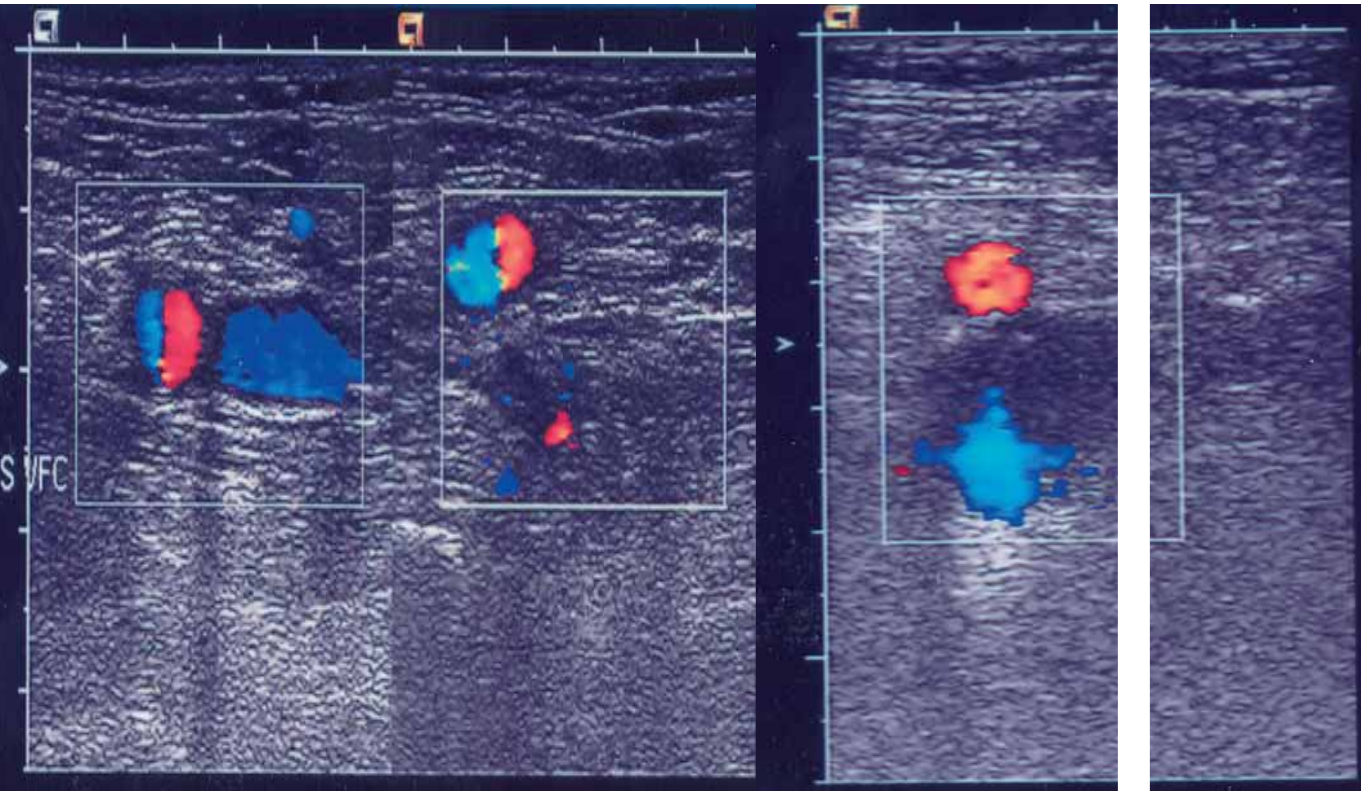
4 I 09

FHA
Frauenheilkunde aktuell



Endometrium-Karzinom

Update 2009 – Teil 2

weitere Themen

Neue Prognoseparameter beim Mammakarzinom 19

Endoquiz 23

Persönlich 25

Im Dialog 32

ISSN 1021-5697

Daten Fakten Analysen

FHA
Frauenheilkunde aktuell
www.frauenheilkunde-aktuell.ch

© Copyright 2009 bei den Herausgebern
ISSN 1021-5697

in

- Denosumab (ein humaner monoklonaler Antikörper der die Osteoklasten hemmt
  (N. Engl. J. Med. 2009; 361:756–765)
- Zervixcerclage bei verkürzter Zervix (<15mm)
  (Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 201:375–378)
- Aspirin als adjuvante Therapie bei kolorektalem Karzinom
  (JAMA 2009; 302:649–59)

out

- LUNA (laparoskopisch uterusnahe Absetzung der sacrouterinen Ligamente bei chronischen Schmerzen, Dysmenorrhoe, Dyspareunie
  (JAMA 2009; 302:955–61)
- Betreuung von Geminigraviditäten ohne Bestimmung der Zervixlänge
  (Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 201:313.e1–313.e5
- Digitale Eipollösung („stripping“) zur Förderung des Geburtsbeginns
  (Obstet. Gynecol. 2009; 114:745–51)

Impressum

Herausgeber

Prof. Dr. med. M. K. Hohl
Chefarzt Frauenklinik
Kantonsspital Baden
CH- 5404 Baden
Tel.: +41 56 486 35 02
Fax + 41 56 486 35 09
frauenklinik@ksb.ch
www.frauenklinik.ch

Prof. Dr. med. B. Schüssler
Chefarzt Neue Frauenklinik
Luzerner Kantonsspital
CH- 6004 Luzern
Tel.: +41 41 205 35 02
Fax +41 41 205 59 32
bernhard.schuessler@ksl.ch
www.ksl.ch

Prof. Dr. med. H. P. Scheidel
Operative Therapie und Onkologie
Mammazentrum – Hamburg/Krankenhaus Jerusalem
Moorkamp 2–6
D-20357 Hamburg
Tel. 00 49 40 44 190-550, Fax 00 49 40 44 190-554
scheidel@mammazentrum.eu
Diakonieklinikum Hamburg, Frauenklinik Elim
Gynäkologisches Krebszentrum
Hohe Weide 17, 20259 Hamburg
Tel. 004940 490 66–582

Die Realisierung von Frauenheilkunde aktuell wird mit der Unterstützung folgender Firmen ermöglicht:

MERCK SERONO, AstraZeneca, Gynecare, spirig

Abonnementspreis
Ein Jahresabonnement (Kalenderjahr) kostet CHF 83,95 incl. MWSt. (7,6 %) und Versandkosten. Die Zeitschrift erscheint 4· jährlich.

Für den Inhalt außerhalb des redaktionellen Teiles (insbesondere Anzeigen, Industrieinformationen, Pressezitate und Kongressinformationen) übernimmt die Schriftleitung keine Gewähr. Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte. Für Satzfehler, insbesondere bei Dosierungsangaben, wird keine Gewähr übernommen.
Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausschliesslich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Titelbild: Links: Normaldurchgängige Vena femoralis mit begleitender Arteria femoralis mit und ohne äusserliche Kompression.
Rechts: Thrombotisch verstopfte Vena femoralis (Binnenechos) mit Restflow (Angiologie Luzerner Kantonsspital)

Inhalt 18/4/2009

Betrifft	2009 – Jahreswechsel – 2010 ***Die Herausgeber***	3
Thema	Endometriumkarzinom – Update 2009, Teil 2 ***Prof. Michael K. Hohl, Prof. H. Peter Scheidel***	4
Für Sie kommentiert	DCIS – Lokale Exzision ohne Bestrahlung. Was ist Erfolg nach Prolapsoperation. Chronische Unterbauchschmerzen – keine einfachen Lösungen, wie z. B. LUNA	9
Wussten Sie schon ...	Erhöhtes Rezidivrisiko beim triple-negativen Mammakarzinom. Induzierte Hypothermie bei asphyktischen Neugeborenen. Vorteile der digitalen Mammographie. Zeitlicher Verlauf beim Ovarialkarzinom. Zusammenhang zwischen M. Parkinson und malignem Melanom. Fertilitätserhaltung trotz Chemotherapie beim Mammakarzinom. Hormonrezeptoren beim Uterussarkom. Raucherautos.	16
Senologie Update	Neue Prognoseparameter und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom ***PD Dr. Kay Friedrichs, Prof. Nadia Harbeck***	19
Endoquiz	Was ist das?	23
Persönlich	Von Büchern und vom Lesen ***Prof. Bernhard Schüssler***	25
Internet-News	www.slowfood.de; www.nycgovparks.org; www.fotobuch.de	30
Im Dialog	Können Gestagene das Thromboserisiko von Ethinyloestradiol unterschiedlich verstärken, Herr Prof. Wuillemin? ***Prof. Bernhard Schüssler***	32
Feedback	Leserbrief	34

2009 – Jahreswechsel – 2010

Das neue Jahrtausend wird 2-stellig, „Frauenheilkunde aktuell“ geht ins 19. Erscheinungsjahr: Solange füllen die 3 Herausgeber nun schon 4× pro Jahr ein Heft; gruppieren Buchstaben zu Wörtern; sortieren Wörter zu Sätzen; hängen Sätze geduldig aneinander, immer schön von links nach rechts; immer und immer wieder, von Quartal zu Quartal. Und: Es macht immer noch Spass!

Warum, das können wir selbst nicht schlüssig beantworten. Vielleicht hat Camus mit seinem Essay: „Und Sysiphos war ein glücklicher Mensch“ auch uns im Prozess unserer Herausgebertätigkeit ganz richtig gekannt.

Dass wir es nach all den Jahren noch nicht geschafft haben, das letzte Heft des Jahres noch vor Weihnachten in ihren Briefkasten zu bringen, ärgert uns schon ein wenig, lässt uns aber Luft für die guten und vor allem erreichbaren Vorsätze im kommenden Jahr. Wie nah wir eigentlich an diesem Ziel dran gewesen sind, mag Ihnen die Rubrik „Persönliches“ mit dem Thema: „Von Büchern und vom Lesen“ zeigen. Gedacht natürlich zu Weihnachten, was ja, wie man kürzlich beim Fernsehsender NTV erfahren konnte, (auch) die Zeit des Buches ist: Jeder Zweite legt offensichtlich ein solches auf den Gabentisch. Nun kommt das also etwas zu spät! Aber vielleicht gerade rechtzeitig, um dem einen oder anderen beim postweihnachtlichen Umtauschgeschäft brauchbare Anregungen zu geben.

In diesem Sinne hoffen wir, dass Sie die Festtage besinnlich und fröhlich verbracht haben. Ihnen wünschen wir alles Gute und vor allem erfüllbare Vorsätze fürs 2010!

Der Herausgeber

Prof. Michael K. Hohl
Frauenklinik
Kantonsspital Baden
Prof. H. Peter Scheidel
Kooperatives Mammazentrum Hamburg
Operative Therapie und Onkologie

Endometriumkarzinom – Update 2009, Teil 2

Adjuvante Therapien (Strahlen, Chemo, Radiochemo, Hormontherapie)

Postoperative Strahlentherapie
Die postoperative Strahlentherapie (Brachytherapie oder perkutane Bestrahlung des ganzen Beckens) gehörte lange Zeit zum Therapiestandard.

Heute liegen verschiedene prospektiv randomisierte Studien vor. Die jüngste Studie (MRCASTEC trial). In der Publikation im Lancet wurden die Resultate dieser Studie mit dem kanadischen randomisierten Trial gepoolt. Zusätzlich erfolgte eine systematische Metaanalyse. (The ASTEC/EN.59 writing commitee Lancet 2009; 373:137–146). Dabei wurden über 2000 Pat. analysiert. Diese Studien betrafen alle Patientinnen im Stadium I mit oder ohne vorangegangene Lymphonodektomie. Die Resultate sind eindeutig. Die perkutane Strahlentherapie ergab für die Patientinnen keinen Überlebensvorteil unabhängig davon, ob eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt wurde oder nicht, reduzierte aber die pelvine Rezidivrate signifikant, allerdings zum Preis von ca 50 % mehr mittelschweren und schweren Spätfolgen (ca 17 % mittelschwere und schwere Morbidität in der Gruppe Lymphonodektomie und Strahlentherapie versus 12 % ohne Strahlentherapie).
Darin enthalten sind mittelschwere und schwere Lymphoedeme bei 3,5 %.
Heute besteht nun weitgehend Konsensus, dass beim „low risk“ Karzinom keine Form der Nachbestrahlung indiziert ist.

Bestenfalls lässt sich durch eine Brachytherapie die Lokalrezidivrate minimal senken, ohne Einfluss auf das Überleben.

Auch beim intermediate bzw. „high risk“ Stadium I und II hat eine perkutane pelvine Bestrahlung selbst bei Unterlassung einer Lymphonodektomie keinen Einfluss auf das Überleben.

Die beobachtete Reduktion der Lokalrezidivrate kann auch durch eine Kontakttherapie (Brachytherapie) erreicht werden. Das Gesamtüberleben ist allerdings nicht schlechter, wenn die Brachytherapie erst beim Auftreten eines Rezidivs erfolgt.

Wann immer man eine Strahlentherapie erwägt, gilt es hier die Risiken (siehe oben) gegenüber dem Nutzen abzuwägen.

Die Grenzen einer Strahlentherapie werden am deutlichsten demonstriert durch eine separate Analyse der „high risk“ Patientinnen (G3, 1c, alte FIGO-Einteilung) innerhalb des ASTEC trials. Diese erhielten in jedem Fall eine perkutane Strahlentherapie und wurden denjenigen gegenübergestellt, die bei niedrigerem Risiko zur postoperativen Strahlentherapiegruppe randomisiert wurden. Es zeigte sich bei G_3 trotz perkutaner Bestrahlung des Beckens nur ein 5-Jahres Überleben bei 58 % der Patientinnen (Creutzberg, C.I. et al. J. Clin. Oncol. 2004; 22:1234–1241). (Tab. 5)
Den Wert der postoperativen Strahlentherapie könnte man aufgrund der Datenlage so zusammenfassen:

- Beim Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko hat sie definitiv keinen Einfluss auf das Überleben
- Beim Endometeriumkarzinom mit höherem Risiko ist ihre Wirkung sicher ungenügend

Es ist denkbar, dass der Einbezug des Lymphknotenstatus, wie er im Rahmen einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie erhoben wird, eine bessere Entscheidungsgrundlage gibt. (z. B. keine pelvine Strahlentherapie bei befallenen paraaortalen Lymphknoten).

Diese ernüchternden Ergebnisse haben deshalb das Interesse für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie (evtl. in Kombination mit Strahlentherapie) geweckt.

Tab. 5. Einfluss der adjuvanten perkutanen Strahlentherapie auf das 5 Jahresüberleben beim Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Perkutane Strahlentherapie	Stadium und Grad	Lokoregionales Rezidiv	Fernmetastasen	5 Jahres Überleben
Randomisiert zu Strahlentherapie	Ib, G_{1+2}	1 %	3–8 %	83–85 %
	Ib, G_3	3 %	20 %	74 %
Nicht randomisiert zu Strahlentherapie	Ic, G_3	14 %	31 %	58 %

(Creutzberg, C.L. et al. J. Clin. Oncol. 2004 22:1234–41)

Adjuvante Chemotherapie

Es gibt bislang keine randomisierte Studien, die einen signifikanten Überlebensvorteil durch eine alleinige adjuvante Chemotherapie bei intermediaten und „high risk“ Karzinomen im Stadium I und II mit oder ohne Lymphonodektomie erkennen lassen.

Insgesamt konnte jedoch gezeigt werden, dass die Überlebensrate bei einer Radiochemotherapie (Huckber T. Clin. Oncol. 2008; 20:463–469) (Mazuura M et al. J. Gynecol. Oncol. 2009; 30:43–44) höher ist als bei einer alleinigen Strahlentherapie.

Eine positive Wirkung war insbesondere bei den intemediaten und „high risk“ endometroiden Karzinomen ohne Lymphonodektomie signifikant und bei erfolgter Lymphonodektomie nur im Trend nachweisbar, wobei Hinweise auf die Zahl positiver Lymphknoten fehlen.

Trotzdem besteht heute weitgehend Konsens darüber, dass bei „high risk“ Karzinomen mit mittlerem und hohem Risiko mit Lymphknotenbefall eine adjuvante Radio-Chemotherapie indiziert ist. Bei sicher negativen Lymphknoten ist eine entsprechende Indikation derzeit noch nicht erkennbar. Es stellt sich die Frage, ob bei nicht erfolgter Lymphonodektomie alternativ eine Radio-Chemo-Therapie in Betracht gezogen werden sollte.

Da das Langzeitüberleben beim „high risk“ Endometriumkarzinom auch nach Radio-Chemotherapie nicht überragend ist, setzt man zunehmend Hoffnung auf zielgerichtete „targeted“ Therapien (erlothinib, sorafenib, bevacizumab). Daten dazu werden in den nächsten Jahren vorliegen. Das gleiche gilt auch für Trastuzumab (Herceptin®) bei positivem Her-2neu Rezeptor (von 15 bis 30 % der serös papillären G3 Tumoren exprimiert).

Heute besteht bei **allen papillär-serösen** und **klarzelligen Karzinomen**, obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, Konsens darüber, eine adjuvante Chemo-, evtl. Radio-Chemotherapie durchzuführen.

Das gegenwärtig am meisten verwendete Schema ist eine Kombination aus Paclitaxel/und Carboplatin.

Adjuvante Hormontherapie

Trotz zahlreicher Studien gibt es keinerlei Hinweise, dass eine adjuvante Hormontherapie einen Nutzen hat. Sie führt zu keinem Unterschied im Gesamtüberleben bzw.

rezidivfreien Überleben, wohingegen ein Anstieg der nicht Tumor-assoziierten Todesfälle unter der Gestagenbehandlung beobachtet wird (Cochrane, Data Base of Systematic Reviews 2005) Diese kann in dieser Indikation deshalb nicht empfohlen werden.

Wenn Gestagene hingegen beim Rezidiv (z. B. metastasierten) Endometriumkarzinom eingesetzt werden, variieren die Ansprechsraten zwischen 11 und 56 %. In den früheren Studien ist allerdings der Rezeptorstatus nicht berücksichtigt worden. Ein höheres Ansprechen ist bei Progesteronrezeptor positiven Patientinnen zu erwarten (Decruze, SB. Int J. Gynecol. Cancer 2007; 17:964–978). Im weiteren wurde versucht, Progesteron mit Tamoxifen zu ergänzen, da dieses die Progesteronrezeptorexpression erhöht.

Fortgeschrittenes Stadium (Stadium II, III und IV)

Die chirurgische Behandlung des Stadium II entspricht im Wesentlichen derjenigen des Stadium I mit höherem Risiko. (Indikation zur systematischen Lymphonodektomie). Ob eine erweiterte Hysterektomie (Wertheim) gegenüber der extrafaszialen Hysterektomie einen Überlebensvorteil bringt, ist nicht belegt. Bei klinisch befallener Zervix führen wir aber die erweiterte Hysterektomie mit der gleichen Begründung wie beim Zervixkarzinom durch.

Patientinnen im Stadium III und IV profitieren im Allgemeinen von einer Zytoreduktion (Debulking) (Van Wijk, F.J. Int J. Gynecol. Cancer 2009; 19:431–446). Meist muss die Therapie aber individualisiert werden. Sie wird heute ergänzt durch eine Chemo- evtl. Radiochemotherapie. Die in der Bilanz von Wirkung und Nebenwirkung geeignetste Kombination (Paclitaxel/Carboplatin weniger (vor allem neurotoxisch) als Paclitaxel/Doxorubicin/Cisplatin) wird wahrscheinlich durch die vor kurzem abgeschlossene GOG-Studie 209 beantwortet werden.

Vorgehen beim Rezidiv

Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist abhängig von der Risikosituation bei der Erstmanifestation und schwankt deshalb zwischen 11–50 %!

Bei ca. 51 % waren es Fernmetastasen, 17 % hatten isolierte Scheidenstumpfrezidive und bei 32 % fand man solche im kleinen Becken (Sartori et al: Int J Cancer 2003; 13:458–465). Fast die Hälfte der Rezidive treten bereits im ersten Jahr nach Primärtherapie auf, im zweiten Jahr weitere 20 %.

Das Vorgehen richtet sich neben dem Ort des Rezidiv, auch nach der Primärtherapie (Adjuvante Strahlentherapie Ja oder Nein).

Zum Staging hat sich bei uns in der Rezidivsituation die Durchführung einer PET-CT bewährt.

Isoliertes Scheidenstumpfrezidiv
Falls bei der Primärbehandlung keine adjuvante Radiotherapie erfolgte besteht je nach Grösse des Rezidivs die Option einer kombinierten perkutanen und lokalen Brachytherapie, oder alleinige Brachytherapie. Durchschnittlich liegen die 5 Jahre Überlebensraten dann nach der Rezidivbehandlung bei 40–45 %. Mit 20 % steht die gastrointenstinale Toxizität als Hauptnebenwirkung im Vordergrund.

Alternativ kann auch die chirurgische Entfernung des Scheidenstumpfrezidivs vorgenommen werden. Wir bevorzugen dieses Vorgehen, falls durch Bildgebung eine Infiltration der Umgebung ausgeschlossen wurde. Dabei hat sich uns die vaginale Kolpektomie sehr bewährt, die vor allem auch bei den oft adipösen Patientinnen technisch sehr gut durchführbar ist. Im Allgemeinen folgt der operativen eine perkutane Strahlentherapie (bei radiotherapeutisch naiven Patientinnen).

Bei Überschreiten der Organgrenzen (Blase, Rektum) ist die einzige chirurgische Option eine Exenteration, die aber bei diesem Kollektiv (häufig zahlreiche Ko-Morbiditäten) mit einem hohen peri- und postoperativen Komplikations- und auch Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Fernmetastasen

Heute besteht weitgehend Konsens, dass bei einer **disseminierten Fernmetastasierung** bei asymptomatischen Patientinnen zuerst eine Hormontherapie zu empfehlen ist. Patientinnen mit G1 (G2) Tumoren mit positiven Progesteronrezeptoren sprechen am ehesten auf eine Gestagentherapie (z.B. 200mg Metroxyprogesteronacetat pro die) an (fast 40 %). Solche mit positiven ER noch in 26 %. Bei G3 und HR-Tumoren sind die Ansprechraten unter <10 % (Thigpen, JT et al: J Clin Oncol 1999;17:1736–44).

Auf Tamoxifen als Medikament der zweiten Wahl sprechen ca. 10–20 % der Patientinnen an. Allerdings profitieren Patienten die nicht auf Gestagene angesprochen haben, nicht von einer Tamoxifen Therapie (Thigpen, JT et al: J Clin Oncol 2001;19:364–367).

Bei **symptomatischen Fernmetastasen** aber auch bei G3 Tumoren gilt hingegen eine Chemotherapie (meist Kombinationstherapie) als Therapie der Wahl. Dabei wurden Doxorubicin, Epirubicin, Cisplatin, Carboplatin und Paclitacel verwendet.

Eine Kombination von Cisplatin mit Doxorubicin ergab ein signifikant höheres Ansprechen, brachte allerdings keine Überlebensvorteile gegenüber Doxorubicin alleine (Thigpen JT et al: J Clin Oncol 2004;22:3902–3908). Eine Verlängerung des Überlebens (15 versus 12 Monate) eine höhere Ansprechrate (57 % versus 34 %) ergab die Dreierkombination mit zusätzlich Paclitaxel (GOG 177 Studie, Fleming, GF et al: J Clin Oncol 2004;22:2159–2166). Allerdings zum Preis einer sehr hohen Haematotoxizität, was den Einsatz bei diesen oft polymorbiden alten Patientinnen in Frage stellt.

Carboplatin plus Paclitaxel, welches ein wesentlich besseres Nebenwirkungsprofil hat, wird derzeit durch die GOG (Studie 209) in dieser Indikation getestet.

Findet man eine **isolierte Fernmetastasierung** sollte, wenn technisch möglich, immer eine chirurgische Resektion erwogen werden.

Beckenwandrezidiv und retroperitoneale Rezidive

Neben einer alleinigen Radio (Chemo?) Therapie sollte man immer auch eine operative Sanierung im Sinne eines Debulkings in Erwägung ziehen. Die publizierten Daten dazu sind spärlich, sprechen aber für ein Debulking, falls ähnlich wie beim Ovarialkarzinom die zurückbleibenden Tumormengen weniger als 1cm Durchmesser haben.

DCIS – Lokale Exzision ohne Bestrahlung

In einer prospektiven Fallkontrollstudie wurde die Rezidivrate nach Exzision eines DCIS (< 3 mm) ohne zusätzliche Strahlentherapie geprüft (Hughes LL et al., J Clin Oncol. 2009; 27:5303–05). Eingeschlossen wurden Patientinnen mit low- oder intermediate grade DCIS bis 2.5 cm und high–grade DCIS bis 1 cm mit einem Mindestabstand zum Resektionsrand von 3 mm. Bei 82.9 % war der Abstand mehr als 5 mm, bei 53.3 % mehr als 10 mm. Zusätzlich wurde durch eine postoperative Mammographie sichergestellt, dass keine residuellen Mikroverkalkungen verblieben waren. 670 Patientinnen wurden untersucht, das mittlere Alter betrug 60 Jahre, der mittlere Tumordurchmesser 6 mm, bzw. 5 mm. 97 % der Präparate wurden in einem Referenzzentrum für Pathologie untersucht. Keine Patientin wurde bestrahlt, etwa ein Drittel nahmen Tamoxifen ein. Bei einem mittleren follow-up von 6.2 Jahren betrug die Rate der Rezidive in der low/moderate grade Gruppe (n = 565) 6.1 %, bzw. 15.3 % in der high grade Gruppe (n = 105). In der low/moderate Gruppe waren 53 % der intramammären Rezidive invasiv und 47 % DCIS, in der high-grade Gruppe 35 % invasiv und 65 % DCIS. Hinzu kommt die Rate kontralateraler invasiver Karzinome im Untersuchungszeitraum. Diese lag in der low/moderate Gruppe bei 4.8 % (nach sieben Jahren) und in der high grade Gruppe bei 7.4 %.

Kommentar
Die vorliegende Arbeit liefert wichtige Informationen über den Verlauf bei Patientinnen mit einem DCIS. Da streng selektioniert wurde (Größe, Grading, Abstand zum Resektionsrand, postoperative Kontrollmammographie) sind die Gruppen gut definiert und homogen. Dennoch ist es nicht leicht diese selektionierten Patientinnen mit den eher inhomogenen Studien zur Wertigkeit der Strahlentherapie zu vergleichen. Wie die Autoren selbst formulieren ist die Rezidivrate bei den Patientinnen mit high grade Läsionen nicht akzeptabel, auch wenn bislang keine Patientin in der Studie an einem Mammakarzinom verstorben ist. Da DCIS Rezidive oft spät auftreten ist zu vermuten, dass sich bei längerer Nachbeobachtungszeit die Rezidivrate noch erhöhen wird. Ob Patientinnen eine Rezidivrate von 6 % nach sieben Jahren bei low/moderate DCIS ohne Strahlentherapie akzeptieren ist fraglich, zumal die Hälfte als invasive Karzinome auftreten. Die zusätzliche Strahlentherapie kann die Zahl der Rezidive auch in dieser Gruppe senken. Die Mastektomie geht mit einer Rezidivrate von ca. 1 % einher, wird aber beim kleinen DCIS kaum noch akzeptiert.
Das Dilemma beruht darin, dass alle Maßnahmen, welche nachweislich die Rate intramammärer Rezidive senken können, bislang den Nachweis eines Einflusses auf die Gesamtüberlebensrate schuldig geblieben sind. Deshalb werden wir auch in Zukunft lange und schwierige Gespräche mit den Patientinnen über die adäquate Therapie des DCIS führen müssen.

H. Peter Scheidel

Was ist „Erfolg“ nach einer Prolapsoperation?

Will man wissen, was eigentlich eine erfolgreiche Prolapsoperation auszeichnet, so scheint die Angelegenheit ganz einfach: Man nehme den mittlerweile allgemein akzeptierten POPQ der International Continence Society (Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 175:10–17), beziehe sich auf den Hymenalsaum und alles, was beim maximalen Pressen und gleichzeiteiger Speculumeinstellung mindestens 1 cm oberhalb bleibt, ist befriedigend und was sich überhaupt nicht nach unten bewegt entspricht dann einer Heilung. So jedenfalls wurden anlässlich eines Workshops des NIH in 2001 „Heilung“ bzw. „befriedigendes anatomisches Ergebnis“ nach einer Prolapsoperation (Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysf. 2001; 12:178–186) definiert. Weil aber eine Prolapserkrankung ihren Krankheitswert in erster Linie aus den subjektiven Beschwerden bezieht, ist die Sache doch etwas komplizierter. Das kommt alleine schon darin zum Ausdruck, dass 75 % aller Frauen, die sich ohne Prolapsbeschwerden zu einer nor-

malen Jahreskontrolle bei ihrem Gynäkologen vorstellen, nicht den Kriterien für Heilung entsprechen würden und immer noch 40 % auch nicht einem befriedigenden Ergebnis.
Eine sinnvolle Definition steht also ganz offensichtlich noch nicht zur Verfügung. In dieser Situation bringt eine kürzlich veröffentlichte Publikation des Pelvic Floor Disorder Network aus den USA neue Erkenntnisse (Obstet. Gynecol. 2009; 114:600–609). 250 Patientinnen aus der „Abdominal Sacrolpopexy Study“, einer RCT zur Klärung der Frage über den Nutzen einer zusätzlich zur Prolapsoperation durchgeführten Kolposusension (NEJM 2006; 354:1557–1566) wurden 2 Jahre nach der Operation nachuntersucht und der Erfolg anhand von 18 unterschiedlichen Erfolgsdefinitionen untersucht. Die Ergebnisse variierten zwischen 19.2 % und 97.2 % Erfolg. Subjektive Definitionen bzw. diejenigen anatomischen, die das Hymen als Landmarke benutzten, schnitten am besten ab (Tab.1). Subjektive Heilung korrelierte ausserdem signifikant und am besten mit „Behandlungserfolg“ und „Gesamtverbesserung“.

Tab. 1. Erfolgsdefinitionen nach Prolapsoperationen

Anatomisch	**%**
NIH „optimal“ (POPQ Stad. 0)	19.2
NIH „zufriedenstellend“ (POPQ Stad 1))	57.6
Anatomisch + Symptome	
Kein Prolaps ausserhalb Hymen, keine Fremdkörpersymptome	87.3
Symptome/ subjektiv	
Subjektiv „Heilung/Fremdkörpergefühl“	92.1
Subjektiv „sehr erfolgreich“	71.4
Keine Rezidivoperation	97.2

Kernaussagen

- Bezogen auf den Erfolg einer Prolapsoperation kommen subjektive Erfolgsdefinitionen und solche anatomischen, die den Hymenalsaum als äussere Begrenzung nehmen, dem tatsächlichen Behandlungserfolg am nächsten.
- Welche Erfolgsdefinitionen den Langzeiterfolg am besten definieren ist derzeit noch unklar.

Kommentar
Diese Ergebnisse spiegeln zunächst einmal eigene Erfahrungen wider. Selten wird man in der täglichen Praxis mit einer Patientin konfrontiert werden, die bei einer Senkung, die nicht über den Hymenalsaum hinausgeht, tatsächlich über Beschwerden klagt. Das gilt auch nach Operationen wegen eines Descensus genitalis. Ist damit jede Operation als erfolgreich zu definieren, bei der die Patientin kein Fremdkörpergefühl mehr hat bzw. subjektiv zufrieden ist und gleichzeitig keine über den Hymenalsaum gehende Senkung besteht? Auf den ersten Blick »Ja». Aber Achtung: Die hier vorgelegten Daten beziehen sich auf Ergebnisse, die nur 2 Jahre alt sind. Gerne hätten wir nämlich eine Definition, die einerseits der realen Befindlichkeitssituation der Patientin am nächsten kommt, anderereits möchte man aber in Hinblick auf die Rezidivprognose gerne wissen, welche postoperativen Kurzzeitergebnisse, z. B. nach einem Jahr, auch im Langzeitverlauf Stand halten.
Diese Daten gibt es bisher nicht und solange diese nicht vorliegen, wird man damit leben müssen, dass insbesondere der Einsatz von Meshkits weiterhin mit dem Argument eines besseren anatomischen Outcomes propagiert werden.

Bernhard Schüssler

Chronische Unterbauchschmerzen – keine einfachen Lösungen, wie z. B. LUNA

In einer prospektiven randomisierten Studie wurde geprüft, ob die uterusnahe, beidseitige Durchtrennung der Sakrouterinligamente (**l**aparoscopic **u**terine **n**erve **a**blation) eine Langzeitwirkung auf chronische Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhoe und tiefe Dyspareunie hat. 487 Patientinnen mit Beschwerden von mehr als 6 Monaten Dauer, bei denen eine Abklärung mittels Laparoskopie indiziert wurde, wurden intraoperativ randomisiert zu LUNA oder einer diagnostischen Laparoskopie. Zuvor war eine gröbere Pathologie ausgeschlossen worden, Patientinnen mit leichter Endometriose wurden eingeschlossen. Die Patientinnen erfuhren nicht, ob bei ihnen eine LUNA durchgeführt wurde oder nicht. Die Nachkontrollen erfolgten 3 und 6 Monate, sowie 1, 3 und 5 Jahre nach dem Eingriff. Das primäre outcome Kriterium waren Schmerzen gemessen auf der Visual-Analogskala von 0 bis 10. Nach drei Schmerztypen wurde separat gefragt:

- nicht zyklische Schmerzen
- Dysmenorrhoe
- tiefe Dyspareunie

Das zweite Zielkriterium war eine gesundheitsbezogene Quality of Life-Analyse mittels speziellem Fragebogen.

Resultate

Die Ausgangsdaten waren in beiden Gruppen praktisch gleich. Die Verblindung wurde, mit ein paar Ausnahmen, während der ganzen Studiendauer eingehalten. Ein Drittel der Patientinnen hatte alle drei Symptome, 24 % Dysmenorrhoe und Dyspareunie und bei 30 % fand man eine minimale Endometriose. Der durchschnittliche VAS-Score sank in der Therapie- und Kontrollgruppe von 8 auf 6 innerhalb von 3 Monaten. Es bestand jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es bestand auch keinerlei Unterschied in den Untergruppen (nicht zyklische Schmerzen, Dysmenorrhoe, tiefe Dyspareunie). Auch bei der Quality of Life Analyse fanden sich keinerlei Unterschiede.
(Daniels, J. et al: Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviation of chronic pelvic pain. A randomized controlled trial. JAMA 2009; 302:955–961)

Kommentar
Seit Jahren wird immer wieder als Therapie von Unterbauchschmerzen und vor allem auch einer Dysmenorrhoe eine LUNA empfohlen. Eine Cochrane Review fand einen leichten Benefit für Frauen mit Dysmenorrhoe.
Die LUNA Methode wurde propagiert, da dadurch afferente viszerale Nerven durchtrennt würden, was die Schmerzsensation positiv beeinflussen könnte.
Einmal mehr hat sich gezeigt, dass mit einfachen (fast naiven) Konzepten, dem komplexen Thema der chronischen Schmerzen nicht beizukommen ist.
Typisch ist auch der Placeboeffekt der Operation selber, der in beiden Gruppen zu einer signifikanten VAS-Score-Reduktion nach drei postoperativen Monaten führte.
Das Problem chronische Unterbauch(Becken)schmerzen ist häufig (ca. 1 von 7 Frauen sind betroffen). Natürlich weiss die erfahrene Gynäkologin, dass man in diesen Fällen nach allen Seiten und alle organischen Ursachen abklären muss.
Die Erfahrung zeigt jedoch, dass man selten organisch fassbare Ursachen findet. Bei über 50 % der Patientinnen fand man hingegen den Unterbauchschmerzen assoziiert ein Colon irritabile (CI) oder mit genitourinäre Symptome.
Interessant ist in diesem Zusammenhang die lesenswerte Arbeit von Aslam, N. et al: Visceral hyperalgesia in chronic pelvic pain. BJOG 2009; 116:1551–1555.

*Diese Autoren legen überzeugend dar, dass chronische Unterbauchschmerzen oft das Resultat einer **viszeralen Hypersensibilisierung** ist, die ihren Ursprung im Genital-, Gastrointestinal- oder Urogenitalsystem findet.:*

Pathophysiologie einer viszeralen Hyperalgesie

Neuere Untersuchungen im Tiermodell zeigen, dass eine Hyperalgesie am Ort des irritierten Organs entsteht durch eine verstärkte Erregbarkeit des zugehörigen Neuronensomas im dorsalen Wurzelganglion. Die afferenten z. B. gastrointestinalen sensorischen Signale werden im Gehirn selten bewusst wahrgenommen. Es handelt sich um autonome und neuroendokrine Netzwerke, die der Verdauung dienen. Bei Patientinnen mit Symptomen (z. B. Colon irritabile, CI) aber auch überaktiver Blase, werden die afferenten Signale im Gehirn offenbar „verzerrt" dargestellt. Dies erhellt aus der Beobachtung, dass sog. physiologische Reaktionen auf Blähung etc. als schmerzhaft wahrgenommen werden. Man findet bei Patientinnen mit CI, dass die Umgebung der nozizeptiven Nervenendigungen z. T. stark verändert sind (höhere Zahl neuroendokriner Zellen, Mastzellen und Schleimhautlymphozyten). Diese werden induziert durch einen (vielleicht) einmaligen Gewebeschaden, Entzündung oder Ischämie. Eine so induzierte viszerale Hyperalgesie (Allodynie) ist ein Schmerzzustand der via periphere oder zentrale Sensibilisierung zu einer abnormalen Wahrnehmung von schmerzhaften, aber auch nicht schmerzhaften Stimuli führt. Während sich eine Hyperalgesie entwickelt, kann man verschiedene Veränderungen im ZNS feststellen, welche am Ende zu einem sog. „Schmerzgedächtnis" führen, das die Schmerzempfindung aufrechterhält, nachdem die primäre (periphere) Ursache längst verschwunden ist. Während diesem Prozess stellt man im ZNS z. B. eine erhöhte Aktivität des Glutamatsystems und anderes fest.

Periphere Sensiblisierung
Diese versteht man als Folge einer Freisetzung von proinflammatorischen Substanzen (Bradykinin, Tachykinin, Prostaglandin, Serotonin, ATP und Protonen). Diese Mediatoren haben wahrscheinlich drei verschiedene Wirkungen auf die primär afferenten Fasern: Aktivation, Sensibilisierung und Rekrutierung von sog. stillen Nocizeptoren welche dann zu einer erhöhten Impulszahl führen. Da auch Nervenwachstumsfaktor freigesetzt wird, kann auch dadurch die Sensitivität zunehmen.

Zentrale Sensibilisierung
Als Folge eines veränderten (verstärkten) peripheren Impulses werden neuroaktive Substanzen im Hinterhorn des Rückenmarks freigesetzt. Diese Wirkstoffe erhöhen die Empfindlichkeit der spinalen Neuronen und erweitern die peripheren Schmerzempfangsgebiete.

Es entsteht auch ein sog. nozizeptives Gedächtnis, das im Experiment mehrere Stunden lang anhält. Dabei wird auch die Reizschwelle für periphere Inputs erniedrigt. Das hat zur Folge, dass bisher nicht schmerzhafte afferente Stimuli als schmerzhafte Signale prozessiert werden. D.h. sog. niederschwellige Inputs (wie z. B. physiologische Kontraktion oder Distension des Darms) werden plötzlich als schmerzhaft wahrgenommen. Die molekularen Mechanismen, die hinter der zentralen Sensibilisierung stehen, versteht man bis heute erst unvollständig. Offenbar ist die Aktivierung des N-methyl-D-aspartat (NMDA) Rezeptorkomplexes im Hinterhorn des Rückenmarks für die Entstehung und Erhaltung einer thermalen Hyperalgesie und chronischer Schmerzen verantwortlich.

Absteigende Bahnung Gehirn-Rückenmark (Gehirn-Rückenmark-Darm)
Periphere Impulse, die im Rückenmark ankommen, werden durch absteigende, zentrale Impulse aus der rostralen ventromedialen Medulla moduliert (gehemmt oder unterstützt).

In gewissen Situationen können so Schmerzen unterdrückt (z. B. Kampfsituation!), aber auch verstärkt werden. Diese zentrale Regulierung ist verbunden mit Zonen (Hypothalamus, etc.) die kognitive und emotionale Impulse verbinden. In der Zukunft wird es vermehrt möglich sein diese Steuerungsvorgänge mittels funktionellem MRI oder anderen Techniken abzuklären.

Management der viszeralen Hyperalgesie

Heute umfasst die Betreuung dieser Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen zahlreiche Modalitäten. Neben Psychotherapie und alternativen Ansätzen verspricht man sich vor allem von neuen Medikamentengruppen wie Opioid Agonisten, Serotoninaufnahmehemmern, Mastzellinhibitoren und Immunmodulatoren Fortschritte.

Opioidagonisten (periphere Kappa-Agonisten) wirken auf die Rezeptoren der sensorischen Nervenendigungen. Fedotopin hat sich bei Freiwilligen als wirksam erwiesen ohne die klassischen opioiden ZNS-Nebenwirkungen zu entfalten.

Trizyklische Antidepressiva wurden in der Indikation chronischer Unterbauchschmerzen nicht getestet, offenbar entfalten sie auch eine periphere Wirkung (antinoziceptiver Effekt).

Selektive Serotoninaufnahmehemmer sowohl 5-HT3 Antagonisten wie Granisetron und Cilansetron wie auch 5-HT4 Agonisten waren im Tiermodell erfolgreich. Beim Menschen fehlen ausreichende Daten.

Medikamente die sich an **Kalziumkanäle binden** wie Gabapentin und Pregrabantin sind im Tierversuch getestet worden.

NMDA Antagonisten (Ketamin, MK-80) können offenbar eine zentrale Sensibilisierung rückgängig machen.

Weitere Substanzen wie **Tachykininrezeptor Antagonisten** etc. sind ebenfalls im Tiermodell untersucht worden.
Es ist zu erwarten, dass in der nächsten Jahren durch weitere Forschung auf diesem Gebiet die pathophysiologischen Zusammenhänge noch besser bekannt werden und so auch zielführendere Medikamente auf den Markt kommen.

Michael K. Hohl

Wussten Sie schon …

…, dass in einer aktuellen Publikation das erhöhte Rezidivrisiko beim triple-negativen Mammakarzinom bestätigt wird?

Diese Patientinnen haben trotz aggressiver Therapie ein 6.5fach höheres Rezidivrisiko im Vergleich zu ER, PR und/oder Her2-neu positiven Tumoren. (Kaplan, HG et al. Breast. J. 2009; 15:454–60). Leider gab es bislang keinen erkennbaren Ansatz zur Verbesserung der Ergebnisse. Theoretisch wäre für diese Patientinnen ein Benefit von einer anthracyclinfreien Therapie zu erwarten. Daten dazu gibt es bislang aber nicht. Erste Ergebnisse einer Phase II Studie von J. O´Shaugnessy (ASCO 2009) mit GC (Gemcitabin/Carboplatin) in Kombination mit BSI-201 (PARP – Inhibitor) zeigen eine hohe Effektivität der Kombinationstherapie im metastasierten Stadium. Diese Wirksamkeit ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht nur auf die Chemotherapie zurückzuführen, da ein anderer PARP Inhibitor als Monotherapie ebenfalls Remissionsraten erreichen kann. Interessant ist, dass PARP Inhibitoren auch beim BRCA 1 Mammakarzinom effektiv sind.

Kommentar
Nach den vorliegenden Daten zeichnet sich eine neue Option für die prognostisch problematischen triple-negativen Mammakarzinome ab. Der Weg bis zum Einsatz in der adjuvanten Therapie erscheint jedoch noch (zu) lang.

h.p.s.

…, dass eine induzierte Hypothermie bei Neugeborenen mit asphyktischer Encephalopathie zu einer signifikanten Reduktion der Morbidität führte?

Im Rahmen einer multizentrischen, prospektiv randomisierten Studie wurden Neugeborene mit asphyktischer Encephalopathie innerhalb 6 Stunden nach der Geburt randomisiert in eine Hypothermiegruppe (Reduktion der Kerntemperatur um 3–5°) auf 33,5 °C während 72 Stunden. Die Kontrollgruppe erhielt die übliche intensivmedizinische Betreuung.Die neurologische Nachkontrolle der überlebenden Kinder erfolgte 1 ½ Jahre nach der Geburt. 163 Neugeborene wurden in die Hypothermiegruppe, 162 in die intensivmedizinische Betreuungsgruppe randomisiert. In der Hypothermiegruppe starben 42 Kinder, 32 überlebten, hatten aber schwere neurologische Entwicklungsschäden. Bei der Kontrollgruppe starben 45 Kinder und42 hatten schwere Schäden. Diese Unterschiede waren in Kombination nicht statistisch signifikant. Hingegen überlebten in der Hypothermiegruppe signifikant mehr Neugeborene ohne Schäden und bei den Überlebenden wurde eine Cerebralparese signifikant seltener beobachtet (RR 0,67, P = 0,03) und die mental development bzw. psychomotorischen development index scores waren signifikant besser (p = 0,01). (Azzopardi, D.V. et al. N. Engl. J. Med. 2009; 36:1349–58).

Kommentar
Im Experiment wurde früher bereits nachgewiesen, dass eine Senkung der Körperkerntemperatur um 3–5 °C Zerebralschäden nach Asphyxie und den nachfolgenden outcome verbessern. Obwohl beim primären Endpunkt (Kombination Todesfälle und neurologische Spätschäden usw.) die Unterschiede nicht signifikant waren, fand man eine deutliche Verbesserung bei den überlebenden Kindern. Die Kühlung wurde durch Kühldecken erreicht. Interessant ist, dass bei den Kindern in der Kontrollgruppe bei einer Temperaturerhöhung auf mehr als 38 °C ein noch schlechterer outcome beobachtet wurde. Die Hypothermie war nicht mit besonderen Nebenwirkungen verbunden. Aufgrund der vorliegenden Daten scheint mir eine frühe Hypothermie bei Neugeborenen mit Zeichen einer asphyktischen Encephalopathie eine sinnvolle Intervention zu sein.

m.k.h.

…, dass die digitale Mammographie möglicherweise doch mehr Mammakarzinome entdecken kann, als die konventionelle Mammographie?

In einer Studie von Vernacchia F. S. und Pena Z.G. (J. Roentgenol. 2009; 193:582–585) konnte ein Jahr nach Einführung der digitalen Mammographie die Entdeckungsrate der Karzinome von 4.1/1000 mit der konventionellen Film-Mammographie auf 7.9/1000 (p = 0.01) gesteigert werden.

Kommentar
Man soll sich hüten fachfremde Ergebnisse zu kommentieren. Es erscheint jedoch schwer vorstellbar, dass sich die Entdeckungsrate der Karzinome allein durch die neue Technologie fast verdoppeln lässt. Die digitale Mammographie hat sicher im Einzelfall auch für die Patientin viele Vorteile. Die vorliegende Studie wird die Diskussion um das optimale Verfahren nicht beenden. Unabhängig davon wird sich die digitale Mammographie in der Praxis schon wegen der besseren Praktikabilität durchsetzten.

h.p.s.

…, dass man heute den zeitlichen Verlauf beim Ovarialkarzinom vom frühen bis fortgeschrittenen Stadium kennt?

Die Autoren benützten Daten von „gesunden“ BRCA Genträgerinnen, bei welchen eine prophylaktische bilaterale Adnexektomie vorgenommen worden war. Bei einigen dieser Frauen wurden als Zufallsbefund Ovarialkarzinome entdeckt, d. h. diese hatten noch keine klinischen Symptome. Mit diesen Daten wurde ein mathematisches Modell entwickelt über den zeitlichen Verlauf früher Ovarialkarzinome. Durchschnittlich scheinen seröse Ovarialkarzinome während vier Jahren relativ langsam lokal im Becken zu wachsen bevor sie sich darüber hinaus ausbreiten (zum Stadium III oder IV). Während dieser Zeit ist der Durchmesser der Tumoren weniger als 1cm. Wenn sie durchschnittlich 3cm gross sind, ist bereits die Hälfte im Stadium III oder IV. Man rechnete also, dass um 50 % der Tumoren vor dem Stadium III plus IV feststellen zu können, man bei einem jährlichen Screeningtest Tumoren mit einem Durchmesser von 1,3cm erfassen müsste, will man 80 % der Tumoren früh diagnostizieren, müsste man sie bereits bei einem Durchmesser von 0,4 cm erfassen. Bei solcher Diagnostik würde sich die Mortalität des serösen Ovarialkarzinoms halbieren (PloS Med 6: e1000 114; doi:10.1371/journal.pmed. 1000 114).

Kommentar
Diese Berechnungen zeigen, weshalb konventionelle jährliche Ultraschalluntersuchungen bisher keinen wesentlichen Beitrag zur Frühdiagnostik des Ovarialkarzinoms leisten konnten. Was wir brauchen sind Ovarialkarzinom spezifische, empfindliche Biomarker, um dieses 4-jährige „Window of opportunity“ zu nutzen. Durch eine Erhöhung der Zahl der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom (80 % überleben im Stadium I versus <10 % im Stadium IV) könnte man bereits ohne Fortschritte in der Therapie die Mortalität des Ovarialkarzinoms dramatisch reduzieren.

m.k.h.

…, dass ein Zusammenhang besteht zwischen M. Parkinson und malignen Melanomen?

In einer prospektiven Studie fand man, dass das relative Risiko an einem Melanom zu erkranken bei Verwandten 1. Grades von M. Parkinson Patienten innerhalb eines follow-up’s von 14 bis 20 Jahren fast doppelt so hoch war: RR 1.85 (95 % CI 1.2 – 2.8, P = 0.004). Es bestand keine Assoziation zu anderen Karzinomen (Gao, X et al. Neorology 2009; 73:1286–91).

Kommentar
Früher vermutete man Umweltfaktoren. Die Autoren denken aufgrund ihrer Analyse an gemeinsame genetische Determinanten.

m.k.h.

…, dass eine neue Möglichkeit besteht vor der adjuvanten Chemotherapie bei jungen Mammakarzinompatientinnen die Fertilität zu erhalten?

Während die klassischen Stimulationsprotokolle zur Eizell-, bzw Embryokonservierung wegen der hohen Östrogenspiegel kritisch gesehen werden, scheint nun mit Letrozol und Tamoxifen eine Stimulation möglich, wobei die E2 Werte denen im Spontanzyklus entsprechen (Oktem O. und Oktay K., Semin Reprod Med 2009; 27: 486–92).

Kommentar
Bei Mammakarzinompatientinnen über 35 Jahren besteht ein substanzielles Risiko der Infertilität insbesondere nach der Gabe von Cyclophosphamid. Bei der konventionellen Stimulation zur Eizellgewinnung bestanden zwei Bedenken, zum einen die zeitliche Verzögerung bis zum Beginn der Chemotherapie und die supraphysiologischen Östrogenspiegel unter der Stimulation. Neue Untersuchungen zeigen, dass die zeitliche Verzögerung nicht nachteilig sein muss (Wapnir I., J Am Coll Surg 2009; 109:603–7). Mit den neuen Stimulationsmöglichkeiten entfällt zusätzlich auch die Sorge wegen der erhöhten Östrogenwerte. Damit kann heute den jungen Frauen ein erfolgversprechendes Angebot zur Erhaltung der Fertilität ohne Nachteile für die Behandlung ihrer Erkrankung gemacht werden.

h.p.s.

…, dass Hormonrezeptoren bei Uterussarkomen eine Bedeutung haben könnten?

Die Autoren dieser retrospektiven Analyse untersuchten 54 Patientinnen mit Uterussarkom immunhistochemisch auf Oestrogenrezeptorexpression im Tumor. 34 (63 %) der Tumoren waren ER positiv. Patientinnen mit ER positiven Sarkomen hatten einen signifikant längeren over all survival (36 versus 16 Monate, P = 0,004). In einer multivariaten Analyse zeigte sich der ER Gehalt als unabhängiger Risikofaktor. 4 Patientinnen erhielten eine adjuvante hormonelle Therapie (3 × Aromatasehemmer, 1 × Gestagene) und blieben in Remission. 18 Patientinnen erhielten eine hormonelle Therapie beim Rezidiv oder Progression 78 % blieben unter antihormoneller Therapie stabil oder zeigten eine partielle Remission (Ioffe, Y.L. et al: Gynecol. Oncol. 2009; 115:466–71).

Kommentar
Die Aussagekraft dieser retrospektiven, gemischten Studie ist sicher stark limitiert. Die Beobachtung, dass der Rezeptorstatus relativ starke prognostische Bedeutung hat, ist interessant. Die relativ hohe Ansprechrate der Aromatasehemmer (Rezidiv, Progression) ist bemerkenswert, insbesondere bei deren günstigem Nebenwirkungsprofil. Zu allgemeinen Therapieempfehlungen reicht die Qualität dieser Studie jedoch nicht.

m.k.h.

…, dass in Raucherautos höhere Nikotinwerte als z.B. in Restaurants und Bars festgestellt wurden?

Dies fanden die Autoren im Rahmen einer Pilotstudie über „second hand smoke“ in Autos von Rauchern. Öffnen der Fenster schützt offenbar Kinder und Nichtraucher nicht genügend vor Passivrauchen (Tobacco control 2009; 18:399–404).

Kommentar
Man sagt, dass Bundesrätin Calmy-Rey den Dienstmercedes ihrer Vorgängerin und Kettenraucherin, Gesundheitsministerin Ruth Dreyfuss entsorgen liess, wegen dem penetranten nicht entfernbaren Rauchgeruch – eine wohl auch gesundheitsfördernde Tat, die ich gut verstehen kann.

m.k.h.

«Das Paar des 21. Jahrhunderts: wenn das Kind auf sich warten lässt»: Symposium anlässlich des Kongresses der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) in Lugano am 26. Juni 2009, präsentiert von Merck Serono, Merck (Schweiz) AG

Unfruchtbarkeit – betrifft sowohl Frauen als auch Männer

Rekombinante Innovationen gegen ungewollte Kinderlosigkeit

Lugano. **Der unerfüllte Kinderwunsch, eine von der WHO anerkannte Krankheit, stellt eine zunehmende Herausforderung in unserer Gesellschaft dar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der Wunsch nach Kindern in ein immer höheres Lebensalter bei den Frauen verschoben wird. Aber auch die männliche Infertilität ist in weit höherem Masse für die Fruchtbarkeitsstörung verantwortlich als noch vor Kurzem angenommen. Eine gute Chance auch Frauen, die älter als 35 Jahre sind, ihren Kinderwunsch zu erfüllen, bietet die kombinierte Behandlung mit Pergoveris® (r-hFSH + r-hLH). Patientinnen, die unter einem Gonadotropinmangel leiden oder unzureichend auf die alleinige Gabe von Follitropin alfa reagieren, können ebenfalls von der Kombinationstherapie profitieren, wie Studien zeigen.**

Das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt nimmt seit Jahren kontinuierlich zu: Während laut dem Bundesamt für Statistik im Jahr 1990 in der Schweiz nur 12% der gebärenden Frauen 35 Jahre oder älter waren, traf dies 15 Jahre später bereits bei 27% der werdenden Mütter zu (Abb. 1). Mit wachsendem Alter sinkt bei Frauen jedoch die ovarielle parakrine Aktivität und damit auch die Aktivität des luteinisierenden Hormons (LH).[1] Bei unerfülltem Kinderwunsch muss in diesen Fällen daher die Therapie an die veränderte hormonelle Situation angepasst werden: Es genügt dann oft nicht mehr, die Eireifung mit Hilfe eines follikelstimulierenden Hormonpräparates (r-hFSH) anzuregen, sondern es wird zusätzlich die exogene Gabe von LH notwendig, um die Behandlung zu optimieren. Eine gute Therapieoption bietet hier die Gabe von Pergoveris®, das rekombinant hergestelltes humanes FSH (r-hFSH) und LH (r-hLH) in einem fixen Mischungsverhältnis von 2:1 enthält. Es ist somit das erste biotechnologisch hergestellte Medikament, welches die Applikation beider Hormone mittels einer einzigen subkutanen Injektion ermöglicht.

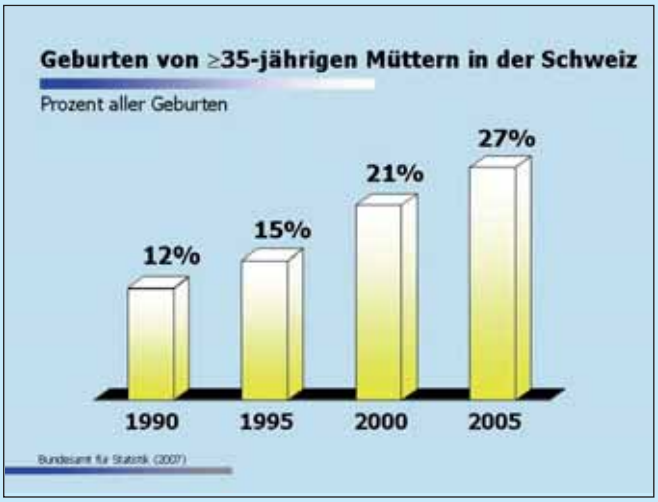


Abb. 1. Prozentualer Anteil der Geburten in der Schweiz bei Müttern im Alter von mindestens 35 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Mutter bei der Geburt nimmt seit Jahren kontinuierlich zu.

Höhere Implantations- und Schwangerschaftsrate durch zusätzliches LH

Dass die Frauen auch in der Praxis von der Behandlung mit der Kombination r-hFSH und r-hLH profitieren können, belegen die Ergebnisse mehrerer Studien.
So erhielten 431 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren im Vorfeld einer intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) entweder r-hFSH als Monotherapie oder r-hFSH plus r-hLH.[2] Bei denjenigen Studienteilnehmerinnen, die über 35 Jahre alt waren, konnte unter der Kombinationstherapie eine höhere Implantationsrate erreicht werden als bei alleiniger Behandlung mit r-hFSH (21,7 vs. 15,7%). Bei einem ersten Reproduktionszyklus bei Frauen über 35 Jahre war die Schwangerschaftsrate sogar signifikant höher (45,8 vs. 22,5%, p=0,027). In dieselbe Richtung weist eine prospektiv-randomisierte Studie, an der insgesamt 231 normogonadotrope Frauen teilnahmen: Die LH-Supplementierung ging auch hier bei Patientinnen im Alter von über 35 Jahren mit signifikant

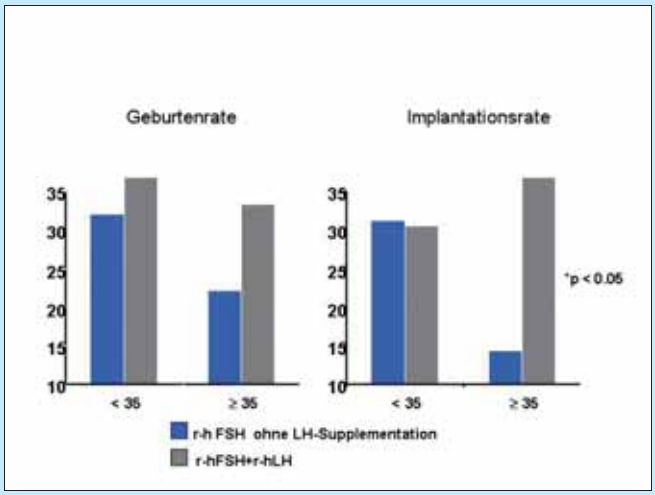


Abb. 2. Geburten- und Implantationsraten bei normogonadotropen Frauen unter r-hFSH bzw. r-hFSH plus r-hLH. Ältere Patientinnen ab 35 Jahren profitieren – vor allem was die Rate der Implantationen betrifft – von einer zusätzlichen LH-Supplementation.[3]

gesteigerten Implantationsraten einher (Abb. 2); der FSH-Verbrauch konnte signifikant reduziert werden.[3] Am ausgeprägtesten waren die positiven Effekte bei denjenigen, die am achten Stimulationstag einen LH-Spiegel kleiner als 1,2 IE/l aufwiesen.

Auch Frauen, die – unabhängig von ihrem Alter – unter einem schweren Gonadotropinmangel leiden, haben einen Benefit von der Behandlung mit der Kombination, wie die Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie belegen.[4] In deren Rahmen wurden 39 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 39 Jahren, die einen LH-Wert kleiner 1,2 IE/l und einen FSH-Wert von unter 5,0 IE/l aufwiesen, entweder mit Follitropin alfa (150 IE/T) plus Lutropin (75 IE/T) oder Follitropin alfa (150 IE/T) plus Placebo behandelt. Folgende Ergebnisse wurden nachgewiesen: Unter der Kombinationstherapie erreichten 65,4% der Patientinnen ein Follikelwachstum von mindestens 17 mm, in der Vergleichsgruppe wurde dies nur bei 15,4% der Patientinnen beobachtet (p = 0,006).

Gleichzeitig wurde r-hLH von den Frauen gut vertragen. Patientinnen, die nicht ausreichend auf eine Behandlung mit Follitropin alfa ansprechen («Hyporesponder»), bietet die zusätzliche Gabe von r-hLH ebenfalls eine gute Möglichkeit, ihren Kinderwunsch zu erfüllen. So erhielten im Rahmen einer Studie normogonadotrope Frauen – Kandidatinnen für eine In-vitro-Fertilisation bzw. ICSI-Behandlung – zunächst r-hFSH (225 IE/T).[5] Ab dem achten Tag wurde denjenigen Studienteilnehmerinnen, die eine unzureichende Antwort auf die Behandlung zeigten, entweder zusätzlich r-hLH (150 IE/T) appliziert (n = 59) oder die tägliche Dosis des Follitropin alfa um 150 IE erhöht (n = 58). Im Ergebnis konnte durch die zusätzliche LH-Gabe eine bessere Implantationsrate (14,2% vs. 10,5%) erreicht werden als durch die Steigerung der FSH-Dosis. Auch die Schwangerschaftsrate war unter der Kombinationstherapie höher als in der Vergleichsgruppe (37,2% vs. 29,3%). Diese Ergebnisse machen deutlich, dass die LH-Gabe aus Poor-Respondern Normo-Responder machen kann.

Vorteile der Therapie in der Praxis

Von einer r-hFSH/r-hLH-Kombinationstherapie können «ältere» Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch profitieren, ebenso wie Patientinnen, die einen FSH-/LH-Mangel aufweisen oder inadäquat auf eine Follitropin-alfa-Behandlung reagieren. Dabei bietet das rekombinant hergestellte Präparat gegenüber dem aus menschlichem Urin gewonnenen Menopausen-Gonadotropin (hMG), das ebenfalls Follitropin und Lutropin enthält und zur ovariellen Stimulation eingesetzt wird, eine Reihe von Vorteilen: So zeichnet es sich durch einen hohen Reinheitsgrad von über 99% aus, die Wirkstoffe sind zurückverfolgbar und das Ursprungsmaterial ist unlimitiert. FSH und LH sind in dem rekombinant hergestellten Kombinationspräparat die einzigen Gonadotropine, die nach Gewicht abgefüllt werden («Filled-by-Mass»), d. h., pro Durchstechflasche liegen 150 IE Follitropin alfa und 75 IE Lutropin

alfa vor. Das international als optimal anerkannte Verhältnis der beiden Gonadotropine von 2:1 gewährleistet eine möglichst effektive Therapie. Darüber hinaus ist unter dem gentechnisch hergestellten Kombinationspräparat das Atresie-Risiko bei einer Dosis-Erhöhung minimiert, da die Möglichkeit eines individuellen Mischverhältnisses mit Follitropin alfa besteht. Die Anwendung der Therapie wird dadurch erleichtert, dass beide Wirkstoffe in einer Ampulle als Fixkombination vorliegen. So ist täglich nur eine subkutane Injektion notwendig, die die Patientin selbst durchführen kann.

Prof. Dr. med.
Marc Germond

Ausserordentlicher Professor,
Leitender Arzt im Centre de
Procréation Médicalement
Assistée (CPMA), Lausanne

«Die männliche Infertilität muss als gesundheitliches Problem begriffen werden»

Kommentar von Prof. Dr. med. Marc Germond

Neuesten Daten zufolge ist die männliche Infertilität bei 47% der Paare der Grund für den unerfüllten Kinderwunsch.[6] In der Schweiz beobachten wir eine Tendenz zur Abnahme der Spermienkonzentration abhängig vom Geburtsjahr. Eine Hypothese besagt, dass Störungen in der embryonalen Entwicklung, die durch endokrin wirksame Substanzen verursacht werden, die Fertilität des Individuums 20 bis 30 Jahre später beeinflussen. Endokrine Disruptoren wie Weichmacher oder UV-Filter, so wird vermutet, könnten die Entwicklung des männlichen Reproduktionssystems beeinträchtigen und eine Abnahme der Spermienzahl verursachen.
Im Rahmen eines Nationalen Forschungsprogramms wurde die Spermienqualität von Schweizer Rekruten in verschiedenen Regionen in der Schweiz untersucht. Bei mehr als der Hälfte der Wehrpflichtigen lag entweder eine Oligo-, Astheno- oder Oligoasthenozoospermie vor. Die mittlere Spermienkonzentration war mit 47×10^6/ml eher tief, wobei erste Zwischenresultate auf signifikante regionale Unterschiede in der Spermienzahl hinwiesen, die möglicherweise mit Umweltfaktoren zusammenhängen könnten.[7] Die Oligozoospermie scheint daher ein guter Marker für Umwelteinflüsse zu sein. Weitere intensive Forschungsaktivitäten sind auf diesem Gebiet notwendig, welche die Daten aus allen Landesteilen einschliessen.
Ob die Wehrpflichtigen als Spiegel für die Fertilität der Schweizer Männer fungieren können, ist noch offen. Die beobachteten Werte sind im Zusammenhang mit der Fähigkeit der Spermien hinsichtlich der Befruchtung zu verstehen. Die Abnahme der Spermienqualität und die Zunahme der männlichen Infertilität sind Probleme der öffentlichen Gesundheit und müssen als solche behandelt werden.

Dr. med. Christian Sigg

Leitender Arzt des Andrologie-Zentrums, Zürich

«Hormontherapie ist auch bei der Unfruchtbarkeit des Mannes indiziert»

Kommentar von Dr. med. Christian Sigg

Mit der Erkenntnis, dass die männliche Infertilität genau so häufig oder sogar häufiger der Grund für ungewollte Kinderlosigkeit ist wie die Unfruchtbarkeit der Frau, rückt auch die hormonelle Therapie des Mannes zunehmend in den Vordergrund. So ist – bei gleichzeitiger Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) – Follitropin alfa zur Stimulation der Spermatogenese beispielsweise bei Männern indiziert, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropem Hypogonadismus leiden. Hier gibt es hervorragende Erfolge – nahezu alle Patienten werden fertil! Ein weiterer Einsatzbereich ist das idiopathische Oligo-Astheno-Teratozoospermie-Syndrom (OAT-Syndrom), zu dessen Behandlung wir – nach Ausschluss aller anderen möglichen Ursachen – eine drei- bis sechsmonatige Therapie mit r-hFSH durchführen. Hier liegt unsere Erfolgsquote derzeit bei einer 17%igen Verbesserung der Spermatogenese. Die Therapie mit dem rekombinierten FSH-Präparat wird heute praktisch von jeder Kasse akzeptiert, wenn die Behandlung begründbar ist, d. h. beispielsweise eine Ausschluss-Diagnostik auf Grundlage eines differenzierten Spermiozytogramms vorliegt.

Seit zwei bis drei Jahren wird zur Behandlung der männlichen Infertilität auch FSH in Kombination mit LH eingesetzt. Damit können noch bessere Resultate erreicht werden. Hier ist die Kombinationstherapie mit Pergoveris® ideal geeignet, da die beiden Gonadotropine r-hFSH und r-hLH in einem fixen Verhältnis von 2:1 vorliegen. Ein weiterer Vorteil des Präparats ist der vergleichsweise niedrige Preis in Anbetracht der Tatsache, dass zwei Wirkstoffe enthalten sind.
Für den Therapieerfolg insgesamt ist es wichtig, dass die betroffenen Männer möglichst frühzeitig den Arzt aufsuchen und eine Behandlung erhalten. Ideal wäre es, wenn jeder 18-jährige ein Spermatogramm machen lassen würde, um rechtzeitig entsprechende Störungen feststellen zu können.

Prof. Dr. med. Bruno Imthurn

Klinikdirektor der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Departement Frauenheilkunde, Universitätsspital Zürich

«Kombination aus LH und FSH ist eine gute Therapiewahl»

Kommentar von Prof. Dr. med. Bruno Imthurn

Frauen mit Kinderwunsch werden immer älter. Mit steigendem Alter nimmt bei Frauen ab 35 Jahren die Qualität der oozytären Reparaturvorgänge signifikant ab, was zur Abnahme der Fertilität und zur Zunahme des Abortrisi-

kos führt. Es gibt Hinweise darauf, dass sich durch die zusätzliche Gabe von LH bei Frauen in fortgeschrittenem Reproduktionsalter bessere, gesündere Oozyten entwickeln als bei alleiniger Behandlung mit FSH. LH kann daher nützlich zur Stimulation von Wachstum und Entwicklung der Eizellen sein. Deswegen setzen viele Reproduktionsmediziner bei Frauen über 40 eine derartige Kombinationstherapie ein. Bei Patientinnen, die unter massiven hypothalamisch-hypophysären Regulationsstörungen leiden und daher einen absoluten LH-Mangel aufweisen, ist es sogar unbedingt notwendig.
Ein Vorteil des neuen r-hFSH/r-hLH-Kombinationspräparates ist es, dass das Medikament nach Gewicht, also «Filled-by-Mass» abgefüllt wird, d. h., es liegen exakt 150 IE Follitropin alfa und 75 IE Lutropin alfa vor. Dadurch ist eine genauere Dosierung gewährleistet: Die Therapie kann individuell an die jeweiligen Bedürfnisse angepasst werden und ist zudem besser kalkulierbar. Kommt es zu Varianzen während der Behandlung, dann sind nicht Schwankungen in der Wirkstärke oder unterschiedliche Produktionschargen die Ursache, wie das bei Produkten immer wieder vorkommt, welche einzig nach der biologischen Wirksamkeit dosiert werden, sondern es müssen andere Faktoren dafür verantwortlich sein. Entscheidend ist auf jeden Fall, dass eine Frau, die über 35 Jahre alt ist, nicht zu lange wartet, wenn ihr Kinderwunsch unerfüllt bleibt. Tritt hier also trotz regelmässigem ungeschütztem Geschlechtsverkehrs innerhalb von sechs Monaten keine Schwangerschaft ein, sollte sie dies medizinisch abklären lassen, damit der altersbedingte Abfall der Fruchtbarkeit die Chancen einer Therapie nicht kompromittiert.

Wir danken Prof. Germond, Dr. Sigg und Prof. Imthurn für die Kommentare.

Referenzen

1. Santoro N, et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women‘s Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6): 2622–31.
2. Marrs R, et al. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. Reprod Biomed Online 2004; 8: 175–82.
3. Humaidan P, et al. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study. Reprod Biomed Online 2004; 8: 635–43.
4. Shoham Z, et al. Recombinant LH (lutropin alfa) for the treatment of hypogonadotrophic women with profound LH deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-efficacy study. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69(3): 471–8.
5. De Placido G, et al. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. Hum Reprod 2005; 20(2): 390–6.
6. Bundesamt für Statistik, Bericht 2007.
7. Crausaz M, et al. First Evaluation of Human Sperm Quality in Various Geographic Regions of Switzerland. CHIMIA 2008; 62(5): 395–400.

Redaktion: Dr. Ellen Heitlinger, H+O communications ag, Baar

Der Sponsor des Berichtes ist Merck Serono, Division von Merck (Schweiz) AG in Zug.

Kontakt: Merck (Schweiz) AG, Chamerstrasse 174, CH-6300 Zug, Tel.: +41 (0)41 729 22 22.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz (www.documed.ch).

PD Dr. Kay Friedrichs
Mammazentrum Hamburg
Prof. Dr. Nadia Harbeck
Brustzentrum Köln
der Universitätsfrauenklinik Köln

Neue Prognoseparameter und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom

Prognostische und prädiktive Faktoren sollen bei der Primärdiagnose, aber auch beim metastasierten Mammakarzinom dazu beitragen, auf die jeweilige Erkrankungssituation und Patientin „zugeschnittene" Therapiemaßnahmen auszuwählen und festzulegen.

Prädiktion meint dabei die Vorhersage der Effizienz oder des Ansprechens einer bestimmten Therapie, Prognose beschreibt die Vorhersage des Rückfallrisikos oder Sterberisikos nach Diagnosestellung ohne Einfluss einer Therapie.

Mittlerweile kennen wir die prognostische Bedeutung vieler Faktoren (Tumorgröße, bzw. metrischer Tumordurchmesser (T), axillärer Nodalstatus (N), histologischer Typ, Grading, Alter, Menopausenstatus, Peritumorale Lymph- und Gefäßinvasion (LVI), Östrogenrezeptorexpression (ER), Progesteronrezeptorstatus (PR), uPA/PAI-1, HER-2 und Basalzell-artiger Tumortyp („triple negative").

Neuere Erkenntnisse über die Biologie des Mammakarzinoms haben dazu geführt, dass zielgerichtete Substanzen (engl. targeted therapies) wie Antiöstrogene, Antikörper oder so genannte „kleine Moleküle" erfolgreich therapeutisch eingesetzt werden können.
Als Voraussetzung hierfür gilt die Expression der Zielmoleküle (Rezeptoren, Onkogene, etc.), die somit einen prädiktiven Wert haben.
Der Grund für die Suche nach weiteren, praxisrelevanten Prognose- bzw. prädiktiven Faktoren ist die Heterogenität des Mammakarzinoms und der Versuch, unter den vielen Arten der Mammakarzinome diejenigen zu charakterisieren, die entweder eine so gute Prognose aufweisen, dass man auf eine weitere evtl. toxische Therapie verzichten kann oder solche, die von einer sehr aggressiven Behandlung profitieren.

Ein Problem der neuen Faktoren liegt darin, dass sie in einer univariaten Analyse häufig sehr gut mit dem Krankheitsverlauf korrelieren, während sie multivariat von anderen Faktoren abhängig sind. Andere Faktoren wiederum sind methodisch so schwierig zu bestimmen, dass eine routinemäßige Anwendung derzeit nicht möglich ist. Nachfolgend werden einzelne neue Faktoren kurz dargestellt:

Proliferationsindex

Die Tumorproliferation gilt schon lange als wichtiger prognostischer Faktor beim Mammakarzinom.
Die Messung der S-Phase-Fraktion hat sich aufgrund der mangelnden Standardisierung in der Routinediagnostik nicht durchsetzen können, der immunhistochemische Nachweis des proliferationsassoziierten Proteins Ki-67 nicht wegen der fehlenden Validierung seiner prognostischen Relevanz.
Italienische Arbeitsgruppen haben den Thymidin Labelling Index (TLI) ausgiebig untersucht und prospektiv in großen Kollektiven eindeutig einen prognostischen Wert belegt. Ebenso zeigte sich ein prädiktiver Wert hinsichtlich der Wirkung adjuvanter Chemotherapien (Paradiso, A. et al 2001, Amadori, D. et al. 2007). Patientinnen, deren Tumoren eine hohe Proliferationsrate aufwiesen, hatten einen signifikanten Vorteil der adjuvanten Chemotherapie (CMF, FEC). Für CMF zeigte sich bei einem niedrigen TLI kein Effekt. Obwohl für diesen Marker eindeutige Ergebnisse hinsichtlich seiner Validität, Konsistenz und klinischen Relevanz vorliegen, konnte er sich aus methodischen Gründen nicht durchsetzen, da frische, vitale Tumorzellen für die Testung benötigt werden, mit Radioaktivität gearbeitet werden muss und die Auswertung der Befunde sehr personalaufwendig ist.

Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark

Die prognostische Relevanz disseminierter Tumorzellen im Knochenmark wurde in mehreren unizentrischen Analysen gezeigt und in einer Metaanalyse (Braun, S. et al. 2005) bestätigt.

Mangelnde methodische Standardisierung und der fehlende prospektive Nachweis einer therapeutischen Konsequenz aus diesem Tumorzellnachweis hat bisher den klinischen Einsatz dieses Faktors verhindert.
Die Phänotypisierung dieser Zellen und eine sich daraus ggf. ergebende prädiktive Bedeutung wird derzeit in kleineren Studien untersucht.

Disseminierte Tumorzellen im Blut

Der Nachweis disseminierter Tumorzellen im Blut ist beim metastasierten Mammakarzinom ein interessanter Faktor, der Risiko und mögliches (Nicht-) Ansprechen auf eine Systemtherapie vorhersagen kann (Cristofanilli M. et al. 2004). Ob diese Vorhersagekraft jedoch die etablierter Faktoren und auch die von Tumormarkern (CEA, CA 15-3) übersteigt, ist derzeit noch nicht geklärt. Beim frühen Mammakarzinom laufen derzeit noch Studien zu diesem Thema.

Topoisomerase 2α

Die Topoisomerase 2α ist eines der Zielmoleküle für Anthrazykline. Sie ist in 20 bis 40 % aller HER-2-überexprimierenden Karzinome überexprimiert. In retrospektiven Studien konnte eine Korrelation zur Wirksamkeit Anthrazyklin-haltiger Regime gezeigt werden (Di Leo, A. et al. 2002, Punglia, R.S. et al, 2008). Die prospektive BCIRG 006 Studie hat diese Hypothese zunächst bestätigt, in einer weiteren, späteren Analyse bei gleichzeitiger Therapie mit Trastuzumab dann aber widerlegt (Joensuu, H. et al. 2006)

CYP 2D6

Die Umwandlung des Prodrug Tamoxifen zum Endoxifen, der pharmakologisch aktiven antiöstrogen wirkenden Substanz, findet in der Leber statt. Dieser Prozess wird durch einen Enzymkomplex (2D6) der Cytochrom-p450-Familie (CYP) katalysiert.
Auch einige Antidepressiva, Betablocker und Antiarrhythmika werden von diesem Komplex metabolisiert. Interferenzen mit dem Tamoxifenstoffwechsel sind denkbar.
CYP 2D6 tritt in etwa 70 verschiedenen genetischen Varianten auf, die sich in ihrer Aktivität und damit Effizienz Endoxifen am Östrogenrezeptor bereitzustellen erheblich unterscheiden (Punglia, RS et al. 2008) Etwa 7% der Bevölkerung fehlt das Enzym komplett. Unter den verschiedenen Genotypen, die mit Hilfe einer PCR-basierten Methode differenziert werden, werden langsame, normale, schnelle und ultraschnelle Metabolisierungstypen differenziert. Der Test könnte möglicherweise helfen die Wirksamkeit einer Tamoxifengabe prädiktiv zu beurteilen. Erste Hinweise für eine Korrelation von Metabolisierungstyp und klinischem Benefit liegen vor (Goetz, M.P. et al. 2008)

Gen Expressionsprofile

Neue Technologien ermöglichen es, auf Genexpressions-Ebene nach multiplen Faktoren zu suchen, die eine mögliche prognostische und/oder prädiktive Bedeutung haben. Mittels RNA-Microarrays kann heutzutage die Expression tausender Gene gleichzeitig untersucht werden. Durch geeignete biomathematische Methoden können bestimmte Expressionsmuster herausgearbeitet werden und in ein Verhältnis zum Krankheitsverlauf gesetzt werden.
Die Hoffnung ist, dadurch genauere prognostische Aussagen zu ermöglichen. Die Machbarkeit derartiger Untersuchungen ist in zahlreichen Publikationen gezeigt worden (van ‘t Veer, L.J. 2002, Wang, Y. et al. 2005, Foekens, J.A. et al 2006).

Für das Mammakarzinom gelten für Multigenanalysen folgende ungelöste Fragen:

- Die à-posteriori-Beschreibung von Genexpressionsmustern steht im Gegensatz zum Grundsatz, bei der Entwicklung neuer Prognosefaktoren von einem biologischen Modell auszugehen. Damit besteht eine hohe Gefahr, mathematische Artefakte zu produzieren.
  Die Expressionsanalysen mehrerer Arbeitsgruppen kommen zu signifikanten Ergebnissen in Bezug auf die prognostische Unterscheidung zwischen einem low-risk- und einem high-risk- Kollektiv. Alle Arbeitsgruppen können jeweils definierte Muster überexprimierter Gene darstellen und reproduzieren. Auffällig ist jedoch, dass hinsichtlich der Genmuster zwischen den Arbeitsgruppen kaum Übereinstimmungen und Überlappungen zu finden sind.
- Die große Zahl der exprimierten Gene (z. B. 70 Gene in der Amsterdamer Arbeitsgruppe) impliziert die Gefahr einer hohen Unspezifität. Es ist die Frage, ob durch statistische Methoden (z. B. Bonferroni-Korrektur) dieses Problem ausreichend ausgeglichen werden kann. Externe biostatistische Re-Analysen der bisher publizierten Genexpressions-Ergebnisse zu verschiedenen Tumorerkrankungen belegen, dass die Ergebnisse in hohem Maße von der Stichprobenwahl und der Stichprobengröße abhängen (Ein-Dor L. et al. 2005, Paik S. et al. 2004)
- Genanalysen erfolgen mit sehr geringen Gewebemengen. Dies setzt Homogenität des Tumorgewebes voraus. Keine der Arbeitsgruppen, die Genexpressions-Ergebnisse publiziert haben, haben zur Frage Stellung genommen, wie repräsentativ die Ergebnisse für die Biologie des Gesamttumors sind.
- Genexpressions-Analysen erfordern umfangreiche Kontrollen und Analysen mit hohen Kosten. Die Kosten-Nutzen Frage ist bisher nicht bearbeitet. Die methodische Robustheit dieser Analysen und eine zuverlässige Qualitätssicherung bei routinemäßiger Bestimmung in mehreren Labors ist derzeit noch nicht geklärt.
- Genexpressions-Analysen aus Tumorgewebe haben zu vielversprechenden Ergebnissen geführt. Sie sind sicher geeignet, Hypothesen zu generieren, die in umfangreichen Experimenten im Einzelnen bestätigt werden müssen.

Ein Einsatz für die klinische Routine außerhalb klinischer Studien ist derzeit (noch) nicht zu empfehlen. Derzeit wird die klinische Relevanz und Reproduzierbarkeit der retrospektiven Ergebnisse prospektiv für zwei Multigen Arrays in großen multizentrischen Studien überprüft: die Amsterdamer 70-Gen Signatur in der MINDACT Studie der BIG (Breast International Group) und der Recurrence Score in der US-amerikanischen Intergroup Studie TAILORx.

Während die Amsterdamer 70-Gen Signatur nur an Frischgewebe bestimmt werden kann, ist der 21 Gen Recurrence Score an Paraffinmaterial bestimmbar und wird daher auch in den ASCO 2007 Tumormarker Leitlinien empfohlen. Für beide Tests ist eine Risikoeinteilung auch bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten postuliert worden, die prospektive Validierung im Kollektiv 1–3 befallene Lymphknoten steht hier ebenfalls noch aus.

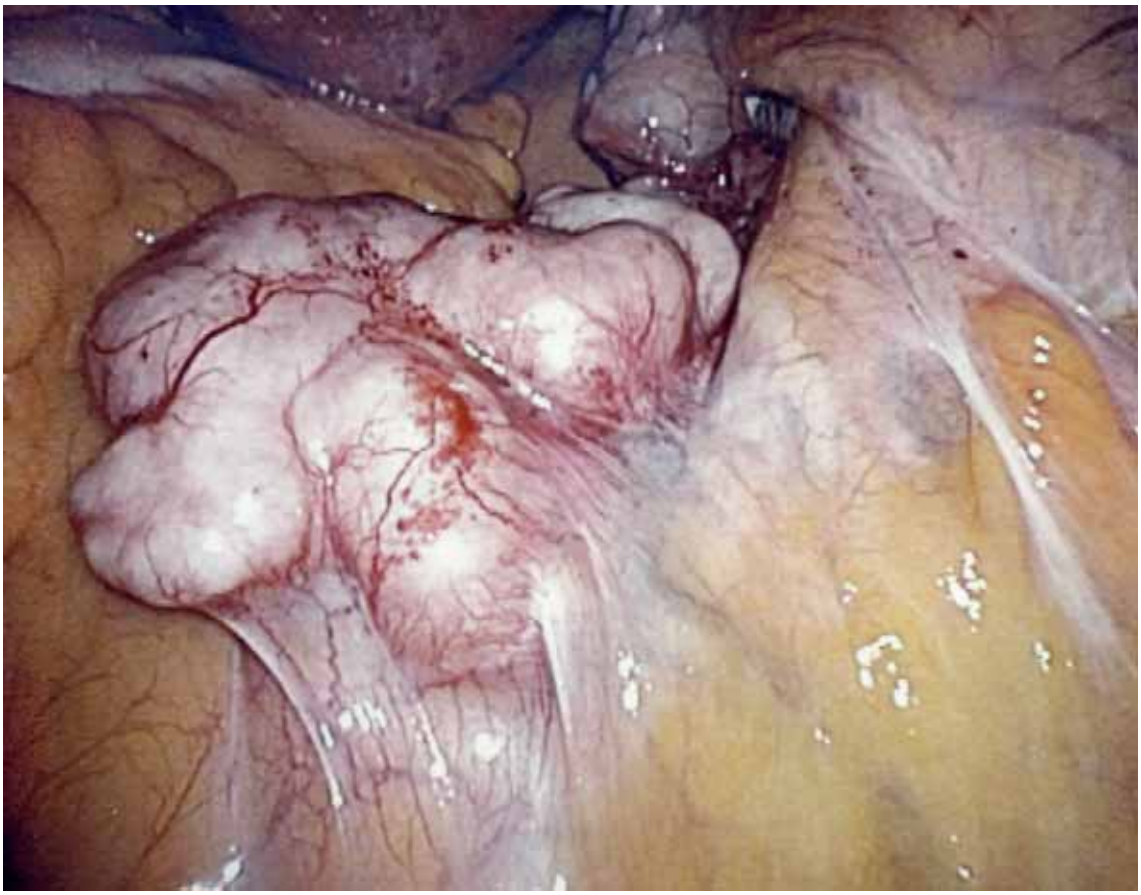
Zusammenfassung

Bis heute sind neben den etablierten klinisch-pathologischen Faktoren nur wenige neue prognostische und prädiktive Faktoren für den klinischen Routineeinsatz validiert worden. Um evtl. negative therapeutische Konsequenzen für Patientinnen aufgrund des Einsatzes nicht ausreichender validierter Marker zu vermeiden, sollten hier die hohen Anforderungen für den klinischen Einsatz unbedingt eingehalten werden.

Literatur

bei den Verfassern

Endoquiz – Was ist das?



Dies ist das Laparoskopiebild einer 36-jährigen Patientin, welche wir wegen Uterus myomatosus und positivem Kinderwunsch abgeklärt haben.

Was ist die Diagnose? Wer hat eine Idee?

Antworten direkt an ***michael.hohl@ksb.ch*** oder über ***www.frauenheilkunde-aktuell.ch*** unter der Rubrik Kontakte.

Der/die Gewinner/in erhält einen Gutschein von Amazon im Wert von CHF 100.00

Auflösung im nächsten Heft.

Prof. Bernhard Schüssler
Neue Frauenklinik
Kantonsspital Luzern

Von Büchern und vom Lesen

Vor 20 Jahren gefragt was ich von Büchern halte, die Antwort wäre sehr kurz und klar ausgefallen: Nicht viel!

Dabei fing es als Kind doch so vielversprechend an: Alle Bände von Karl May, sämtliche Bücher von Enid Blyton, Prinz Eisenherz als Comic von Hal Foster und später dann sämtliche Krimis von Edgar Wallace: Alles wurde verschlungen, meist bis spät in die Nacht, mit der Taschenlampe unter der Bettdecke, versteht sich.

Spätestens im Gymnasium war es dann aber schnell vorbei. Vielleicht die falschen Lehrer, vielleicht aber auch die Lektüre. Schwülstige Romantik wie Eichendorffs „Taugenichts“, deutsch-trübe Nachkriegsszenerie bei Böll (den mag ich immer noch nicht), das war definitiv nichts für einen pubertierenden, sportbegeisterten Jugendlichen. Statt die Originale zu lesen, bezog man notwendiges Schulwissen aus Sekundärliteratur oder von hilfsbereiten Mitschülerinnen.

Nach der Matura war Lesen gleichgesetzt mit Fachliteratur und der Frankfurter Allgemeinen Zeitung, als tägliche Lektüre erst in der Schweiz ersetzt durch die Neue Zürcher Zeitung. Diese ist auch heute noch mein treuer täglicher 05:30 Uhr Informations-Updater, wobei ich dem schleichenden Verlust an Qualität (wie übrigens bei allen grossen Tageszeitungen) schon ein wenig nachtrauere.

Dass ich wieder zum Buch gefunden habe, ist meines Erachtens ein Verdienst eines Münchner Freundes und Philosophieprofessors. „ Versuchs doch wenigstens mal mit „Portnoy‘s complaints“, war sein Rat. Mit diesem Buch von Philipp Roth, dem jüdisch-amerikanischen Schriftsteller und jährlich wiederkehrenden ersten Aspiranten für den Literatur Nobelpreis, war es passiert. Roth bin ich bis heute treu geblieben, viele andere Autoren sind dazugekommen.

So Vieles und so Geniales, dass ich eine Antwort auf die verschiedenen Versionen des Proustschen Fragebogens (z.B.“Mein Lieblingsbuch“, Samstags NZZ; „Hier dürfen sie drei Bücher loben“, Frauenheilkunde aktuell) nicht zu geben im Stande wäre.
Bücherempfehlung, themenbezogen, das würde schon eher gehen. Zum Beispiel für Ärzte und über Krankheiten: Da käme mir sofort Philipp Roth‘s (einmal mehr) „Mein Leben als Sohn“ in den Sinn. Knappe 200 Seiten, faszinierend einfach deshalb, weil eine so eindrückliche Darstellung aus der Sicht des Patienten bzw. der Angehörigen über die Wirkung ärztlichen Handelns und Redens. Geeignet auch für jemanden, der das Buch und insbesondere das Lesen eher aus der Distanz betrachtet.
Gleiches gilt auch für „Das sterbende Tier“ (Philipp Roth zum dritten), wo es um eine leidenschaftliche erotische Beziehung geht in der letztendlich das Mamma-Karzinom die Hauptrolle spielt. Ein absolutes Must!
Ebenso: Jonathan Frantzen „Die Korrekturen“, wenn man literarisch verpackt etwas über den M. Altzheimer erfahren will (nebenbei oder hauptsächlich ist man Zeuge des Verfalls familiärer Strukturen in der Jetztzeit).

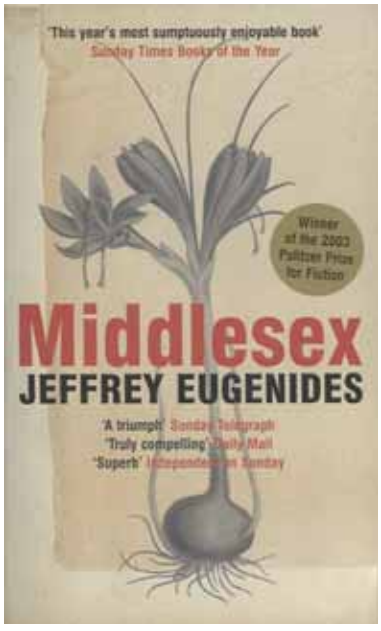


Abb. 1.

Und unbedingt: Jeffrey Eugenidis‘ „Middlesex“ zum Thema Hermaphroditismus, gleichzeitig ein wunderbares, köstliches Kleinod, zurecht mit dem Pulitzer Preis ausgezeichnet (Abb. 1).

Aber auch längstvergangene Zeiten haben ihren Reiz. Wie wärs z.B. mit tragischen Liebesromanen? Da gehört natürlich Goethe‘s „Wahlverwandschaften“ an aller erste Stelle. „Effi Briest“ von Fontane, wo zu den ganzen Verstrickungen ausserehelicher Liebesbeziehungen preussische Korrektheit und die Unumstösslichkeit geschriebener Gesetze und Verhaltensweisen dazukommt. Das Ganze auf französich: Natürlich die „Madame Bovary“ von Flaubert. Wenn man‘s etwas leichter und galanter haben möchte, dann auf jeden Fall Stendhals „Rot und Schwarz“ und, in neuer Übersetzung von Elisabeth Edel, auch die „Kartause von Parma“ (dort ist übrigens auch das Nachwort von Balzac ein Juwel im Bezug auf Literaturkritik).

Ein Wort noch zu Übersetzungen. Glücklich kann sich preisen, wer in der Lage ist, ohne erheblichen Aufwand Literatur in der Originalsprache zu lesen. „Rot ist mein Name“ von Orhan Pamuk zum Beispiel ist zwar ein grossartiges Buch, in der Übersetzung von Ingrid Iren aber immer wieder mehr als ärgerlich. Es gibt aber auch einzelne für bestimmte Literatur ausgewiesene Übersetzer. Für Dostoijevsky zum Beispiel ist Svetlana Geier unschlagbar, für andere russische Schriftsteller (z.B. Tschechow) ist Peter Urban unverzichtbar. Gerade bei den sogenannten bekannten Werken der Weltliteratur lohnt es sich also, unterschiedliche Übersetzungen vor dem Kauf zu vergleichen. Sollte man sich jemals an „Ulysses“ von James Joyce heranwagen wollen (ich finde es lohnt sich. Zum Eingewöhnen würde ich mit dem letzten Kapitel, dem „Molly-Monolog“ anfangen), dann aber nur in der Übersetzung von Peter Wollschläger und auch nur in einer Ausgabe mit parallel geführtem Kommentar.

Nachholbedarf zum Verständnis deutscher Geschichte des 20.Jahrhunderts vorhanden? Dann sind diese Bücher und zwar in eben dieser Reihenfolge unverzichtbar: Ian Kershaw‘s „Hitler Biographie“ in 2 Bänden, Sebastian Haffners „Anmerkungen zu Hitler“ und Imre Kertész‘s in seiner Schlichtheit gewaltige Buch „Roman eines Schicksalslosen“. Dazu gehört meines Erachtens auch noch Barbara Tuchman‘s „The Guns of August“, einfach um zu verstehen, wer die Deutschen schon im 1. Weltkrieg waren. Alle diese Bücher, einschliesslich der zwei Wälzer von Kershaw, sind übrigens so geschrieben, dass man sie fast verschlingen könnte.

Aber auch zur Schweizer Geschichte gibt es Spannendes zu lesen. Wiederum von Barbara Tuchman wird in ihrem Buch: „Ein entfernter Spiegel“ auf geniale Weise vermittelt, wie im Spätmittelalter der hundertjährige französisch-englische Krieg der Auslöser war für die Schlacht bei Buttisholz im Kanton Luzern, wo die „Gugler“ (englische Söldner) zu Weihnachten 1375 von einer Horde Luzernern und vor allem Entlebuchern so kräftig vermöbelt worden sind, dass sie sich danach wieder Richtung Frankreich zurückgezogen haben. Spätestens nach dieser Lektüre ist einem klar, warum sich der Papst bis zum

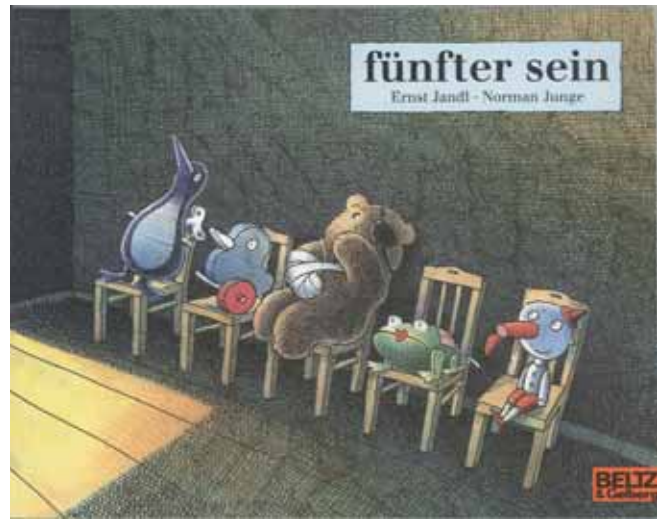


Abb. 2. Ernst Jandl: fünfter sein

heutigen Tag und früher viele andere Herrschaft mit Schweizer Söldnern umgeben hatten.

Etwas Lyrik gefällig? Wahrscheinlich für die allermeisten ja eher nicht. Aber Achtung! Vielleicht verpassen Sie da doch etwas. Ernst Jandl z.B., mit seiner „speziell-humoristischen Sprachkunst der experimentellen Lyrik“ (Zitat Wikipedia). Zu seinen Büchern, z.B. „Lechts und Rinks“, gibt es noch eine erhebliche Steigerung: Jandl selbst als Vortragender auf diversen CDs, einfach köstlich! Speziell für Aerzte/Innen würde ich die Kinderbuchversion von Jandls „Fünfter sein“ mit Bildern von Norman Junge unbedingt empfehlen. Vielleicht beschäftigt man sich nach dieser Lektüre ernsthaft mit der Reorganisation seines Wartezimmers.

Für diejenigen, die es gern etwas ernster hätten, könnte es durchaus Friedericke Mayröcker sein, Jandls langjährige Lebenspartnerin und intellektuelles alter ego. Ob es einem gefällt und vor allem was? aus der Fülle der kleinen Bändchen der mittlerweile 85-jährigen Österreicherin, das wird man selbst herausfinden müssen.

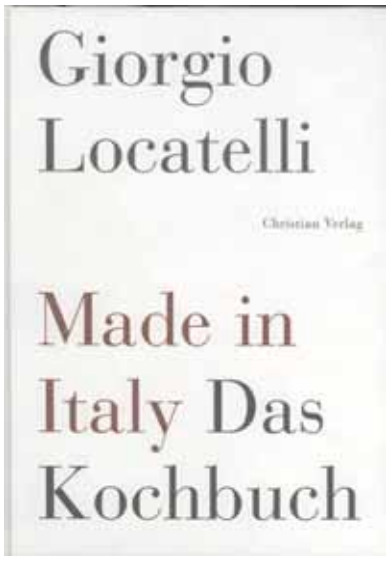


Abb. 3.

Kochbücher, finde ich, sind auch Bücher. Leider zeichnen sich viele, besonders, wenn von Koch-Promis herausgegeben, zwar durch eine schöne, reichbebilderte Aufmachung aus, sind aber nicht wirklich brauchbar. Zwei Ausnahmen: Giorgio Locatelli, der Londoner Michelin-Stern-Italiener und Jamie Oliver. Locatelli‘s „Made in Italy“ (Peter Scheidels Empfehlung) hat meine Risotto-performance dramatisch verbessert. Auch das Rezept für den im eigenen Saft geschmorten Pulpo ist einmalig, könnte aber auch aus Oliver‘s „Genial Italienisch“ abgekupfert sein. Oliver‘s Buch ist für Italienisch-Kochbegeisterte einfach unverzichtbar.

Und weil wir ja eigentlich eine Fachzeitschrift sind, zum Schluss noch zum Thema Lehrbücher. Da gilt meine Vorliebe eher früheren Zeiten. Einfach, weil man dort ganz gelegentlich die Genialität und das ganze Erfahrungswissen einer einzelnen Person spüren kann. In diesem Sinne ist es vor allem Ernst Wertheims „Die erweiterte radikale Operation bei Ca. colli uteri“ aus dem Jahre 1911. Nicht nur für damalige Zeiten ein Meisterwerk systematischer wissenschaftlicher Analyse der eigenen operativen Tätigkeit. Josef Halban und Julius Tandler „Anatomie und

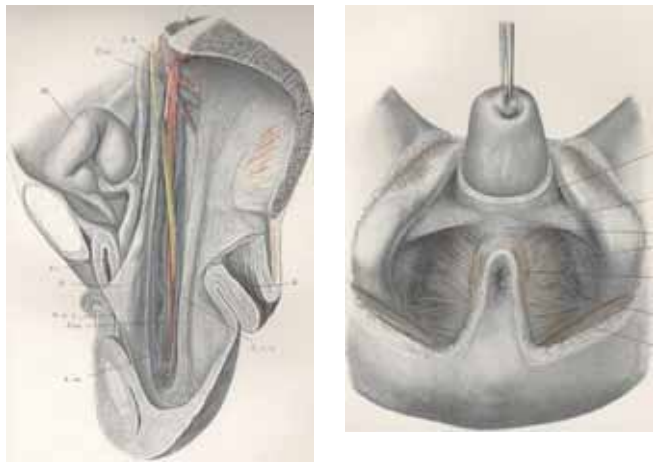


Abb. 4. Aus: J. Halban, J. Tandler „Anatomie und Ätiologie, Genitalprolapse beim Weibe“, 1907

Ätiologie der Genitalprolapse beim Weibe“, 1907. Nicht nur die Abbildungen sind unschlagbar, auch die anatomischen Beschreibungen und deren Bewertung.

Last but not least: K.G. Ober, H. Meinrenken‘s „Gynäkologische Operationen“ (1964). Eine Perle unter den operativen Lehrbüchern, sowohl wegen der genialen Abbildungen, besonders aber wegen der Fülle glasklarer logischer Begründungen zu operativem Vorgehen, die auch heute noch Gültigkeit haben.

Appetit auf Bücher und Lesen geweckt? Wenn JA und es dann auch noch Spass macht, würde mich das freuen.

www.slowfood.de

„Ich möchte die Geschichte einer Speise kennen. Ich möchte wissen, woher die Nahrung kommt. Ich stelle mir gerne die Hände derer vor, die das, was ich esse, angebaut, verarbeitet und gekocht haben.“ (Carlo Petrini, „Buono, pulito e giusto“). Diese Aussage verdeutlicht die Philosophie der Anhänger des Slow Food Konzeptes.
Was ist Slow Food?
Eine weltweite Vereinigung von bewussten Genießern und mündigen Konsumenten, die es sich zur Aufgabe gemacht haben, die Kultur des Essens und Trinkens zu pflegen und lebendig zu halten, eine verantwortliche Landwirtschaft und Fischerei, eine artgerechte Viehzucht, das traditionelle Lebensmittelhandwerk und die Bewahrung der regionalen Geschmacksvielfalt zu fördern. Zusätzlich sollen Produzenten, Händler und Verbraucher miteinander in Kontakt gebracht und Wissen über die Qualität von Nahrungsmitteln vermittelt werden. Für den der will wird so der Ernährungsmarkt transparent. Interessiert? Sie können auch Mitglied und Förderer werden. *h.p.s.*

www.nycgovparks.org

Wenn sie das nächste Mal nach New York kommen, nehmen Sie sich etwas Zeit zum Besuch der spektakulären Parkanlagen. Kennen Sie z.B. den CaVaLa Park, den neuesten Park Manhattans in Tribeca? Bis vor kurzem noch ein Parkplatz wurde hier eine sehenswerte grüne Oase geschaffen. Spektakulär auch der 2009 fertig gestellte High Line Park, er zieht sich über 2,5 Kilometer durch den Südwesten Manhattans. Die Grünanlage wurde auf der Trasse einer stillgelegten Hochbahn vom Meatpacking District bis zur 34. Straße errichtet. Aber auch das „alte“ New York hatte schon einiges zu bieten: In der Bronx kann seit 1895 bis heute in einem Park auf Amerikas ältesten öffentlichen Golfplatz (Van Cortlandt Golf Course) Golf gespielt werden. Wenn Sie das nicht wussten oder sich für die alten und neuen Parks in New York interessieren, finden Sie hier alle wichtigen Informationen. Es muss nicht immer der Central Park sein.
h.p.s.

www.fotobuch.de

Unter dieser Adresse finden Sie einen von mittlerweile vielen Anbietern zur Erstellung eines Photobuches. Offenbar nimmt das Bedürfnis nach ausgedruckten Bildern zu, nachdem sie lange in den digitalen Archiven des Computers lagen. Es ist zwar nicht ganz preiswert und erreicht auch nicht die Qualität die Sie noch von Ihren Dias gewöhnt sind, aber ein gut gestaltetes Photobuch ist deutlich betrachterfreundlicher als der Computerbildschirm. Es stehen einfach zu bedienende Programme zum Download zu Verfügung, mit denen der Nutzer sein Photobuch selbst gestalten kann. Durch die Vereinfachung der Gestaltung finden sich auch Menschen die nicht dauernd am Computer arbeiten gut zu Recht. Vom einfachen Fotoordner bis zum professionellen ledergebundenen Buch steht eine große Auswahl zur Verfügung. Probieren geht über Studieren. Einen Versuch ist es wert und das Anschauen der Urlaubsfotos macht so einfach mehr Spaß. Orientieren Sie sich über die verschieden Angebote und vergleichen Sie auch die Preise. Einen Vergleich der Anbieter finden Sie unter *www.test.de/themen/bild-ton/test/-Fotobuecher-und-Poster*. *h.p.s.*

Ein Interview von Prof. Bernhard Schüssler mit Prof. Walter A. Wuillemin

Können Gestagene das Thromboserisko von Ethinyloestradiol unterschiedlich verstärken, Herr Prof. Wuillemin?

Prof. Dr. Walter Wuillemin
Leitender Arzt
Departement Medizin
spez. Hämatologie
Kantonsspital, Luzern

Frauenheilkunde aktuell: *Zwei grosse epidemiologische Studien aus den Niederlanden und Dänemark zum venösen Thromboembolierisiko (VTE) in Abhängigkeit vom Gestagentyp unter hormoneller Antikonzeption haben kürzlich zu grosser öffentlicher Verunsicherung geführt und gleichzeitig bei den Ärzten Unverständnis hinterlassen. Den Erkenntnissen dieser beiden epidemiologischen Studien (BMJ 2009; 339:b2921; BMJ 2009; 339:b2890) stehen ja zwei prospektive Kohorten Studien entgegen (Obstet.Gynecol. 2007; 110:587–593; Contraception 2007; 75:344–354): Erstere zeigen eine Risikoerhöhung abhängig von dem eingesetzten Gestagen auf, letztere nicht. Welche der beiden Ergebnisse machen denn gerinnungsphysiologisch mehr Sinn?*

Prof. Wuillemin: Gerinnungsphysiologisch ist es vorstellbar, dass unterschiedliche Gestagene die Estrogen-ausgelösten Veränderungen in der Leber unterschiedlich modifizieren können. Ob sich dies klinisch in einem speziell erhöhten Risiko auswirkt, muss den epidemiologischen Studien entnommen werden. Die unterschiedlichen Resultate dieser Studien ergeben sich meiner Meinung nach aus der Studienanlage und zeigen dass, wenn überhaupt ein Effekt vorliegt, dieser gering ist.

Frauenheilkunde aktuell: *Welches der beiden Studien-Designs (epidemiologisch versus prospektive Kohortenstudie) ist denn aus Ihrer Sicht für die Beantwortung des VTE-Risikos unter oralen Kontrazeptiva besser geeignet?*

Prof. Wuillemin: Es braucht beide Studien-Designs, beide haben ihre Vor- und Nachteile. Allerdings kommt es bei den prospektiven Kohortenstudien möglicherweise zu einer Überdiagnose von Thrombosen, da die Frauen angehalten werden, sich bei entsprechender Symptomatik zu melden. Mit der heute zur Verfügung stehenden leistungsfähigen apparativen Diagnostik werden dann auch klinische irrelevante Unterschenkel-Muskelvenenthrombosen erfasst, welche die Ergebnisse verwässern. Zudem braucht es bei höherer Basisinzidenz grössere Fallzahlen, um einen unterschiedlichen Effekt einzelner Gestagene zu belegen.

Frauenheilkunde aktuell: *Wie kann man es sich denn prinzipiell erklären, dass* ***Gestagen in Kombination*** *mit Ethinylestradiol das VTE-Risiko erhöht, als* ***reine Gestagenpille*** *bzw. LNG-IUD (Mirena®) keine Risikoerhöhung bzw. sogar eine mögliche Reduktion gegenüber Non-Usern aufweist?*

Prof. Wuillemin: Oestrogene bewirken bekannterweise eine quantitative und qualitative Veränderung der Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber. Gestagene können diese veränderte Synthese zusätzlich beeinflussen, sind aber nicht in der Lage, die Veränderungsprozesse selber auszulösen. Dieser Effekt, nämlich dass Gestagene das Estradiol induzierte Thromboserisiko modifizieren, wurde ja bereits 1995/1996 in grossen epidemiologischen Studien dokumentiert.

Frauenheilkunde aktuell: *Ethinylestradiol scheint ja einen dosisabhängigen Effekt auf das VTE-Risiko zu haben. Ist das gerinnungsphysiologisch plausibel?*

Prof. Wuillemin: Ja, die durch Oestrogene in der Leber

Kernaussagen

- Ethinyloestradiol ist der Treiber des VTE-Risikos bei oralen Kontrazeptiva. Je geringer die Einzeldosis umso geringer ist das VTE-Risiko.
- Gestagene können diesen VTE-Risiko-Effekt steigern.
- Ob einzelne Gestagene einen quantitativ unterschiedlichen Effekt zeigen, ist nach wie vor nicht mit letzter Sicherheit geklärt.
- Klar ist, Gestagene alleine, sei es als oraler Ovulationshemmer (z. B. Cerazette®) oder als Levonorgestrel-haltiges IUD (Mirena®) erhöhen das VTE-Risiko nicht.

ausgelöste quantitative und qualitative Veränderung der Synthese von Gerinnungsfaktoren scheint durch die Oestrogendosis beeinflusst zu sein.

Frauenheilkunde aktuell: *Darf man aus dem heraus schliessen, dass bei bekannter Gerinnungsstörung wie z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation ohne weiteres eine Gestagenpille abgegeben werden darf?*

Prof. Wuillemin: Die oben erwähnte grosse epidemiologische Studie aus Dänemark hat gezeigt, dass die Gestagenpille keine Risikoerhöhung für Thrombosen zur Folge hat. Diese Schlussfolgerung basiert allerdings zum überwiegenden Teil auf Frauen ohne Faktor-V-Leiden-Mutation. Man geht aber davon aus, dass das gleiche auch für Frauen mit der Faktor-V-Leiden Mutation gilt und damit die reine Gestagenpille abgegeben werden darf. Das gilt insbesondere für das LNG-IUD (Mirena®). Aber wie gesagt, damit basieren wir auf einem «Analogieschluss» und nicht direkt auf umfassenden Daten bei Frauen mit Faktor-V-Leiden-Mutation.

Frauenheilkunde aktuell: *Wie ist es bei einer Hyperhomozysteinämie als Thromboseursache?*

Prof. Wuillemin: Epidemiologische gesehen ist die Hyperhomozysteinämie ein gesicherter Risikofaktor für Thromboembolien. Pathophysiologisch ist dies bedingt durch einen durch Homozystein verursachten Schaden an den Endothelzellen und eine damit verbundene, aber auch durch Homozystein direkt ausgelöste Gerinnungsaktivierung. Interventionsstudien mit Vitaminen können wohl eine Senkung des Homozysteinwertes induzieren, jedoch keine eindeutige Verminderung des Thromboembolie Risikos. Bei Frauen mit deutlich erhöhtem nüchtern Homozystein (z. B. >20 mmol/L) empfehle ich trotzdem die Senkung des Homozysteinspiegels mittels Folsäure. Bevor man sich bei einer solchen Patientin zur Abgabe eines oralen Kontrazeptivums entscheidet, sollte man sich auch darüber bewusst sein, dass Hyperhomozysteinämie über den arteriellen Schenkel auch das zerebrovaskuläre Risiko erhöht.

Frauenheilkunde aktuell: *Herr Prof. Wuillemin, wir danken Ihnen für dieses Gespräch.*

Leserbrief zur Rubrik „Für Sie kommentiert“

aus Frauenheilkunde aktuell, 18/3/2009

Sehr geehrter Herr Prof. Schüssler

Vielen Dank, dass Sie uns GynäkologInnen mit Ihrem Kommentar in der «Frauenheilkunde aktuell» auf diese kontrovers zu interpretierende finnische Publikation, die auch das Thema postmenopausale Mirena® und Mammakarzinom zu untersuchen versucht, aufmerksam machen.

Dass die FHA-Herausgeber die Hypothese «Mirena® erhöht das Brustkrebsrisiko nicht» gleich in die Rubrik «out» einordnen, sollte aber nicht unwidersprochen bleiben.

Das finnische Fall-Kontroll-Studien-Design erlaubt keine Schlussfolgerung darüber, ob die Verdoppelung der beobachteten Mammacarzinom-Inzidenz unter Estradiol/Mirena® echt oder „biased“ ist.

So wurden die Studien-Daten aus zwei Registern – nämlich dem der Medikamenten-Verschreibung/-vergütung und dem Krebsregister – erhoben. Diese Datenquellen lassen keine Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Menopause, das Datum der Mirena®-Entfernung, eine Hysterektomie während der Studiendauer oder selektionsbedingte Faktoren der gewählten Hormonersatztherapien zu.

Eine Studie, die Daten zweier Register einander zuordnet und Inzidenzen berechnet, entspricht vom EBM-Level her nicht den Anforderungen, die die FHA-Herausgeber üblicherweise für die Zuordnung in ihre «in»- und «out»-Rubriken anwenden.

Im «Teil 2» dieses Leserbriefes finden Sie eine Bestätigung meiner kritischen Gedanken durch den Korrespondenz führenden Mitautor der Lyytinen-Publikation. Ich denke, dass ein Leserbrief-Abdruck dieser e-mail-Konversation für viele KollegInnen von Interesse sein könnte.

Mit kollegialen Grüssen

Daniel Brügger, Laupen

Antwort vom 14. Dez. 2009 durch den Korrespondenz-führenden Mitautor des Helsinki University Central Hospital:

Dear Dr. Brügger, Thank you for your letter and interest. You made a good point; such an analysis might help to analyse if there is a selection bias. Unfortunately we cannot perform this, without rather large extra effort. But I am convinced that there are such biases (weight, family history of BC, bleeding disturbances etc) which might explain the excess risk of BC in Mirena® users. With warm regards, and MERRY CHRISTMAS from the land of Santa Claus! Olavi Ylikorkala

Haben Sie herzlichen Dank für Ihre sorgfältige und intensive Recherche zu dem Artikel: „Brustkrebs und Hormonersatztherapie: Gestagensubstanz und Applikationsmodus“ in Heft 18/3/2009, welche sehr gut noch einmal einen Einblick vermittelt, wie schwierig die „richtige“ Interpretation von Daten tatsächlich sein kann.

Die im gleichen Heft unter „Out“ hinterlegte Aussage, dass eine LNG-haltige Intrauterinspirale zusammen mit einer Östrogenmonosubstition dass Brustkrebsrisiko nicht erhöht, möchten wir gerne stehen lassen, einfach deshalb, weil aus der Interpretationsschwierigkeit vorhandener Daten der gegenteilige Beweis nicht erbracht ist.

Mit freundlichen Grüssen

Ihr
Bernhard Schuessler