Personalisierte Therapie und Diagnostik des Ovarialkarzinoms

Die Therapiemöglichkeiten und Überlebenschancen von Patientinnen die an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind, haben sich in den letzten Jahren leicht verbessert. Die Problematik des Diagnosezeitpunkts, respektive der Früherkennung und -behandlung, besteht jedoch weiter. Die Mehrzahl der Patientinnen erleidet im Verlauf nach einer operativen und systemischen Primärbehandlung mit einer Platin-basierten Firstline-Therapie ein Rezidiv. Mit einer grossen Anzahl von Therapiestudien wurde in den letzten Jahren verschiedene Kombination und Dosierungen von Chematherapeutika untersucht, ohne relevante Therapieverbesserungen etablieren zu können. Die Standardbehandlung bleibt weiterhin die Kombination von Carboplatin und Taxol. Der zusätzliche Einsatz des Angiogenesehemmers Bevacizumab zeigt in ausgewählten Situationen einen Gewinn für die Patientinnen.

Ein neues Konzept verfolgt den Ansatz, ein klassisches Chemotherapeutikum zielgerichtet in die Ovarialkarzinomzelle zu transportieren. Als Angriffspunkt dient der Folatrezeptor, der auch bei ca. 90 % der Ovarialkarzinomzellen verstärkt exprimiert wird. Die Expressionsstärke des Folatrezeptors scheint mit der Aggresivität der Tumors zu korrelieren. Das nun in Studien eingesetzte Konjugat Vintafolid (Vynfinit®) bindet über die gekoppelte Folsäure (als Ligand) an den Folatrezeptor und wird durch Endozytose in die Karzinomzelle transportiert. Hier wird das konjugierte Vincaalkaloid (Desacetyl-Vinblastinhydrazid) freigesetzt und kann seine zytotoxische Wirkung entfalten.

Als Voraussetzung für einen therapeutischen Einsatz muss eine ausreichende Expression des Folatrezeptors auf den Ovarialkarzinomzellen nachgewiesen werden. In der PRECEDENT-Studie (Phase-II) wurde das Konjugat Vintafolid geprüft. In beiden Studienarmen wurden die Patientinnen mit fortgeschrittenem, Platin-resistentem Ovarialkarzinom mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelt – in der Studiengruppe erfolgte die zusätzliche Gabe von Vintafolid. Erste Studienergebnisse wurden von Naumann et al. publiziert (Naumann R.W. et al., J. Clin. Oncol. 2013; 31:4400–4406). In die Studie wurden 149 Patientinnen eingeschlossen und es konnte eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für die Studiengruppe nachgewiesen werden. Die progressionsfreie Zeit erhöhte sich durch den Einsatz von Vintafolid von 2.7 Monaten auf 5.0 Monate (Hazard Ratio 0.63, $p = 0.031$). In der Subgruppenanalyse zeigten die Frauen mit einem Ovarialkarzinom mit einem Expressionsstatus von 100 % Folsäurerezeptor sogar einen Anstieg der progressionsfreien Zeit von 1.5 Monaten auf 5.5 Monate (Hazard Ration 0.38, $p = 0.013$).

Aktuell wird im Rahmen einer Phase-III-Studie (PROCEED-Studie) bei Patientinnen mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom mit 100% Folatrezeptor-Expression der Effekt von Vintafolid geprüft. Die Patientinnen werden in Analogie zur PRECEDENT-Studie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin randomisiert mit oder ohne Vintafolid behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben und als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Lebensqualität und Sicherheit des Folatkonjugat-Einsatzes definiert.

Einen zusätzlichen Dienst kann der Einsatz von Folatkonjugaten in der Diagnostik liefern. Etarfolatid ist ein Chelatkomplex, bestehend aus Folsäure, konjugiert an ein synthetisches Protein das radioaktiv gelabeltes Technetium (^{99m}Tc) als Chelatbildner trägt. Nach Applikation der Substanz, werden die Folsäure-Rezeptor überexprimierenden Zellen markiert und entsprechende Läsionen können mittels SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) identifiziert und dargestellt werden.

Nik Hauser

Vitamin D in der Fortpflanzungsmedizin: Das auch noch?

Wer die Literatur der letzten Zeit etwas verfolgt hat, stellt fest, dass Vitamin D über seine klassische Rolle beim Kalzium- und Knochenstoffwechsel hinaus, in immer mehr Zusammenhängen genannt wird.

Man möchte es fast „Ubiquitin“ nennen (Namen bereits vergeben für ein Protein, das allgegenwärtig ist). Der Vitamin-D-Rezeptor wird eben auch in nahezu allen Zellen und Geweben des menschlichen Körpers gefunden, was darauf hinweist, dass es dort wahrscheinlich eine Wirkung entfaltet.

So auch bei der Fortpflanzung. Beispielsweise fand man eine sehr starke Korrelation zwischen dem 25-Hydroxy Vit.D (= 25 (OH)-D) Blutspiegel und dem Wert innerhalb von punktierten Follikeln (im Rahmen eines IVF). Patientinnen die eine klinische Schwangerschaft nach IVF erreichten, hatten signifikant höhere 25-OH-D Werte in der Follikelflüssigkeit (Ozkan, S. et al., Fertil. Steril. 2010; 94:1314–19). In der vorliegenden Studie, die im renommierten Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism publiziert wurde (Paffoni, A. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. doi: 10.2110/ jc. 2014–1802) verglichen die Autoren aus Mailand den IVF-outcome bei Frauen mit Vit-D-Mangel (25(OH)D-Serumwerte <20 ng/ml) mit solchen >20 ng/ml. Von 480 Frauen, die die Einschlusskriterien erfüllten (Indikation zur IVF, Alter 18–42 Jahre, BMI 18–25 kg/m^2, ausreichende Ovarialreserve, keine internistische Erkrankungen) hatten 222 (46 %) einen Vitamin-D-Wert von <20 ng/ml; 258 (54 %) einen >20 ng/ml. Frauen mit ausreichenden 25(OH)D-Werten hatten mehr „gute“ Embryonen, deshalb auch mehr Transfers im Blastozystenstadium, und die Schwangerschaftsrate war höher (OR 1.85) (95 % CI 1.1–3.08). Nach Berücksichtung von Alter, Ethnizität, BMI, Parität etc. war der Unterschied noch deutlicher: 2.15 (CI 1.23–3.77, P = .007). Das gleiche galt für die Implantationsrate (OR 1.83).

Wenn man nun in drei Gruppen von 25(OH)D-Spiegeln (<20 ng/ml = pathologisch, 20–29 ng/ml tief, mehr als 30 ng/ml = normal) unterschied, fand man einen dosisabhängigen Zusammenhang mit der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit.

Kommentar
Man weiss aus Tierversuchen (Mäuse, Nager), dass Vit.D eine wichtige Rolle in der Fortpflanzung spielt (Regulation der hypothalamisch-hypophysären Achse, Follikulogenese, Implantation). Weniger Daten gibt es von Menschen. Aufgrund der vorliegenden Fakten vermuten die Autoren, dass das Vitamin-D sowohl auf der ovariellen Ebene (Follikulogenese und Luteinisation via Vit-D-Rezeptoren in Granulosazellen) wie auch beim Endometrium (Implantation) eine Rolle spielt. Man vermutet, dass Vitamin-D am Endometrium über die Regulierung der Ziel-Gene wie HOXA-10 oder über die lokale Immunantwort wirkt. Durch diese Studie ist die Kausalität zwischen Vitamin-D-Mangel und Implantationswahrscheinlich noch nicht bewiesen, es könnte sich auch um eine einfache Assoziation handeln. Für eine kausale Beziehung sprechen allerdings die zahlreich vorhandenen Daten aus Tiermodellen. Mir zu denken gab bei dieser Studie der sehr hohe Anteil der Frauen mit Vitamin-D-Mangel (48 % des Kollektivs)! Bekannt ist der Zusammenhang mit zunehmendem Alter (Unfähigkeit der alternden Haut Vitamin-D in ausreichendem Masse zu produzieren), fehlende Sonnenexposition (vor allem im Winter, vor allem in nördlichen Gegenden oder wenn Frauen beispielsweise durch totale Verschleierung zu wenig dem Licht ausgesetzt sind.

In den USA fand man einen Vit-D-Mangel (<20 ng/ml) bei 20 %–90 % der Frauen im reproduktiven Alter (Holick, MF et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96:1911–20).

Ein Vitamin-D Mangel in utero und in der Kindheit führt zu Wachstumsretardierung und Skelettdeformitäten.

Tab. 1. Richtlinien zur Vitamin-D-Supplementierung

Vitamin-D-Supplementierung
– 1000 IE/die heben den 25(OH)D-Spiegel um 10 ng/ml – Zielbereich: 30–40 ng/ml – Messwiederholdung nach 3 Monaten

Wie soll man Vitamin-D applizieren?
Wie im Artikel von Luigi Raio (in diesem Heft) bemerkt, sind die üblichen Supplemente ungenügend.
Man kann entweder 1000 IE/die (z.B. Vitamin-D Vigantoletten, in Deutschland erhältlich), oder wöchentlich oder gar 3-monatlich in speziellen Kapseln geben (Tab. 1).

Sollen wir nun allen Kinderwunsch-Patientinnen Vitamin-D verabreichen?
Mindestens die Hälfte braucht diese nicht, deshalb empfehlen wir bei der Sterilitätsabklärung die Bestimmung des 25(OH)D-Spiegels. Selbstverständlich sollten Frauen mit einem Vitamin-D-Mangel dann behandelt werden.

Michael K. Hohl

Kalzium in der Schwangerschaft

Neben der Aspiringabe sollte heutzutage die Kalziumsupplementation bei Frauen mit hohem Risiko für hypertensive Schwangerschaftskomplikationen – insbesondere mit Zustand nach Präeklampsie – zum Standard in der Betreuung dieser Schwangeren gehören. Dieser präventive Zusammenhang wurde in einer kürzlich erschienen Cochrane Metaanalyse erneut bestätigt (Hofmeyr GJ et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD001059). In dieser Metaanalyse wurde auch zwischen dem Effekt von hoch (≥1 g/d) und niedrig dosierter (meist 500–600 mg/d) Kalziumgabe unterschieden. Auch in den Studien mit niedriger Kalziumdosierung

Tab. 1. Gängige Vitaminpräparate in der Schwangerschaft

Multivitaminpräparat	Vitamin D3 (U.I.)	Calzium (mg)
Burgerstein Schwangerschaft & Stillzeit	300	160
Elevit®Pronatal	500	125
Andreavit®	200	150
Gynefam®	125	–
Vitana®	400	130
Pharmaton Pronatal	200	150
Femibion	–	–

wurden signifikant bessere Schwangerschaftsverläufe mit besserem kindlichen Outcome als ohne Kalzium oder Placebo gefunden.

Interessanterweise wurde auch die Frühgeburtlichkeit positiv beeinflusst, was sicher bedingt ist durch die Abnahme der Rezidiv-Präeklampsien, je nach betrachtetem Kollektiv, um 46–62 %. Neu und langfristig von besonderer Bedeutung ist auch die Beobachtung, dass Kinder, welche in der Schwangerschaft Kalzium ausgesetzt waren, signifikant tiefere systolische Blutdruckwerte und mit 12 Jahren weniger Karies aufgewiesen haben. Diese Zusammenhänge wurden nur in einer Studie mit 514 resp. 195 Kindern gefunden.

Kommentar
Auch diese Metaanalyse zeigt – wie die vorhergehende – einen deutlichen, positiven Effekt von Kalzium auf den Schwangerschaftsverlauf, auf die Mutter und langfristig auch auf das Kind. Entsprechend empfiehlt die WHO in Gebieten mit niedriger Kalziumaufnahme (v.a. dritte Welt) eine tägliche Kalziumsupplementation von 1.5–2 g. Etwas beunruhigend ist aber die Beobachtung, dass in der Kalziumgruppe ein 2.7fach höheres Risiko für ein HELLP-Syndrom gefunden worden ist. Die Zahlen sind insgesamt aber klein und ein Bias ist nicht ausgeschlossen.

Neben der Folsäure und dem Vitamin D gehört nun auch Kalzium zur beinahe evidenzbasierten Supplementation in der Schwangerschaft und dies nicht nur im Hochrisikokollektiv. Unsere schwangeren Frauen erhalten ja ab positivem Schwangerschaftstest oder gar präkonzeptionell eine Unmenge von Vitaminen, Spurenelementen, Fettsäuren und vieles mehr um das Outcome der Schwangerschaft vermeintlich zu verbessern. Was das Vitamin D anbelangt, empfiehlt das Bundesamt für Gesundheit mindestens 600U.I. tgl. Wenn wir mal die verschiedenen, gebräuchlichsten Präparate im Hinblick auf den Vitamin D- und Kalzium-Gehalt vergleichen (Liste sicher nicht vollständig), so fällt auf, dass kein einziges Präparat auch nur annähernd das erreicht, was empfohlen wird. Mir ist aus der Literatur auch nicht klar, auf welche Untersuchungen sich diese in den verschiedenen Präparaten „empfohlenen" Vit. D oder Kalziumangaben in der Schwangerschaft basieren. Zumindest in den Risikogruppen sollte meines Erachtens auf eine „Giesskannen-Substitution" zugunsten einer mehr evidenzbasierten oder kontrollierten Verabreichung von Elektrolyten und Vitaminen verzichtet werden.

Luigi Raio