

JOURNAL WATCH

Moderne Antikontrazeptiva

Manche Gestagene verdoppeln das Thromboembolie-Risiko

Das Risiko für venöse Thromboembolien unter kombinierten oralen Kontrazeptiva steigt um etwas mehr als das Doppelte, wenn die Gestagen-Komponente aus Desogestrel, Gestoden oder Drospirenon besteht.

Die Erhöhung des Thromboembolie-Risikos ist das wichtigste Sicherheitsproblem oraler Kontrazeptiva. Bisherige Studien zeigen, dass das Risiko bei kombinierter Östrogen/Gestagen-Einnahme erhöht ist. Mit der Zeit sowie mit sinkenden Östrogen-Dosierungen nimmt es ab.

Auch der Gestagen-Anteil spielt eine Rolle, wenngleich die Daten uneinheitlich sind: 8 Studien fanden ein erhöhtes Risiko für Desogestrel oder Gestoden im Vergleich zu Levonorgestrel, 3 Studien fanden kein erhöhtes Risiko. Gleichfalls zeigten vier von sechs Studien, dass unter Drospirenon das Risiko höher ist als unter Levonorgestrel.

Um klarer zu sehen, bat die EU-Zulassungsbehörde Dänemark, wo die Gesundheit aller Bürger des Landes in Registern erfasst wird, um eine Analyse. Diese wurde nun im British Medical Journal publiziert. Die Arbeit aus Dänemark erfasst alle Frauen, die zwischen 2001 und 2009 orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, in Sum-

me 8 Millionen Patientennjahre. 2847 Frauen erlitten eine gesicherte Thromboembolie. Verglichen mit Frauen ohne Pille war das Risiko für Frauen, die Östrogen (30–40 µg Ethinylestradiol) plus Levonorgestrel einnahmen, etwa um den Faktor 3 erhöht. Wenn statt Levonorgestrel Desogestrel, Gestoden oder Drospirenon gewählt wurden, stieg das Risiko auf etwas mehr als das Sechsfache gegenüber Frauen, die keine Pille einnahmen.

Nach Adjustierung für die Dauer der Einnahme war das Risiko für Desogestrel, Gestoden oder Drospirenon im Vergleich zur Einnahme von Levonorgestrel jeweils auf etwas mehr als das Doppelte erhöht. Da das absolute Thromboembolie-Risiko bei 1 pro 1000 Einnahmejahren liegt, müssten 2000 Frauen von einem der drei Gestagene auf Levonorgestrel umgestellt werden, um jährlich eine Thromboembolie zu verhindern. Pillen, die ausschliesslich Gestagen enthalten, sowie Hormone freisetzende intrauterine Antikontrazeptiva erhöhten das Thromboembolie-Risiko übrigens nicht.

▼ WFR

Quelle: Lidegaard O. et al.; Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9; BMJ 2011; 343: d6423

HER2-positiver Brustkrebs

Trastuzumab auch in Antracyclin-freiem Therapieregime adjuvant wirksam

Trastuzumab verbessert die Prognose bei HER2-positivem Brustkrebs. Doch hat die übliche adjuvante Therapie unter Einschluss von Anthracyclinen deutliche kardiale Nebenwirkungen. Nun zeigt eine Studie erstmals, dass es auch ohne Anthracycline geht.

Das HER2-Gen codiert einen Tyrokinase-Rezeptor, über den wichtige Signalfunktionen in normalen und malignen Epithelzellen der Brust vermittelt werden. Bei 20% bis 25% aller Patientinnen mit Brustkrebs liegt eine Veränderung des HER2-Genes vor, in deren

Folge das Genprodukt überexprimiert wird. Die Folge ist ein aggressiver klinischer Phänotyp, gekennzeichnet durch hochgradigen Tumor, schnelleres Wachstum, frühe Metastasierung, und schlechteres Überleben.

Die Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) gegen den entsprechenden Tyrokinase-Rezeptor war ein grosser Fortschritt für die betroffenen Patientinnen. Bei fortgeschrittener Erkrankung reduziert er die Sterblichkeit um 30%. Zudem erhöht er die Ansprechraten, Ansprechdauer sowie die Zeit bis zur Progression um 56% bis 65%. Eine wichtige Nebenwirkung ist

jedoch die kardiale Dysfunktion, einschliesslich Herzinsuffizienz. Das Risiko wird um den Faktor 4 erhöht und tritt besonders bei kombinierter Behandlung mit Anthracyclin-haltigen Chemotherapien auf.

Auch in der adjuvanten Therapie früher Brustkrebsstadien ist die Wirksamkeit von Trastuzumab gut belegt. In drei grossen Studien konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Therapie mit dem Antikörper das Rückfallrisiko um 50% und die Mortalität um 30% reduziert. Allerdings wurde der Antikörper auch hier zusätzlich zu Anthracyclin-haltigen Chemotherapien eingesetzt, und auch hier fiel eine um den Faktor 4 bis 5 erhöhte Rate von kardialen Schädigungen im Sinne einer Herzinsuffizienz auf.

5-Jahres-Studie mit über 3'000 Patientinnen

Aus diesem Grund entschloss sich eine Autorengruppe, eine weitere Studie durchzuführen, in der die Wirksamkeit von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie des frühen Brustkrebses in drei Gruppen überprüft wurde: Gruppe 1 erhielt ausschliesslich eine Chemotherapie, bestehend aus Doxorubicin, Cyclophosphamid und Docetaxel. Gruppe 2 erhielt diese Chemotherapie plus Trastuzumab. Eine 3. Gruppe erhielt Trastuzumab zusätzlich zu einer alternativen Chemotherapie ohne Anthracycline, bestehend aus Docetaxel und Carboplatin. Die Behandlung erfolgte über ein Jahr. 3222 Patientinnen nahmen an der Studie teil. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte war u.a. das Gesamtüberleben. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 65 Monaten.

Alternative Chemotherapie weniger toxisch

Wie sich zeigte, überlebten 75% der Patientinnen unter ausschliesslicher adjuvanter Chemotherapie fünf Jahre ohne Krankheitsrückfall. In den beiden Gruppen, die zusätzlich Trastuzumab erhielten, waren dies mit 84% bzw. 81% jeweils signifikant mehr. Das Gesamtüberleben lag bei 87% unter alleiniger Chemotherapie sowie bei 92% und 91% in den beiden anderen Gruppen. Metastasierter Brustkrebs wurde in 188 Fällen in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie sowie in 124 bzw. 144 Fällen in den beiden Gruppen mit Trastuzumab festgestellt. Eine schwere Herzinsuffizienz erlitten sieben Patientinnen unter alleiniger Chemotherapie, 21 Patientinnen unter Anthracyclin-haltiger Chemotherapie plus Trastuzumab, sowie 4 Patientinnen unter der alternativen Chemotherapie plus Trastuzumab. Acht Patientinnen erkrankten an einer akuten Leukämie. Alle acht hatten Anthracycline erhalten.

Fazit: Auch in dieser Studie besserte Trastuzumab in der adjuvanten Situation die Prognose der Patientinnen. Die Risiko-Nutzen-Bilanz fiel nach Ansicht der Autoren für die Gruppe am besten aus, die Trastuzumab in Kombination mit der Anthracyclin-freien Chemotherapie erhalten hatte, weil weniger akute Toxizitäten, weniger Leukämien und weniger Kardiotoxizitäten beobachtet wurden.

▼ WFR

Quelle: Slamon D. et al., Adjuvant Trastuzumab in HER2-positive Breast Cancer; N Engl J Med 2011; 365: 1273-1283

Fehlbildungen durch Blutdrucksenker?

ACE-Hemmer im 1. Trimenon unverdächtig

Einer grossen Kohortenstudie zufolge erhöhen ACE-Hemmer während des 1. Trimenons der Schwangerschaft das Risiko für Fehlbildungen nicht.

Die Toxizität der ACE-Hemmer für das Ungeborene ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel gut dokumentiert. Wie die Dinge im ersten Trimenon liegen ist weniger klar, die Studien- daten sind widersprüchlich. Die Frage ist aber interessant, da eine Schwangere erst im Laufe des ersten Trimenons von der Schwangerschaft erfährt und ein Stopp der Medikation von Beginn an deshalb nicht möglich ist.

Eine retrospektive Kohortenstudie einer grossen Krankenkasse in Kalifornien gibt jetzt Entwarnung. Sie hatte 465 754 Mutter-Kind-Paare ausgewertet. 0,9/1000 der Frauen – ein knappes Promille – hatten ACE-Hemmer im 1. Trimenon erhalten. 2,4/1000 waren mit anderen Antihypertensiva behandelt worden.

Nach Adjustierung für andere bekannte Risikofaktoren, die zu Fehlbildungen führen, war das Risiko für Kinder, deren Mütter ACE-Hemmer im 1. Trimenon eingenommen hatten, tatsäch-

lich etwas erhöht (3,9% vs. 1,6%, HR 1,54, nicht signifikant). Allerdings war das Fehlbildungsrisiko in ähnlichem Ausmass erhöht, wenn Mütter andere Blutdrucksenker eingenommen hatten oder wenn sie zwar an Hypertonus litten, aber keine Medikamente dagegen erhalten hatten. Fazit der Autoren: Der Hypertonus erhöht das Fehlbildungsrisiko geringfügig, nicht der ACE-Hemmer.

▼ WFR

Quelle: Li D.-K. et al.; Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective color study. BMJ 2011; 343: d5931

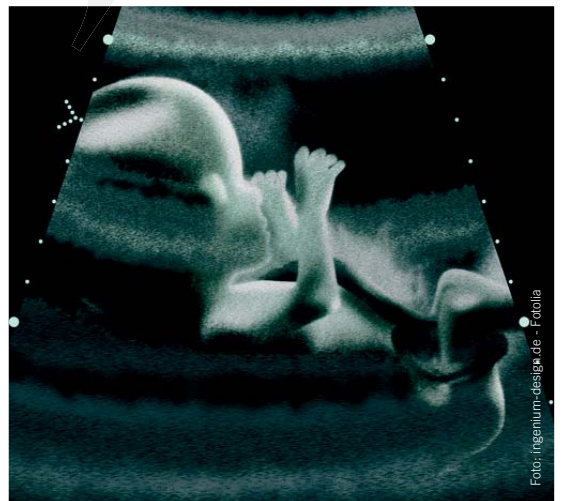


Foto: ingenium-design.de - Fotolia

Unter Rauchern

Frauen haben ein signifikant höheres KHK-Risiko als Männer

Frauen sollten sich dreimal überlegen, ob sie Zigaretten rauchen wollen. Denn im Vergleich zu rauchenden Männern ist nicht nur ihr Lungenkrebs-Risiko höher, sondern auch das KHK-Risiko, berichten jetzt Lancet-Autoren.

Zigaretten Rauchen ist einer der Hauptrisikofaktoren für die koronare Herzerkrankung. Weltweit rauchen 1,1 Milliarden Menschen. 20% davon sind Frauen, aber es werden immer mehr. Frauen rauchen mit im Schnitt 15 versus 18 Zigaretten etwas weniger als Männer. Jährlich sterben etwa 5 Millionen Menschen an den Folgen des Rauchens. Frauen sind mit 1,5 Millionen Todesfällen überrepräsentiert. Bereits 2030 werden 2,5 Millionen Frauen jährlich an den Folgen des Rauchens sterben, so die Prognose

Daten von fast vier Millionen Rauchern

Lancet-Autoren haben sich nun die Mühe einer systematischen Metaanalyse sämtlicher prospektiver Studien unterzogen, in denen das KHK-Risiko von Rauchern untersucht und nach Geschlecht differenziert wurde. Sie trugen Daten von nahezu 4 Millionen Rauchern aus 86 Studien zusammen, die 67'000 koronare Ereignisse durchgemacht hatten. Sie fanden heraus, dass das Risiko von Frauen für ko-



ronare Komplikationen im Vergleich zu Männern um 25% höher lag, und zwar unabhängig vom Vorliegen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Darüber hinaus zeigte sich, dass das Exzess-Risiko der Frauen gegenüber Männern mit der Zeit sogar noch zunahm: Um 2% für jedes Jahr des Follow-ups.

KHK-Risiko um 25%, Lungenkrebs-Risiko um 100% erhöht

Die Autoren vermuten, dass Frauen für die Schädigung des Rauchens empfindlicher sind, in dem sie z.B. mehr Karzinogene und andere toxische Substanzen mit der Lunge aufnehmen. Auch das Lungenkrebsrisiko von weiblichen Rauchern ist gegenüber rauchenden Männern erhöht, und zwar um das Doppelte.

▼ WFR

Quelle: Huxley R. R., Woodward M.; Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Lancet 2011; 378: 1297-1305

Brustkrebs im Frühstadium

Bisphosphonat in der Adjuvanz wirkungslos

Die Behandlung mit Zoledronsäure zusätzlich zu einer adjuvanten Standardtherapie hat bei Brustkrebs im Frühstadium keinen Effekt auf den Krankheitsverlauf.

Mammakarzinome neigen dazu, metastatisch in die Knochen zu streuen. Dort stimulieren Krebszellen Osteoklasten zur Knochenresorption. Konsekutiv werden im Knochen Wachstumsfaktoren ausgeschüttet, die dazu beitragen könnten, dass zirkulierende Brustkrebszellen im Knochen gute Wachstumsbedingungen vorfinden.

Die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels könnte deshalb ein Ziel in der adjuvanten Brustkrebstherapie sein. In mehreren in-vivo-Modellen sowie in einigen klinischen Studien deutete sich an, dass Bisphosphonate Metastasierung, Rückfälle und Todesfälle verzögern. Obwohl die Daten noch nicht bestätigt sind, werden diese Substanzen schon relativ häufig im Rahmen der adjuvanten Therapie eingesetzt.

Fünf Jahre Follow up

Nun ist eine grosse Phase-III-Studie mit 3360 Patientinnen dieser Frage auf den Grund gegangen. Die Patientinnen litten an einem frühen Brustkrebs der Stadien II und III. Sie erhielten die übliche adjuvante Therapie mit oder ohne Zoledronsäure. Das Bisphosphonat

wurde insgesamt fünf Jahre lang verabreicht – zunächst in monatlichen Intervallen, später in 2-4 Dosierungen jährlich. Primärer Endpunkt was das krankheitsfreie Überleben.

5-Jahresüberleben bei 85%

Nach im Median fünf Jahren wurde die Studie abgebrochen, weil sich für die Verumgruppe kein Nutzen der Behandlung zeigte. In beiden Gruppen lebten 77% der Frauen ohne Rückfall der Tumorerkrankung. 243 Patientinnen der Verumgruppe sowie 276 Patientinnen der Kontrollgruppe waren gestorben – statistisch ist dies kein Unterschied, so die Autoren. Die 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 85% bzw. 83%.

Unter den Nebenwirkungen fielen 17 bestätigte sowie 9 weitere vermutete Fälle von Osteonekrosen des Kieferknochens unter Zoledronsäure ins Gewicht. In der Kontrollgruppe wurde diese Komplikation nicht beobachtet. Fazit der Autoren: Die Studienergebnisse sprechen gegen den Einsatz von Bisphosphonaten in der adjuvanten Therapie bei Brustkrebs.

▼ WFR

Quelle: Coleman R.E. et al., Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid; N Engl J Med 2011; 365: 1396-1405