index  $\leq 8$ )
- G1/G2
- keine Lymphangiosis carcinomatosa
- Progesteron- und Östogenrezeptor positiv
- kein pN+
- Alter  $\geq 40$  Jahre.

(nach: Nitsche M. et al., Akzelerierte, partielle Radiotherapie der Mamma (APBI) Schweizer Zeitschrift für Onkologie 5/2009).

Wenn die Ergebnisse der Targit-Studie bestätigt werden, wird die Teilbrustbestrahlung unter den genannten Voraussetzungen zum neuen Standard. Die bislang konkurrierenden Verfahren zur Teilbrustbestrahlung unterscheiden sich wesentlich in den Kosten und der Praktikabilität. Unabhängig davon welches Verfahren sich durchsetzen wird, ist es absehbar, dass die Kosten und Belastung der Patientin durch die konventionelle Strahlentherapie gesenkt werden können. Das Endziel ist die „one-day-procedure“ zur operativen und strahlentherapeutischen Versorgung von Frauen mit einem frühen Mammakarzinom. Auch bei kritischer Bewertung der Studienergebnisse gibt es eine Gruppe von Patientinnen, denen eine Teilbrustbestrahlung nach entsprechender Aufklärung in Studien (Elderly Study) angeboten werden kann: Patientinnen über 65 Jahre mit einem hoch-bis mittelgradig differenzierten, hormonrezeptorpositiven, Her 2 neu negativen, invasiv duktalem, nodalnegativen Mammakarzinom bis 2 cm (G1/G2 T1 N0 ER pos Her 2 neg).

H. Peter Scheidel

## FRAUENGESUNDHEIT



Befreiung von  
zu starken Monatsblutungen

### NovaSure® Endometriumablation

#### Erfolgreich

- 98% Erfolgsquote und 75% Amenorrhoe-Rate<sup>1</sup>

#### Einfach

- zyklusunabhängig und ohne GnRH-Vorbehandlung durchführbar

#### Sicher

- durch Perforationstest und Gewebewiderstandsmessung

#### Schnell

- durchschnittliche Ablationsdauer 90 Sekunden



Für mehr Informationen  
wenden Sie sich bitte an:  
**HOLOGIC Suisse S.A.**  
Avenue de Gratta-Paille 2  
CH-1000 Lausanne  
Kontakt: Alex Schorn  
Tel. +41 (0) 79 294 89 39  
Web: [www.novasure.ch](http://www.novasure.ch)

**HOLOGIC™**  
The Women's Health Company

*NovaSure®*