

# **Forschungsbericht 2008**

**Universitätsfrauenklinik**



**Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

**Medizinische Fakultät**

# Universitätsfrauenklinik

Gerhart-Hauptmann-Str. 35, 39108 Magdeburg  
Tel. +49 (0)391 67 17310, Fax +49 (0)391 67 17311  
serban-dan.costa@medizin.uni-magdeburg.de

## 1. Leitung

Prof. Dr. med. Dr. h.c. S.-D. Costa- Direktor

## 2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Dr. h.c. S.-D. Costa

## 3. Forschungsprofil

### 1. Pränatale Diagnostik und Therapie

- Sonographische Feindiagnostik (besonders fetale Herz- und Hirnstrukturen, 3-D-Sonographie)
- Bestimmung der fetalen Blutgruppe aus dem Fruchtwasser
- Fetale HLA-Typisierung
- Fetalthherapie

### 2. Mikroinvasive Chirurgie (MIC)

- Organerhaltende pelviskopische Operationsverfahren
- Operative Hysteroskopie

### 3. Überwachung der Risikoschwangerschaft

- Wachstumsfaktoren
- Nikotinmetabolite bei Schwangeren und Neugeborenen
- Schwangerschaftshypertonie biochemische Marker, Endothelfunktion
- Diabetes und Schwangerschaft
- Infektionen und Frühgeburt
- Wehenhemmung (Oxytocin-Antagonisten)
- Geburtsbegleitende Regionalanästhesie

### 4. Onkologie

- Prävention Mammakarzinom (Risikoprofil familiär belasteter Familien, genetische Faktoren, Beratung)
- Mammakarzinom frühe Diagnostik (Sonographie, Feinnadelpunktion), neuere Therapiemethoden
- Stellenwert des Sentinel-Lymphknotens
- Beteiligung an nationalen und internationalen Studien zur Therapie von Mamma-, Ovarial-, Zervixkarzinomen
- Supportivtherapie

### 5. Gynäkologische Urologie

- Perineal-Sonographie
- Urodynamische Diagnostik bei gynäkologischen Karzinomen und Deszensus
- Operative Kolposuspension, tension-free vaginal tape (TVT)
- Konservative Behandlung der Harninkontinenz

## 4. Forschungsprojekte

**Projektleiter:** OA Dr. Joachim Bischoff

**Förderer:** Sonstige; 01.10.2008 - 30.12.2009

**AGO GYN-7: Phase II-Studie zum Einsatz der Kombinationschemotherapie PegLiposomales Doxorubicin (PLD) und Carboplatin bei gynäkologischen Sarkomen und gemischt epithelial-mesenchymalen Tumoren.**

Aufgrund der bisher publizierten Daten bei der Behandlung von gemischt mesenchymal-epithelialen Tumoren kann festgestellt werden, dass die bisher gängigen Behandlungen nur eine begrenzte Aktivität bei gleichzeitig klinisch relevanter Toxizität aufweisen. Die bisher überprüften Regime (Cisplatin/ Ifosfamid, Ifosfamid/Paclitaxel, Gemcitabine/ Docetaxel) weisen ein deutliches Nebenwirkungsspektrum auf und sind unter klinischen Alltagsbedingungen nur selten durchführbar, so lag z.B. die Abbruchrate wegen Toxizität bei letztgenannter Kombination in einem Studienkollektiv mit selektionierten Patientinnen bei 40%. Ob eine der oben genannten Kombinationen durchführbar ist, muss der Prüfarzt in einer individuellen Einzelfallprüfung entscheiden. Die Suche nach alternativen wirksamen und besser verträglichen Behandlungsalternativen ist zwingend erforderlich. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** OA Dr. Joachim Bischoff

**Förderer:** Sonstige; 01.04.2007 - 30.06.2009

**Eine Phase III randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizenterische Studie mit Abagovomab als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit epitheliale Eierstockkrebs und kompletter Remission nach der Erst-Linien Chemotherapie.**

Eine Phase III randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizenterische Studie mit Abagovomab als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit epitheliale Eierstockkrebs und kompletter Remission nach der Erst-Linien Chemotherapie. In dieser Studie soll untersucht werden, ob Abagovomab in der Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Chemotherapie zu einem verlängertem progressionsfreien- und Gesamtüberleben führt.

---

**Projektleiter:** OA Dr. Joachim Bischoff

**Förderer:** Sonstige; 01.10.2007 - 31.12.2009

**EISAI-301**

In die Studie können Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen werden, wenn sie vorher eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxane erhalten haben. Patientinnen mit einem bekannten überexprimierten HER-2/neu Status müssen ebenfalls mit Trastuzumab vorbehandelt sein. Patientinnen mit östrogenrezeptorpositiven Tumoren müssen vorher Antioestrogen erhalten haben, dürfen mit einer 1. Linien Chemotherapie vorbehandelt sein.

---

**Projektleiter:** OA Dr. Joachim Bischoff

**Förderer:** Sonstige; 01.10.2006 - 31.12.2008

**MYOCET - Dosisdichte 1st-line Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit Paclitaxel und liposomalem Doxorubicin (Myocet®).**

Es handelt sich bei dieser Studie um eine prospektive, nicht-randomisierte, multizentrische Phase II Studie, in der Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinom eine first-line Polychemotherapie aus wöchentlich appliziertem, liposomalem Doxorubicin und Paclitaxel erhalten. Das primäre Studienziel ist die progressionsfreie Zeit. Die sekundären Studienziele sind Ansprechrate, Gesamtüberleben, Verträglichkeit und Sicherheit sowie die Lebensqualität.

---

**Projektleiter:** OA Dr. Joachim Bischoff

**Förderer:** Sonstige; 01.10.2006 - 29.02.2008

**Offene Expanded-Access-Studie zur Lapatinib- und Capecitabine-Therapie bei Patientinnen mit ErbB2-überexprimierendem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs.**

Eine Vielzahl von therapeutischen Strategien wird angewandt, um durch eine Blockierung des ErbB-Signalwegs die therapeutische Wirksamkeit von Hormon- und Chemotherapiebehandlungsschemata zu verbessern. Lapatinib inhibiert sowohl ErbB1 als auch ErbB2 und könnte so im Vergleich zu Wirkstoffen, die nur einen der beiden Rezeptoren blockieren, möglicherweise zu einem besseren Therapieergebnis führen.

---

**Projektleiter:** OA Dr. Joachim Bischoff  
**Förderer:** Sonstige; 01.07.2007 - 31.07.2009  
**OVAR 11**

Eine multizentrische randomisierte, zweiarmige Phase-III Studie zum Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel und Bevacizumab versus Carboplatin/Paclitaxel in der Primärtherapie von Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom

---

**Projektleiter:** OA Dr. Joachim Bischoff  
**Förderer:** Sonstige; 01.07.2008 - 31.01.2010

**Sagopilone-Studie (REASON): Double-blind, Randomized phase II study to Evaluate the safety and efficacy of Acetyl-L-carnitine in the prevention of Sagopilone-induced peripheral Neuropathy.**

Der neuartige Krebswirkstoff Sagopilone (ZK-EPO) wird derzeit in einem umfangreichen Programm klinischer Phase-II-Studien in verschiedenen onkologischen Indikationen geprüft. Das vollsynthetische Epothilon soll die Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu häufig eingesetzten Chemotherapeutika verbessern und ist konzipiert, seine Wirksamkeit auch in Zellen mehrfach resistenter Tumoren zu bewahren.

---

**Projektleiter:** OA Dr. Joachim Bischoff  
**Förderer:** Sonstige; 01.04.2006 - 31.12.2009

**Studie der Phase III von Vinflunine plus Gemcitabine im Vergleich Paclitaxel plus Gemcitabine bei Patientinnen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach der vorherigen anthracycline-basierten adjuvanten Chemotherapie.**

Bei dieser Studie sollen zwei verschiedene Chemotherapieregime verglichen und ausgewertet werden sollen. Das erste Therapieregime besteht aus dem neuen Anti-Krebsmedikament Vinflunine in Kombination mit Gemcitabin (Gemzar®), das häufig bei der Behandlung von Brustkrebs eingesetzt wird. Das andere Therapieregime besteht aus einer Kombination aus Paclitaxel (Taxol®) und Gemcitabin, welche bereits zugelassen ist und als eine der Standardbehandlungen bei Brustkrebs gilt.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa  
**Förderer:** Sonstige; 01.10.2006 - 01.01.2010  
**CT 4002**

Studientitel:

Eine randomisierte, kontrollierte offene Phase II Studie, diese die Wirkung und Sicherheit von EndoTAG-1 im dreifachen Empfänger negative Brustkrebs-Patientinnen bewertet.

Kurz-Beschreibung:

In die Studie werden Patientinnen mit einer triple rezeptor negativen Brustkrebserkrankung eingeschlossen, die sich zunächst einer Operation mit vollständiger Resektion unterzogen haben und eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie mit Anthracyclin +/- Taxan erhalten haben.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa  
**Förderer:** Sonstige; 01.10.2006 - 30.09.2009

**DESKTOP II**

Studientitel:

Eine prospektive offene multizentrische Studie zur Bestätigung eines Wertes für die komplette Resektion bei platin-sensiblen Rezidiv eines Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms.

Kurz-Beschreibung:

Es handelt sich hierbei um eine nicht-interventionelle Studie. Bei diesen Untersuchungen soll überprüft werden, wie häufig es bei Rezidivoperationen gelingt den Tumor komplett zu entfernen und ob es Kriterien gibt, die eine erfolgreiche Operation, d.h. eine komplette Tumorentfernung vorhersagen können.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa  
**Förderer:** Sonstige; 01.01.2007 - 31.12.2010  
**EGF 103659**

**Studientitel:**

Offene Expanded-Access-Studie zur Lapatinib- und Capecitabine-Therapie bei Patientinnen mit ErbB2-überexprimierendem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs.

**Kurz-Beschreibung:**

Eine Vielzahl von therapeutischen Strategien wird angewandt, um durch eine Blockierung des ErbB-Signalwegs die therapeutische Wirksamkeit von Hormon- und Chemotherapiebehandlungsschemata zu verbessern.

Lapatinib inhibiert sowohl ErbB1 als auch ErbB2 und könnte so im Vergleich zu Wirkstoffen, die nur einen der beiden Rezeptoren blockieren, möglicherweise zu einem besseren Therapieergebnis führen.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa  
**Förderer:** Sonstige; 01.01.2007 - 30.09.2008  
**EISAI 301**

**Studientitel:**

Eine randomisierte, multizenter Phase III Studie von E7389 im Vergleich zu Capecitabine bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die mit Anthracycline und Taxane vorbehandelt wurden.

**Kurz-Beschreibung:**

In die Studie können Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen werden, wenn sie vorher eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxane erhalten haben. Patientinnen mit einem bekannten überexprimierten HER-2/neu Status müssen ebenfalls mit Trastuzumab vorbehandelt sein. Patientinnen mit östrogenrezeptorpositiven Tumoren müssen vorher Antioestrogen erhalten haben, dürfen mit einer 1. Linien Chemotherapie vorbehandelt sein.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa  
**Projektbearbeiter:** Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. S.-D. Costa, Frau OÄ Dr. med. K. Wollschlaeger  
**Kooperationen:** GBG Forschungs GmbH, Neu Isenburg  
**Förderer:** Sonstige; 01.06.2005 - 30.06.2009

**GBG 28: IBIS II Prävention: Internationale, multizentrische Studie mit Anastrozol vs Placebo bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko**

Im Rahmen der vorliegenden internationalen, multizentrischen Studie wird die Gabe von Anastrozol vs. Placebo bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko untersucht. Primäres Studienziel ist es festzustellen, ob eine vorbeugende Behandlung mit Anastrozol bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko die Entwicklung vom Brustkrebs verhindern kann. Sekundäre Studienziele sind die Rolle von Anastrozol bei der Prävention von Östrogen-Rezeptor-positivem Brustkrebs, Untersuchungen zur Auswirkung von Anastrozol auf die Mortalität bei Brustkrebs, Untersuchungen der Auswirkung von Anastrozol auf andere Krebsarten, kardiovaskuläre Erkrankungen, Knochenbrüche und "Nicht-Brustkrebs-Todesfälle". Weiterhin wird die Verträglichkeit und Akzeptanz von Nebenwirkungen untersucht.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa  
**Kooperationen:** GBG Forschungs GmbH, Neu Isenburg  
**Förderer:** Sonstige; 01.06.2004 - 31.01.2008

**GBG 32: ICE-Studie: Ibandronate mit oder ohne Capecitabine bei älteren Patientinnen mit Mammakarzinom**

Die Wirksamkeit adjuvanter Behandlungen bei älteren Patientinnen (>65 Jahre) mit primären Mammakarzinom bleibt bis heute ungeklärt. Dieses große Patientinnenkollektiv war in den meisten Fällen bei bisherigen Studien nicht berücksichtigt. Neue verfügbare Substanzen, wie Capecitabin, zeichnen sich durch akzeptable Nebenwirkungen aus und könnten bei älteren Frauen in einer höheren wöchentlichen Dosis Wirkung zeigen. Da eine adjuvante

---

Behandlung bisher noch nicht etabliert ist, gibt es einen Kontrollarm ohne Chemotherapie. In mehreren Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine adjuvante Langzeitbehandlung mit Bisphosphonaten sowohl das Risiko für das Wiederauftreten von Brustkrebs als auch für die Metastasenbildung reduzieren kann. Da viele ältere Patientinnen mit Mammakarzinom ein Risiko für sowohl für Mammakarzinom-Rezidive als auch für Osteoporose haben, ist es sinnvoll, ein Medikament dieser Gruppe für die Studienteilnehmer beider Arme anzubieten. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa

**Projektbearbeiter:** Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. S.-D. Costa, Frau OÄ Dr. med. K. Wollschlaeger

**Kooperationen:** GBG Forschungs GmbH, Neu Isenburg

**Förderer:** Sonstige; 01.06.2005 - 30.06.2009

**GBG 34: IBIS II DCIS: Internationale, multizentrische Studie mit Tamoxifen versus Anastrozol bei postmenopausalen Frauen mit duktalem in-situ Karzinomen der Mamma**

In der vorliegenden multizentrischen Studie wird bei postmenopausalen Frauen mit ductalem Carzinoma in-situ der Mamma die Wirksamkeit von Tamoxifen vs. Anastrozol untersucht. Als primäres Studienziel ist die Prävention von Tumoren durch Tamoxifen oder Anastrozol bei postmenopausalen Frauen und der Vergleich von Tamoxifen und Anastrozol zu sehen. Weitere Fragestellungen im Rahmen dieser Studie ist die Untersuchung des Auftretens von Tumoren nach Therapieende, das Überleben und die Verträglichkeit bzw. der Einfluss der Therapie auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Knochenbrüche und "Nicht-Brustkrebs-Todesfälle".

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa

**Förderer:** Sonstige; 01.10.2006 - 31.12.2008

**MYOCET**

Studientitel:

Dosisdichte 1st-line Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit Paclitaxel und liposomalem Doxorubicin (Myocet®).

Kurz-Beschreibung:

Es handelt sich bei dieser Studie um eine prospektive, nicht-randomisierte, multizentrische Phase II Studie, in der Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinom eine first-line Polychemotherapie aus wöchentlich appliziertem, liposomalem Doxorubicin und Paclitaxel erhalten.

Das primäre Studienziel ist die progressionsfreie Zeit.

Die sekundären Studienziele sind Ansprechrage, Gesamtüberleben, Verträglichkeit und Sicherheit sowie die Lebensqualität.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa

**Förderer:** Sonstige; 01.01.2007 - 31.12.2008

**OVAR 10**

Studientitel:

Eine Phase III randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Studie mit Abagovomab als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit epithelalem Eierstockkrebs und kompletter Remission nach der Erst-Linien Chemotherapie.

Kurz-Beschreibung:

In dieser Studie soll untersucht werden, ob Abagovomab in der Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Chemotherapie zu einem verlängertem progressionsfreien- und Gesamtüberleben führt.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa

**Förderer:** Sonstige; 01.06.2006 - 31.01.2011

**PACLITAXEL**

**Studientitel:**

Integration der 3D-konformalen, lokalen Strahlentherapie (3DCRT) der metastatischen Läsionen in die wöchentliche Chemotherapie mit Paclitaxel bei Patientinnen mit oligometastatischem Mammakarzinom: Eine Phase I - und randomisierte Phase II-Studie.

**Kurz-Beschreibung:**

Phase I: Bestimmung der maximal tolerablen Dosis (MTD) der lokalen 3DCRT der metastatischen Läsionen für die kombinierte Radiochemotherapie mit Paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup>) wöchentlich, gefolgt von systemischer Chemotherapie mit Paclitaxel wöchentlich bis zu einer Gesamtdauer von 8 Wochen, bei Patientinnen mit oligometastatischem Mammakarzinom.

Phase II: Beurteilung der Wirksamkeit der systemischen Chemotherapie mit Paclitaxel wöchentlich, mit oder ohne lokale Bestrahlung der metastatischen Läsionen, gemessen als Rate des progressionsfreien Überlebens nach 1 Jahr, bei Patientinnen mit oligometastatischem Mammakarzinom.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa

**Förderer:** Sonstige; 01.06.2006 - 01.06.2010

**PERCHE - Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy Trial**

Studie zur Therapieoptimierung antihormoneller und chemotherapeutischer Massnahmen zur Risikoverminderung von Rückfällen bei Patientinnen mit Brustkrebs.

Die Standardtherapie für die lokale Brustkrebserkrankung besteht aus der Operation und eventuell einer anschliessenden Bestrahlung. Zusätzlich besteht eine Standardtherapie eines hormonsensitiven Mammakarzinoms aus einer Hormontherapie oder einer Chemotherapie. Die Studie soll klären, ob eine kombinierte Hormontherapie (Unterdrückung der Hormonbildung der Eierstöcke und Einnahme von Tamoxifen oder Exemestane) kombiniert mit einer Standardchemotherapie eine bessere Rückfallsprophylaxe ist als eine kombinierte Hormontherapie alleine.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa

**Förderer:** Sonstige; 01.06.2006 - 01.06.2010

**SOFT : Suppression of Ovarian Function Trial**

Studie zur Therapieoptimierung antihormoneller Massnahmen zur Risikoverminderung von Rückfällen bei Patientinnen mit Brustkrebs.

Die adjuvante anihormonelle Strahlentherapie des hormonsensitiven Mammakarzinoms besteht in einer 5-jährigen Tabletten-Einnahme des Antihormons Tamoxifen. Die Studie soll klären, ob mit einer Unterdrückung der Hormonbildung der Eierstöcke in Kombination mit Tamoxifen ein Rückfall des Brustkrebsleidens besser verhindert werden kann als mit Tamoxifen alleine. Zusätzlich wird untersucht, ob die Verabreichung des neueren Antihormones Exemestane besser ist, als eine Therapie mit Tamoxifen oder besser ist als eine Therapie mit Tamoxifen alleine.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa

**Förderer:** Sonstige; 01.10.2006 - 31.12.2010

**TEACH - EGF 105485**

**Studientitel:**

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie zur adjuvanten Therapie mit Lapatinib bei Frauen mit ErbB2-überexprimierendem Brustkrebs im Frühstadium.

**Kurz-Beschreibung:**

Bei der Studie EGF105485 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III in der adjuvanten Situation, zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Lapatinib oder Placebo bei Frauen mit ErbB2-überexprimierendem Brustkrebs im Frühstadium. Die Frauen werden nach der Zeit seit der Erstdiagnose, dem Befall von Lymphknoten und dem Hormonrezeptorstatus stratifiziert.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa  
**Förderer:** Sonstige; 01.06.2006 - 01.06.2010

**TEXT - Tamoxifen and Exemestane Trial**

Studie zur Therapieoptimierung antihormoneller Massnahmen zur Risikoverminderung von Rückfällen bei Patientinnen mit Brustkrebs.

Die adjuvante antihormonelle Standardtherapie des hormonsensitiven Mammakarzinoms besteht in einer 5-jährigen Tabletten-Einnahme des Antihormons Tamoxifen. Diese Studie soll klären, ob eine Unterdrückung der Hormonbildung der Eierstöcke mit Tiptorelin (Handelsname Decapeptyl® Retard) in Kombination mit Tamoxifen ein Rückfall des Brustkrebsleidens besser verhindern kann als eine Therapie mit Triptorelin in Kombination mit Exemestane.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa  
**Förderer:** Sonstige; 01.10.2006 - 31.12.2010

**VEG 105281**

Studientitel/Kurzbeschreibung:

Diese Phase II Studie dient der Auswertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Pazopanib und Lapatinib jeweils als Monotherapie und einer Kombinationstherapie aus Pazopanib und Lapatinib bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IVB oder einem rezidivierenden oder persistierenden Zervixkarzinom, die bisher noch keine oder eine Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen/rezidivierenden Tumors erhalten haben.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa  
**Förderer:** Sonstige; 01.04.2006 - 31.12.2008

**VINFLUNIN**

Studientitel:

Studie der Phase III von Vinflunine plus Gemcitabine im Vergleich Paclitaxel plus Gemcitabine bei Patientinnen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach der vorherigen anthracycline-basierten adjuvanten Chemotherapie.

Kurz-Beschreibung:

Bei dieser Studie sollen zwei verschiedene Chemotherapieregime verglichen und ausgewertet werden sollen. Das erste Therapieregime besteht aus dem neuen Anti-Krebsmedikament Vinflunine in Kombination mit Gemcitabin (Gemzar®), das häufig bei der Behandlung von Brustkrebs eingesetzt wird. Das andere Therapieregime besteht aus einer Kombination aus Paclitaxel (Taxol®) und Gemcitabin, welche bereits zugelassen ist und als eine der Standardbehandlungen bei Brustkrebs gilt.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa  
**Förderer:** Sonstige; 01.05.2006 - 31.12.2009

**Zervix 1: Randomisierte Studie der Phase III zu Paclitaxel plus Topotecan im Vergleich zu Topotecan plus Capecitabin beim rezidivierten oder persistierenden Zervixkarzinom im Stadium IBb**

Bei der derzeitigen Planung von Studien mit Patientinnen mit rezidivierten, persistierten oder metastasierten Zervixkarzinom muss davon ausgegangen werden, dass bereits 76 % der Patientinnen im Rahmen der Bestrahlung auch mit Cisplatin behandelt wurden. Eine weitere Behandlung der Patientinnen in der Rezidivsituation mit Cisplatin scheint wenig Erfolg versprechend und die Suche nach aktiven Kombinationen sinnvoll. In Studien konnte gezeigt werden, dass Paclitaxel bzgl. Therapieansprechen, und progressionsfreiem Überleben in Kombination mit Cisplatin den Behandlungserfolg gegenüber der Cisplatin-Monotherapie verbessern können. Um insbesondere bzgl. dem Gesamtüberleben eine weitere Verbesserung zu erreichen sowie die Frage zum Stellenwert einer platinfreien Kombination zu lösen, schlagen wir vor, die Wirkung der platinfreien Kombination von Paclitaxel und Topotecan zu untersuchen und diese Kombination in einer Studie mit Cisplatin plus Topotecan zu vergleichen.

---



**Projektleiter:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Projektbearbeiter:** Ana Teles

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.09.2007 - 31.08.2010

**Characterization of tolerance mechanisms at the fetal-maternal interface - Treg cells and novel tolerance-related molecules"**

During pregnancy, the maternal immune system has to tolerate the persistence of paternal alloantigens without affecting anti-infectious immune responsiveness. Tolerance towards the semiallogenic fetus involves a number of mechanisms associated with modifications of the immune status of the mother. These cellular and molecular mechanisms are still poorly understood. Treg cells seem to have an important role during normal human and murine pregnancy. Moreover, Treg transferred to an abortion-prone female could rescue from abortion. Previous data suggest that Treg may be effective in avoiding fetal allo-rejection by interacting with tissues and creating a tolerant privileged microenvironment characterized by high expression of HO-1, TGF- $\beta$  and LIF. To better understand this phenomenon we aim to identify novel tolerance molecules associated with this Treg-protective effect locally. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.08.2008 - 31.07.2010

**Participation of mast cells in regulatory T cells (Treg)-induced tolerance at the fetal-maternal interface: Consequences of mast cells or mast cell-related genes absence in pregnancy outcome**

The immunological mechanisms involved in the establishment and maintenance of a successful pregnancy in spite of the presence of fetal cells bearing paternal, thus foreign antigens are still unknown and recurrent spontaneous abortion (RSA) is thought to be due to an incomplete tolerance to paternal antigens. We have recently proposed a very important role for regulatory T cells (Treg) during murine pregnancy by inducing tolerance towards the semiallogenic fetus through the generation of a transient tolerant microenvironment at the fetal-maternal interface. Mast cells (MCs) are known as primary responders in allergic reactions. However, recent studies show that MCs play a critical role in the Treg-dependent allograft tolerance by secreting interleukin-9 (IL)-9. Taking into account the similarities between tolerance-associated mechanisms in both, transplantation and pregnancy we carried out preliminary studies investigating whether MC may be also involved in Treg-mediated tolerance of the fetus. The main aim of the present project is to analyze whether MCs indeed contribute to pregnancy success -contrary to the so far known theories but accordingly with the breakthrough new data published for transplantation. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Förderer:** DFG; 24.05.2005 - 30.04.2008

**Reprogrammierung der Toleranz in murinen Modellen immunologischer Schwangerschaftskomplikationen mittels regulatorischer T-Zellen**

Der Fetus stellt das Fortpflanzungsprodukt histoinkompatibler Individuen dar, weshalb häufig ein Vergleich der Schwangerschaft mit einer erfolgreichen Allotransplantation gestellt wird. Die klinisch wichtigsten Schwangerschaftskomplikationen Fehlgeburt und Präeklampsie scheinen daher mit Toleranzstörungsphänomenen assoziiert zu sein. Jüngere Daten auf dem Gebiet der Transplantationsimmunologie deuten darauf hin, dass T regulatorische Zellen (CD4+ CD25+ T Zellen) eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung von Toleranz spielen. Wir haben nachweisen können, dass eine normale Schwangerschaft mit erhöhter Treg Aktivität assoziiert ist. Darüber hinaus konnte der Transfer von Treg Zellen aus normalen trächtigen Mäusen fetale Abstoßung in Abortmäusen verhindern. Ziele des vorliegenden Projektes sind: Einerseits die Aufklärung der Mechanismen dieses Toleranzreprogrammierungsphänomens im Abortmodell und andererseits erstmalig die Rolle von regulatorischen T-Zellen im Präeklampsiemodell zu untersuchen. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Projektbearbeiter:** Tarek El-Mousleh, Maria Laura Zenclussen, Pablo Casalis

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.10.2007 - 30.09.2009

### **Study of the therapeutic potential of CO during implantation in a mouse model of spontaneous abortion**

We have recently proposed a very important role for Heme Oxygenase-1 (HO-1) during pregnancy. Using animal models, we showed that immunological abortion is associated with decreased local levels of HO-1. Moreover, the up-regulation of HO-1 by Cobalt protoporphyrin IX (Co-PP) application or gene therapy prevented abortion in mice. Further, we confirmed a HO-1 down-regulation/deficiency in samples from patients suffering from miscarriage. Interestingly, a well established microsatellite polymorphism of the HO-1 gene (leading to low levels of HO-1 expression) is associated with idiopathic recurrent miscarriage in humans. Knowing that the protective effect of HO-1 in other pathologies is mediated by one or several of its metabolite, we tested the effect of carbon monoxide (CO) in a murine model of abortion. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Projektbearbeiter:** Dr. Milan Popovic

**Förderer:** DFG; 01.07.2006 - 30.12.2008

### **Study of the therapeutic potential of HO-1 and its metabolite CO in avoiding immunological fetal rejection in murine models of pregnancy complications**

Der Fetus stellt das Fortpflanzungsprodukt histoinkompatibler Individuen dar, weshalb häufig ein Vergleich der Schwangerschaft mit einer erfolgreichen Allotransplantation gestellt wird. Die klinisch wichtigsten Schwangerschaftskomplikationen Fehlgeburt und Präeklampsie scheinen daher mit Toleranzstörungsphänomenen assoziiert zu sein. Jüngere Daten unserer Arbeitsgruppe deuten darauf hin, dass Fehlgeburt mit einer unzureichenden Konzentration an Häm-Oxygenase (HO-1) in der feto-maternale Grenze im Mausmodell sowie auch in Patientinnen assoziiert sind. Darüber hinaus haben wir zeigen können, dass die unspezifische Hochregulation von HO-1 während Implantation mittels Co-PP die Abortrate der CBA/J x DBA/2J Mäuse stark reduzieren konnte. Konzeptunterstützend führte die Zn-PP Behandlung (ein HO-1 und HO-2 Hemmer) zur Erhöhung der Abortrate. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Projektbearbeiter:** Anne Schumacher

**Förderer:** DFG; 01.12.2007 - 30.11.2008

### **Vorsetzungsantrag: Reprogrammierung der Toleranz in murinen Modellen immunologischer Schwangerschaftskomplikationen mittels regulatorischer T-Zellen II**

Ziel des vorliegenden Projektes ist es zu klären, ab welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft diese wichtige Subpopulation (Treg) entsteht und welche Faktoren ihre Expansion auslösen. Wir werden besonders die Rolle männlicher und fetaler Antigene in diesem Zusammenhang untersuchen. Daraus erhoffen wir uns, Schlussfolgerungen über das Verständnis der humanen Schwangerschaft ziehen zu können und erste bedeutsame Grundlagen über die Immuntherapie von humanen Schwangerschaftskomplikationen aufzeigen zu können.

## **5. Eigene Kongresse und wissenschaftliche Tagungen**

- Herbsttagung der Mitteldeutschen Gesellschaft für Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.- Landesgruppe Sachsen Anhalt am 08.11.2008 in Magdeburg

## **6. Veröffentlichungen**

### ***Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften***

**Fest, Stefan; Brachwitz, Nadja; Schumacher, Anne; Zenclussen, Maria Laura; Khan, Faisal; Wafula, Paul O.; Casalis, Pablo A.; Fill, Sara; Costa, Serban-Dan; Mor, Gil; Volk, Hans-Dieter; Lode, Holger N.; Zenclussen, Ana Claudia**

Supporting the hypothesis of pregnancy as a tumor: survivin is upregulated in normal pregnant mice and participates

in human trophoblast proliferation

In: American journal of reproductive immunology. - Copenhagen: Munksgaard, Bd. 59.2008, 1, S. 75-83;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,130]

**Fill, Sara; Taran, Andrei; Schulz, Hans-Ulrich; Kahl, Stefan; Kalinski, Thomas; Smith, Bobbie; Costa, Serban-Dan**

Sister Mary Joseph's nodule as the first sign of pregnancy-associated gastric cancer: a case report

In: World journal of gastroenterology. - Beijing: WJG Press [u.a.], Bd. 14.2008, 6, S. 951-953; [Link unter URL](#)

**Ignatov, Atanas; Costa, Serban-Dan; Kleinstein, Jürgen**

Reproductive outcome of women with rare Müllerian anomaly: report of 2 cases

In: The journal of minimally invasive gynecology. - New York, NY: Elsevier, Bd. 15.2008, 4, S. 502-504;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,607]

**Minckwitz, Gunter von; Kümmel, Sherko; du Bois, Andreas; Eiermann, Wolfgang; Eidtmann, Holger; Gerber, Bernd; Hilfrich, Jörn; Huober, Jens; Costa, Serban-Dan; Jackisch, Christian; Grasshoff, Sven-Thomas; Vescia, Sabine; Skacel, Tomas; Loibl, Sibylle; Mehta, Keyur M. ; Kaufmann, Manfred**

Pegfilgrastim ± ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer - results from the GEPARTRIO study

In: Annals of oncology. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 19.2008, 2, S. 292-298; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,875]

**Schulz, Solveig; Gerloff, Claudia; Ledig, Susanne; Langer, Dorothea; Volleth, Marianne; Shirneshan, Katayoon; Wieacker, Peter**

Prenatal diagnosis of Roberts syndrome and detection of an ESCO2 frameshift mutation in a Pakistani family

In: Prenatal diagnosis. - Chichester: Wiley, Bd. 28.2008, 1, S. 42-45; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,319]

**Taran, Andrei; Ignatov, Atanas; Smith, Bobbie; Bischoff, Joachim; Costa, Serban-Dan**

Methotrexate monotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia after therapy with etoposide, methotrexate, and dactinomycin: a case report

In: American journal of obstetrics and gynecology. - St. Louis, Mo. : Mosby, Bd. 199.2008, 5, insges. 3 S.;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,917]

**Zenclussen, Ana Claudia; Kökény, Gábor; Thimm, Odina; Sollwedel, André; Godo, Maria; Casalis, Pablo Ariel; Zenclussen, Maria Laura; Volk, Hans-Dieter; Hamar, Péter**

Mechanisms behind flare of renal lupus during murine pregnancy

In: Reproductive biomedicine online. - Cambridge: Reproductive Healthcare Ltd., Bd. 17.2008, 1, S. 114-126;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,840]

#### ***Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften***

**Bischoff, Joachim; Costa, Serban-Dan; Taran, Andrei; Ignatov, Atanas**

Neue molekularbiologische Therapien beim metastasierten Mammakarzinom

In: Gynäkologische Praxis. - München: Marseille, Bd. 32.2008, S. 687-699

**Costa, Serban-Dan**

Des Hamsters Dilemma - Organzentren als Mittel gegen Zentralisierung. Kommentar zum Beitrag von Teichmann, A.

T.: "Was ist und wem nützt ein Genitalzentrum?" Frauenarzt 48(2007), 11, S. 1048-1049

In: Der Frauenarzt. - München: publimed Medizin und Medien, Bd. 49.2008, 2, S. 107-110; [Link unter URL](#)

**Fill Malfertheiner, Sara; Costa, Serban-Dan**

Reflux in der Schwangerschaft - Differenzialdiagnosen und gesicherte Therapien

In: Der Gastroenterologe. - Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., Bd. 3.2008, 4, S. 303-308; [Link unter URL](#)

**Scharl, Anton; Göhring, Uwe J. ; Costa, Serban-Dan; Bischoff, Joachim**

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

In: Gynäkologische Praxis. - München: Marseille, Bd. 32.2008, S. 203-218

**Wollschlaeger, Kerstin; Costa, Serban-Dan**

Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms

In: Med-Report. - Berlin: Wiley-Blackwell, Bd. 32.2008, 21, S. 1-2