

Nichts ärgert JournalistInnen mehr als schlechtgeschriebene Presstexte, nichtssagende ExpertInnen-Statements und unvollständige Informationen. Warum ich das weiß? Ich bin seit 23 Jahren nicht nur Texterin für Broschüren, Consensus-Statements und andere Textsorten, die sich medizinischen Inhalten befassen, sondern schreibe auch Presstexte und Pressemappen für JournalistInnen. Und deshalb weiß ich auch genau, welche Texte angenommen und verwertet werden und welche gleich in der Rundablage landen. Gerne teile ich auch für Sie Presseunterlagen. Rufen sie mich an!

Erbliches Ovarialkarzinom: Gezielte Therapie erstmals möglich

Eierstockkrebs, der aufgrund einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation entsteht, spricht zwar gut auf platinhaltige Chemotherapien an, oft tritt aber dennoch relativ bald ein Rezidiv auf. Ein innovativer, völlig neuer Therapieansatz, hat hier Erfolge gezeigt.

Wien, 5. Mai 2015. Rund 700 Mal wird in Österreich jedes Jahr die Diagnose „Ovarialkarzinom“ gestellt. Das bedeutet, eine von 80 Frauen erkrankt im Lauf ihres Lebens daran. Rund 480 Patientinnen versterben jährlich an ihrer Erkrankung. „Eine Früherkennung des Ovarialkarzinoms ist bislang noch nicht möglich“, bedauerte Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, Vorstand der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Innsbruck. „Auch ein jährlich durchgeführter transvaginaler Ultraschall garantiert keine frühe Tumorerkennung.“

Erhöhtes Risiko

Rund zehn Prozent aller Fälle von Eierstockkrebs beruhen auf einer genetischen Mutation von BRCA1 oder BRCA2 (Breast Cancer). „Trägerinnen eines mutierten BRCA1-Gens erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit zwischen 40 und 55 Prozent an einem Ovarialkarzinom“, erläuterte Marth im Rahmen einer Pressekonferenz. „Bei Frauen mit einer Mutation an BRCA2 liegt das Risiko immer noch zwischen zehn und 20 Prozent.“

Die Therapie der Wahl bei Eierstockkrebs – gleichgültig ob sporadisch oder erblich – ist die ultradikale Tumorentfernung, bei der sämtliches, mit freiem Auge sichtbares Tumorgewebe entfernt wird. Im Anschluss daran erfolgt eine platinhaltige Chemotherapie über sechs Zyklen.

Bei rund 65 Prozent der Patientinnen tritt die Erkrankung – auch nach einer state of the Art-Therapie nach einiger Zeit erneut auf. Besonders beim erblichen Eierstockkrebs kann es bereits nach wenigen Monaten zu einem solchen Rezidiv kommen. „Bislang konnten wir die Patientinnen dann nur erneut mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandeln“, sagte Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller von der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Wien. „Nun steht uns erstmals ein völlig neues, innovatives Therapiekonzept zur Verfügung.“

Zelltod einleiten

Mit dem ersten, auf dem Markt zugelassenen PARP-Inhibitor können gezielt ausschließlich jene Patientinnen behandelt werden, die an einer erblichen Form des Ovarialkarzinoms erkrankt sind. PARP steht für Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase. „Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen durch die sogenannte Basenexzisionsreparatur“, erklärt Reinthaller. Eine solche Reparatur von Strangbrüchen

der DNA ist in Krebszellen selbstverständlich unerwünscht. „Bei Krebszellen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation kommt es nach der Verabreichung von PARP-Inhibitoren zum Zelltod durch die sogenannte „synthetische Letalität“,“ erläutert Reinhaller den Wirkmechanismus der neuen Substanz. Auf alle anderen Körperzellen hat das Medikament keinerlei Auswirkungen.

Aufgrund der sehr guten Studienlage wurde der erste PARP-Inhibitor von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA, zur Behandlung von Patientinnen mit platin sensitivem rezidiviertem Eierstockkrebs und einer BRCA1 oder BRCA2-Mutation zugelassen. „Dies wird auch die Praxis in der Gentestung auf BRCA1- oder BRCA2-Mutation ändern“, sagte Univ.-Prof. Dr. Christian Singer von der Klinischen Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie an der Medizinischen Universität Wien. „Bislang wurden nur jene Frauen getestet, die ein familiäres Risiko für erblichen Eierstockkrebs aufweisen“, so Singer. „Nun werden auch Frauen – ihre Zustimmung vorausgesetzt – getestet, bei denen bereits ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wurde.“

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) empfiehlt – im Einklang mit andere nationalen und internationalen Leitlinien die Testung für alle Patientinnen, bei denen ein epithelialer Eierstockkrebs diagnostiziert worden ist. „Vor einem solchen Test muss eine ausführliche genetische Beratung durchgeführt werden“, hält Singer fest. „Und es obliegt stets der Patientin, ob sie dem Gentest auch tatsächlich zustimmt.“

Innovatives Österreich

Österreich ist eines der ersten Länder, in dem diese innovative Therapiemöglichkeit zur Verfügung steht und erweist sich damit einmal mehr als Vorreiter, was die Behandlung von Krebserkrankungen mit innovativen Medikamenten betrifft. „Das ist nicht zuletzt Studiengruppen wie der AGO zu verdanken, dass Patientinnen in Österreich rasch von einer solchen neuen, innovativen Therapieform profitieren“, zeigte sich Christian Marth überzeugt. Soeben hat die AGO neue Leitlinien publiziert, die die State of the Art-Vorgehensweise für die genetische Testung und die Behandlung mit PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom festschreiben. „Damit“, so Marth abschließend, „ist die personalisierte Medizin im klinischen Alltag angekommen.“

Exkurs: Personalisierte Medizin

Die erste Zulassung eines PARP-Inhibitors stellt ein best practice-Modell für die individualisierte, personenzentrierte Krebsbehandlung dar. Die personenzentrierte Medizin macht es möglich, Personen in unterschiedliche Subgruppen einzuteilen, die eine bestimmte Erkrankung und Behandlung benötigen. Therapien werden in der personenzentrierten Medizin auf Basis individueller, genetischer Unterschiede entwickelt. Mit Hilfe von Gentests kann so genau prognostiziert werden, welche PatientInnen von welchen Medikamenten profitieren können.

Univ.-Prof. Dr. Christian Singer, Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Medizinische Universität Wien

Gentest: Wann, wie und bei welchen Frauen?

Bei etwa 5 % aller Brustkrebsfälle und bei 15% der 700 in Österreich jedes Jahr neu diagnostizierten Ovarialkarzinome beruhen auf einer Keimbahnmutation in einem der beiden Brustkrebsgen BRCA1 oder BRCA2. Keimbahnmutationen in BRCA1 oder BRCA2 werden autosomal-dominant einem betroffenen Elternteil an die Kinder weitergegeben. Somit besteht eine 50 %ige Chance für die Nachkommen die Genveränderung ebenfalls zu vererben. Um dieses Vererbungsrisiko ist geschlechtsunabhängig, d.h. Söhne wie Töchter können die Genveränderung erben. BRCA Genveränderungen führen generell zu einer Erhöhung des Krebsrisikos in beiden Geschlechtern, besonders betroffen sind allerdings Frauen wo es mit 87%iger Lebenszeitwahrscheinlichkeit zum Auftreten des Mammakarzinoms mit etwa 50 %iger Wahrscheinlichkeit zum Auftreten von Eierstockkrebs kommt.

Um daher Frauen mit einer BRCA-Mutation optimal begleiten zu können, werden in Österreich derzeit aktuell routinemäßig an drei Zentren in Graz, Innsbruck und Wien – am Allgemeinen Krankenhaus Wien bereits seit fast 20 Jahren – molekulargenetische Untersuchungen für BRCA 1 und BRCA 2 angeboten. Während bis vor kurzem die genetische Testung ausschließlich dazu diente Frauen mit einer BRCA Mutation zu identifizieren und ihnen eine individualisierte Form der Früherkennung zu ermöglichen bzw. vorbeugende Operationen anzubieten (Stichwort: Angelina Jolie). So hat ein positives Mutationsergebnis durch die Entwicklung einer neuer Generation von Krebsmedikamenten nun auch eine therapeutische Konsequenz.

Um jene Personen zu identifizieren bei denen Krebstestung sinnvoll erscheint ist die zunächst die Erhebung einer Familienanamnese wichtig. In Österreich wird der Gentest kostenlos durch die Sozialversicherung angeboten, wenn zumindest eine der folgenden Kriterien zutreffen:

- 2 Brustkrebsfälle vor dem 50. Lebensjahr
- 3 Brustkrebsfälle vor dem 60. Lebensjahr
- 1 Brustkrebsfall vor dem 35. Lebensjahr
- 1 Brustkrebsfall vor dem 50. Lebensjahr und 1 Eierstockkrebsfall jeglichen Alters
- 2 Eierstockkrebsfälle jeglichen Alters
- Männlicher und weiblicher Brustkrebs jeglichen Alters

Neu ist, dass nun auch alle Frauen mit einem Ovarialkarzinom auch ohne Vorhandensein einer Familienanamnese einen derartigen Test durchführen. Wenn nun zumindest eine der oben angeführten Kriterien zutrifft oder eine Frau an einem Ovarialkarzinom erkrankt ist so findet eine ausführliche Beratung durch speziell ausgebildete Gynäkologen statt. Im Rahmen dieses Gespräches werden insbesondere frauenrelevante Themen wie Fruchtbarkeit, vorbeugende Operationen, Nebenwirkungen der Krebstherapie auf den weiblichen Körper besprochen und somit sind Gynäkologen in besondere Weise geeignet betroffene Frauen adäquat zu beraten. Die molekulargenetische Untersuchung BRCA 1 & BRCA 2 ist bei Vorliegen der Kriterien für die Betroffene völlig kostenlos und auch darüber hinausgehende Behandlungen wie prophylaktische Operationen werden von der Krankenkasse übernommen.

Betroffene Frauen sollen immer auch die Möglichkeit einer psychoonkologischen Betreuung angeboten werden.

Gentest nach der Diagnose

Seit Anfang dieses Jahres steht erstmals ein Medikament für Frauen mit einer BRCA 1 bzw. BRCA 2 Mutation zur Verfügung. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Testung bei allen Frauen die an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind. Im Einklang mit einer Vielzahl von anderen nationalen und internationalen Leitlinien empfiehlt auch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) die Testung ausdrücklich für alle Patienten bei denen ein epithelialer Eierstockkrebs diagnostiziert worden ist. Vor Durchführung einer Keimbahnanalytik ist entsprechend dem Gentechnikgesetz eine ausführliche genetische Beratung durchzuführen und es obliegt stets der Patientin ob sie diesen Gentestung auch tatsächlich zustimmt.

Bei Ovarialkarzinomen ohne familiären Hintergrund kann es auch sinnvoll sein zunächst eine genetische Testung aus dem Tumorgewebe durchführen zu lassen. Bei Nachweis einer BRCA Mutation sollte in jedem Falle diesen Frauen eine Testung angeboten werden.

Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller, Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Wien

Neue Therapieoption beim erblichen Eierstockkrebs erfordert Gentest

Die wichtigste Form der Behandlung des Ovarialkarzinoms stellt nach wie vor die ultra-radikale Tumoresektion ohne makroskopisch sichtbaren Tumorrest dar. Bei einer Erkrankung ab FIGO-Stadium IB schließt sich an die Tumorentfernung eine Chemotherapie über vier bis sechs Zyklen an. Dabei wird üblicherweise eine Kombination aus einem Platinderivat mit Paclitaxel verabreicht. Erblicher Eierstockkrebs spricht auf eine Platintherapie meistens besser an als das sporadische Ovarialkarzinom.

Bei einem Krankheitsrezidiv werden platin-sensitive Patientinnen meist erneut mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt. Im Anschluss daran steht nun eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums zur Verfügung. Mit dem ersten zugelassenen PARP-Inhibitor ist es erstmals möglich, gezielt nur Patientinnen mit erblichem Eierstockkrebs (d.h. mit einer Mutation des *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gens) zu behandeln.

PARP-Inhibitoren hemmen das Enzym Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP). PARP spielt eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen durch die sogenannte Basenexzisionsreparatur. Wird die Basenexzisionsreparatur durch PARP-Inhibitoren gehemmt, so entstehen persistierende Einzelstrangbrüche, die im Zuge der DNA-Replikation zu Doppelstrangbrüchen werden. DNA-Doppelstrangbrüche können in normalen Zellen durch homologe Rekombination repariert werden, ein Prozess, in dem *BRCA1* und *BRCA2* eine essenzielle Rolle spielen. Aber in Tumorzellen ist die homologe Rekombination häufig durch Mutationen (z.B. im *BRCA1* oder *BRCA2* Gen) außer Kraft gesetzt – ein Umstand, der gern als die „Achillesferse“ von Krebserkrankungen bezeichnet wird. Bei Krebszellen mit *BRCA1* oder *BRCA2* Mutationen kommt es daher nach der Verabreichung von PARP-Inhibitoren zum Zelltod durch die sogenannte „synthetische Letalität“. In allen anderen Körperzellen mit funktionierendem *BRCA1* und *BRCA2* können

die Doppelstrangbrüche repariert werden, die Therapie mit PARP-Inhibitoren hat dort daher keinen Effekt.

Auf Grund der sehr guten Studienresultate wurde nun der erste PARP-Inhibitor von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA für die Behandlung von Patientinnen mit platin-sensitivem rezidiviertem (high-grade serösem) Eierstockkrebs und einer *BRCA1*- oder *BRCA-2* Mutation zugelassen.

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, Vorstand der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck

Eierstockkrebs: Selten, aber gefährlich

Das Ovarialkarzinom ist eine seltene Krebserkrankung. Rund 700 Frauen erkranken in Österreich jährlich daran, rund 480 Patientinnen versterben jährlich an dieser Erkrankung. Das Lebenszeitrisiko für eine Frau, an Eierstockkrebs zu erkranken, beträgt demnach rund 1,3 Prozent. Das bedeutet, dass in etwa eine von 80 Frauen im Laufe ihres Lebens erkrankt.

Für Eierstockkrebs existieren derzeit keine wirksamen Früherkennungsuntersuchungen. Auch ein einmal jährlich durchgeführter transvaginaler Ultraschall garantiert nicht die Früherkennung.

Zudem macht dieser Tumor, wie viele andere Krebsformen, lange Zeit keine oder nur sehr unspezifische Symptome, wie etwa Schmerzen im Unterleib oder Völlegefühl. Deshalb werden drei Viertel aller Ovarialkarzinome in einem Krankheitsstadium drei oder vier, also sehr spät, diagnostiziert. Die Erkrankung wird – auch um die Therapie optimal abstimmen zu können – in vier Stadien eingeteilt.

Die Therapie der Wahl ist immer die operative Entfernung des Tumors. Für eine bessere Prognose ist die ultraradikale Tumorentfernung mittlerweile State of the Art. Diese meist mehrstündigen Eingriffe sollen durch erfahrene Teams durchgeführt werden. Dabei wird sämtliches mit freiem Auge sichtbares Tumorgewebe entfernt. Üblicherweise bedeutet das die Entnahme beider Eierstöcke, der Eileiter, der Gebärmutter, des sogenannten großen Netzes (ein Teil des Bauchfells), sowie die Beckenlymphknoten. Je nach Ausbreitungsgrad müssen auch Teile des Darms, Milz oder Zwerchfell entfernt werden.

Die Operation dient auch der Absicherung der Diagnose. Außerdem sucht der Operateur dabei den kompletten Bauchraum nach Metastasen ab. Wenn das Ovarialkarzinom in einem sehr frühen Stadium entdeckt wird, kann es auch zu einer weniger radikalen Tumorentfernung kommen.

Im Anschluss an die Operation wird eine Chemotherapie über sechs Zyklen durchgeführt. Sie setzt sich üblicherweise aus einem platinhaltigen Chemotherapeutikum plus Paclitaxel zusammen. Eine Chemotherapie über einen Zeitraum von sechs Zyklen hinaus hat sich nicht als sinnvoll erwiesen.

Auch mit einer optimalen Therapie erkranken rund 65 Prozent der Patientinnen nach einiger Zeit erneut an Eierstockkrebs und werden dann meist erneut mit einer platin-hältigen Chemotherapie behandelt.

Etwa zehn Prozent aller Fälle von Eierstockkrebs sind erblich bedingt. Wenn eine Frau eine Mutation an einem der beiden Gene BRCA1 oder BRCA2 aufweist, ist ihr Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, deutlich erhöht.

Trägerinnen eines mutierten BRCA1-Gens erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit zwischen 40 und 55 Prozent an einem Ovarialkarzinom, bei Frauen mit einem veränderten BRCA2-Gen ist die Risikoerhöhung mit 10 bis 20 Prozent etwas geringer. Darüber hinaus können Mutationen im BRCA-1 oder BRCA-2 Gen auch nur lokal im Ovarialkarzinom – sogenannte somatische Mutationen – vorkommen. Für Patientinnen die eine BRCA-1 bzw. BRCA-2 Mutation angeboren oder erworben haben ist seit kurzem eine neue Therapieform – ein PARP-Inhibitor zugelassen.

Österreich ist eines der ersten Länder, in denen diese ganz neue Therapiemöglichkeit zur Verfügung steht und erweist sich damit, was die Behandlung von Krebserkrankungen betrifft, einmal mehr als Vorreiter in Europa. Dies ermöglicht jenen Patientinnen, für die bislang keine andere Therapieoption vorhanden war, erstmals eine wirkungsvolle Behandlung.

Es ist nicht zuletzt Studiengruppen wie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zu verdanken, dass Patientinnen in Österreich rasch von einer solchen neuen, innovativen Krebstherapie profitieren. Soeben hat die AGO neue Leitlinien publiziert, die die State of the Art-Vorgehensweise für die genetische Testung und die Behandlung mit PARP-Inhibitoren bei Ovarialkarzinompatientinnen in Österreich festschreibt. Die personalisierte Krebsmedizin ist im klinischen Alltag angekommen.

In Studien wird nun getestet, ob dieser PARP-Inhibitor auch bei anderen Krebsformen wie Brust-, Magen-, Prostata- und Pankreaskrebs wirksam ist.