

..., dass 15 Jahre nach der Entdeckung der Risikogene BRCA1 und BRCA2 ein weiteres Gen gefunden wurde, das erblichen Brust- und Eierstockkrebs auslöst?

Die Ergebnisse dieser Arbeiten wurden jetzt in der aktuellen Ausgabe von Nature Genetics (2010; 42: 410–14) veröffentlicht. Das neue Risikogen heißt RAD51C, seine Funktion ist es, die Erbsubstanz einer Zelle fehlerfrei zu halten. Bei 1 100 Familien, in denen gehäuft Erkrankungsfälle auftraten (zuvor wurden Veränderungen von BRCA1 und BRCA2 – **BR**east-**C**ancer-Gene – ausgeschlossen) waren in sechs dieser Familien Defekte im RAD51C-Gen nachweisbar. Die Patientinnen gehörten ausschließlich zu den Familien, bei denen Brust- und Eierstockkrebs gemeinsam auftraten. Das Risiko für Brustkrebs liegt bei den Trägerinnen einer Mutation im RAD51C-Gen bei ungefähr 60 bis 80 Prozent, für Eierstockkrebs bei 20 bis 40 Prozent. Die Patientinnen erkrankten außerdem deutlich früher als Patientinnen mit sporadischem Brust- oder Eierstockkrebs. Deshalb bezeichnen Experten das neu identifizierte Gen auch als BRCA3 (Dtsch Arztebl 2010; 107: A-788)

Kommentar

Mit derartigen Analysen kommen wir dem Ziel näher künftig für jede Frau das individuelle Brustkrebs-

risiko zu bestimmen, um ein individualisiertes Konzept der risikoangepassten Brustkrebsprävention zu entwickeln. Dann könnte diesen Trägerinnen eine maßgeschneiderte Prävention und eine engmaschigere Krebsfrüherkennung angeboten werden.

h.p.s.

..., dass ein zunehmender zeitlicher Abstand zwischen Organ-erhaltender Brustkrebschirurgie und Strahlentherapie das Risiko für eine lokales Rezidiv erhöht?

In einer retrospektiven Studie wurden insgesamt 18 000 Frauen im Alter von mehr als 65 Jahren und einem Brustkrebs Primärstadium zwischen 0 und 2 ohne nachfolgende Chemotherapie auf eine eventuelle Abhängigkeit eines Lokalrezidivs und dem Intervall zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn untersucht.

734 Frauen entsprechend 4 % entwickelten innerhalb eines mittleren follow-up von 5.4 Jahren ein lokales Rezidiv. In einer Multivarianzanalyse konnte gezeigt werden, dass ein Abstand von mehr als 6 Wochen zwischen Chirurgie und Bestrahlungsbeginn zu einem signifikanten Risikozuwachs für ein lokales Rezidiv führte. (RR: 1.2). Gleichzeitig zeigte sich eine kontinuierliche Relation: Je länger das Intervall, umso

größer das Rezidivrisiko (Br. med. J. 2010; 340:C845).

Kommentar

So frühzeitig wie möglich mit der lokalen Bestrahlung zu beginnen, ist das Fazit dieser Untersuchung. Oder ist es vielleicht doch nur ein Sekundäreffekt, bedingt dadurch, dass in der Vergangenheit in den meisten Zentren die antioestrogene adjuvante Therapie bei postmenopausalen Frauen erst nach Abschluss der Bestrahlungstherapie gestartet wurde?

b.s.

..., dass die End-zu-End Versorgung des Sphinkter ani bei einem DR III oder IV im Primärsetting bezogen auf das Symptom anale Inkontinenz dem Overlap-Repair überlegen ist?

In einer RCT wurden 75 gegenüber 74 Frauen mit einem kompletten DR III bzw. IV entweder End-zu-End oder in Overlap-Technik korrigiert. Bei der 6-Monats Kontrolle lag die Rate der Windinkontinenz beim Overlap-Repair mit 61 % im Vergleich zu 39 % bei der End-zu-End Versorgung statistisch signifikant höher. Auch die Rate der Stuhl-inkontinenz lag höher (15 % gegenüber 8 %). Diese Ergebnisse erreichten aber keine statistische Signifikanz. (Obstet. Gynecol. 2010; 116:16–24).

Kommentar

Eigentlich schien bis zu dieser Studie alles für die Integration des Sphinkter-Overlap-Repair als Standardoperation für die Primärversorgung des kompletten DR III und IV zu sprechen: Zunächst konnte Sultan in einer retrospektiven Studie zu diesem Thema den Vorteil für den Overlap-Repair belegen (Br. J. Obstet. Gynecol. 1999; 106:318–323). Diese Ergebnisse wurden unterstützt durch eine randomisiert kontrollierte Studie der gleichen Gruppe, welche einen Vorteil für den Overlap-Repair bezogen auf eine statistisch höhere Rate an Stuhl-drangepisodes bei der End-zu-End Methode zeigte (Obstet. Gynecol. 2006; 107:1261–2168). Zusammen mit zwei weiteren kleinen randomisiert kontrollierten Studien ergab sich daraus ein Cochrane Report aus dem Jahre 2006, in welchem gewisse Vorteile für den Overlap-repair konstatiert wurden.

Das gegenteilige Ergebnis steht damit scheinbar etwas alleine da, ist aber bei genauer Analyse der Ergebnisse äusserst plausibel. Weder fand sich nämlich postoperativ ein Unterschied sonographisch nachweisbarer Sphinkterdefekte in den beiden Gruppen, noch waren die analmanometrischen Ergebnisse unterschiedlich. Man muss also stark vermuten, dass man mit dem Overlap-Repair ein durch die Präparation bedingtes relevantes Denervationsrisiko ein-

geht, ohne einen erkennbaren Vorteil zu holen. Die End-zu-End Technik ist also weiterhin mit guten Argumenten im Rennen, vorausgesetzt man führt sie sorgfältig durch. *b.s.*

..., dass Rauchen in der Schwangerschaft zu Unterbauchschmerzen führt?

In einer Studie aus Dänemark wurden 12302 Schwangere mit Unterbauchschmerzen mit 2692 Schwangeren ohne Schmerzereignisse verglichen. Eine Regressionsanalyse zeigte, dass Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen ein höheres Schmerzrisiko hatten. Das relative Risiko für einen starken Schmerz war 1.2 für Raucherinnen und 1.5 für solche, die das Rauchen in der Schwangerschaft eingestellt haben. Die Autoren fanden einen qualitativen Zusammenhang zwischen dem Ausmass des Rauchens und der Intensität der Schmerzen. (BJOG 2010; doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02591.x)

Kommentar

Auch bei nicht Schwangeren besteht ein Zusammenhang zwischen Rauchen und Rückenschmerzen (ev. bedingt durch eine Nikotin induzierte Vasokonstriktion und Ischämie). Die obige Assoziation reiht sich ein in die lange Liste von negativen Auswirkungen des Rauchens in der Schwangerschaft. *m.k.h.*

..., dass Akupunktur auch bei Mäusen wirksam Schmerzen verminderte?

Die Forscher applizierten Mini-Akupunkturadeln an die traditionellen Akupunkturpunkte in der Nähe des Knies bei Mäusen mit entzündeten Pfoten. Die Nadeln wurden rotiert, was zu einer stark erhöhten lokalen Gewebskonzentration des Neurotransmitters Adenosin und in der Folge zu einer Schmerzreduktion führte. Wurden die Nadeln nicht rotiert, stieg das Adenosin nicht an und es kam auch nicht zu einer Schmerzverminderung. Die Antischmerzwirkung wurde verlängert durch die Gabe eines Medikamentes, das die Halbwertszeit des Adenosins im Gewebe verlangsamte (Nature Neuroscience 2010; doi:10.1038/nn.2562)

Kommentar

Diese Resultate haben, da an Tieren gewonnen, gerade deshalb einen besonderen Wert. Dies wird untermauert durch die Akupunktur-induzierten biochemischen Veränderungen. *m.k.h.*

..., dass die prophylaktische Mastektomie bei Trägerinnen der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 Mutation hoch effektiv ist?

245 Frauen mit der Genmutation erhielten eine vorbeugende Brust-

entfernung. In den OP Präparaten wurde 1 okkult invasives Karzinom und 11 DCIS Fälle gefunden. In der Beobachtungszeit trat in der operierten Gruppe nur ein invasives Karzinom auf. Kalkulatorisch konnten damit 15 invasive Karzinome (erwartete Inzidenz in der Hochrisikogruppe) verhindert werden. (Kaas R. et al., Ann Surg. 2010; 251:488–92)

Kommentar

Diese Ergebnisse bestätigen ähnliche Erfahrungen an anderen Institutionen. Auch unter Kosten- Nutzen Aspekten ist die prophylaktische Mastektomie für betroffene Frauen eine Alternative zu den sonst erforderlichen intensiven Kontrollen und der emotionalen Belastung bei eventuellen falsch-positiven Befunden der bildgebenden Diagnostik. Für die Aufklärung („informed consent“) ist es hilfreich Patientinnen, die sich früher für diesen Weg entschieden haben als Ansprechpartnerin ein zu beziehen.

h.p.s.

..., dass Mifepriston (Mifegyne®) erfolgreich das Spotting unter Mirena IUD reduziert?

In einer prospektiven case-control Studie erhielten Mirenaanwenderinnen 100mg Mifepriston alle 30 Tage während 3 Monaten. Sie wurden mit 50 nach Alter gematchten Mirena-

anwenderinnen ohne Intervention verglichen. Nach drei Monaten war die Zahl der Blutungsepisoden und deren Dauer (Tage) in der Mifepriston Gruppe signifikant seltener und kürzer (6 vs 12,5 Tage $p < 0,01$) (2,5 vs 3 Episoden $p < 0,05$). Die Patientenzufriedenheit in der Mifepriston Gruppe war signifikant höher (75 % vs 44 %). Die Wirkung hielt auch noch drei Monate nach Stopp des Mifepriston an (6 vs 15 Tage $p = 0,008$ nach 6 Monaten). (Lal, S. et al. Int J. Gynecol. Obstet. 2010; 109:128–130).

Kommentar

Die Aussagekraft dieser Studie ist durch das Fehlen eines prospektiv randomisierten Vergleichs eingeschränkt. Trotzdem macht es für mich Sinn, aufgrund dieser Studie bei der nächsten Patientin mit diesem Problem einmal Mifepriston einzusetzen.

m.k.h.

..., dass die Chance auf eine erfolgreich ausgetragene Schwangerschaft nach einer Fehlgeburt unabhängig davon ist, ob die Fehlgeburt über eine Abortcurettage, eine medikamentöse Behandlung oder über Zuwarten behandelt wurde?

Die Studie wurde in England bei 1200 Frauen durchgeführt, welche eine Fehlgeburt vor der 13. SSW erlitten hatten. Fünf Jahre nach diesem

Ereignis hatten in den einzelnen Gruppen zwischen 79 und 83.8 % eine Schwangerschaft ausgetragen. Der Abstand zwischen der Fehlgeburt und dem nachfolgenden Geburtseignis war erwartungsgemäss abhängig vom mütterlichen Alter und von vorausgegangen Fehlgeburten. Ebenfalls erwartungsgemäss ergab sich eine negative Korrelation zwischen nachfolgender, erfolgreicher Schwangerschaft und der Anzahl der vorausgegangen Fehlgeburten: 73.5 % bei einer Fehlgeburt 67.3 % nach zwei Fehlgeburten, aber immerhin noch 58.3 % nach drei und mehr vorausgegangen Fehlgeburten.

Ebenfalls nicht überraschend: Medikamentöse Behandlung oder Zuwarten war signifikant korreliert mit vermehrtem Blutverlust. (BMJ 2009; 339:910).

Kommentar

Wer sich also vor einem Blutungsrisiko bzw. einer ungeplanten notfallmässigen und längeren klinischen Behandlung schützen will, für den ist die geplante Abortcurettage offensichtlich immer noch die beste Strategie. Entsprechende Aufklärung ist angebracht.

b.s.

..., dass das Klinefelter Syndrome der größte bekannte Risikofaktor für Brustkrebs bei Männern ist?

Brustkrebs bei Männern ist in den letzten 25 Jahren häufiger geworden, dennoch beträgt die Häufigkeit immer noch weniger als 1 % aller Mammakarzinome. Aufgrund der Seltenheit des Ereignisses gibt es praktisch keine Studien zur Behandlung. Die Diagnose wird meist spät gestellt (40 % im Stadium III oder IV). Stadienbezogen ist die Überlebensrate jedoch bei Frauen und Männern vergleichbar. Interessanterweise sind 90 % der Tumoren beim Mann Östrogenrezeptor positiv und die Behandlung (Operation, Bestrahlung, adjuvante systemische Therapie) erfolgt gleich wie bei Frauen, wenn auch selten als „brusterhaltende“ Therapie. (Gómez-Raposo C. et al., Cancer Treat Rev 27 Feb 2010; Epub ahead of print)

Kommentar

In den letzten 5 Jahren wurden im Mammazentrum Hamburg 6 Männer behandelt. Das sind nur ca. 0.2 % der behandelten Karzinome. In allen Fällen war der Befund zunächst nicht richtig eingeschätzt worden. Teilweise wurde er auch von den Patienten bagatellisiert und verschleppt. Ein tastbarer Knoten sollte auch beim Mann immer mammadiagnostisch und ggf. stanziobiologisch abgeklärt werden.

h.p.s.

..., dass das Risiko von Hautinfektionen mit Klammern anstatt Nähten dreimal höher war?

Eine Metaanalyse prospektiv randomisierter und nicht randomisierter, aber qualitativ guter orthopädischer Studien hatte zum Ziel die Inzidenz oberflächlicher Hautinfektionen nach Nylonnähten oder Klammern zu vergleichen. 6 Arbeiten mit total 683 Wunden wurden analysiert. Das relative Infektionsrisiko mit Klammern war 3,83 (CI 1.38–10.6, $p < 0,01$). Bei hüftchirurgischen Eingriffen war das Risiko sogar vierfach erhöht. Kritikpunkt an der Analyse waren die relativ niedrigen Zahlen und z.T. ungenügende Verblindung der Patienten und Ärzte (Br med J. 2010; 340:747 und 719–720).

Kommentar

Weitere Studien aus der Herz- und Thoraxchirurgie kommen zum gleichen Schluss. Eine Cochrane Metaanalyse nach elektivem Kaiserschnitt zeigte hingegen, dass Klammernähte zwar etwas weniger Zeit beanspru-

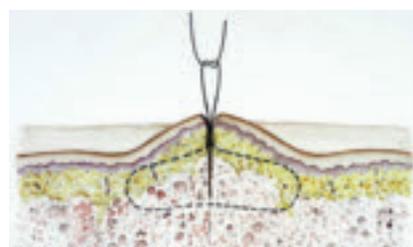


Abb. Evertierende Subkorialnaht

chen, Nähte aber mit weniger postoperativen Schmerzen verbunden sind. Ein kosmetischer Unterschied nach 6 Wochen bestand nicht (Cochrane Database Syst.rev 2003; (2):CD003577). Nach Laparotomien führten Klammern zu mehr Schmerzen und schlechterem kosmetischem Resultat. Kein Unterschied bestand hinsichtlich Infektionsrisiko (Br J. Surg 1992; 79:1172–3).

Wenn man bedenkt, dass der Zeitgewinn von zwei bis drei Minuten bei Staplernäht nur gering ist und durch die Zeit beim Entfernen mehr als kompensiert wird, und dass Klammern teurer sind, spricht aus meiner Sicht nichts für die Verwendung von Klammern. Wir verwenden bei der Sectio caesarea neben der Naht der Scarpafaszie zur optimalen Eversion der Wundränder (wegen Spannungsarmut sehr gutes kosmetisches Ergebnis im Gegensatz zu relativ häufig zu beobachtenden eingezogenen Sectionnarben) eine evertierende Einzelknopfnaht (s. Abb. 1 und Frauenheilkunde aktuell 2/06: Hautverschluss so oder so; im Internet zugänglich). Diese subkoriale evertierende Naht ist auch für Längsschnitte und Mammanähte, auch plastische Chirurgie, sehr geeignet.

m.k.h.

..., dass topisches Pimecrolimus (Elidel®) Crème wirksam war beim vulvären Lichen sclerosus (LS)?

Bei 29 Frauen mit histologisch gesichertem aktivem LS, die erfolglos mit der traditionellen Therapie (lokale Corticosteroide) vorbehandelt waren, wurde die Wirksamkeit des Immunsuppressivums Pimecrolimus getestet. Nach zwei Monaten hatten 20 von 25, welche die Crème anwendeten eine partielle oder vollständige klinische Remission. Histologische Biopsien zeigten eine Reduktion der inflammatorischen lymphoiden Infiltrate und eine Downregulation der CD3+T und CD8+T Zellen und CD57+ natural killer cells und auch eine Reduktion des Makrophagenmarkers CD68 (Kauppila S. et al. Am J. Obstet. Gynecol. 2010; 202:181.e1–4).

Kommentar

LS Patientinnen sind nicht in jedem Fall einfach und erfolgreich zu behandeln. Als first line Therapie gelten heute topische Corticosteroide ev. im Wechsel mit fettenden Salben. Der topische Immunmodulator und Calcineurinhemmer Pimecrolimus (Elidel®) wurde zur Behandlung entzündlicher Hautveränderungen (u.a. auch Autoimmundermatitis) entwickelt. Da beim LS T-Lymphozyten involviert sind, ist die theoretische Grundlage für die Anwendung dieser neuen Therapie vorhanden. Die klinische Remission ging einher

mit einer Reduktion der CD3+T- und CD8+ zytotoxischen T-Lymphozyten. Die Therapie wurde von den Patienten sehr gut toleriert. Wir selbst haben mit dem neuen Wirkprinzip bei LS bisher vereinzelt ein gutes Resultat erzielt. Auf jeden Fall eine wichtige und möglicherweise Erfolg versprechende Erweiterung unseres therapeutischen Armamentariums für diese, nicht immer einfach zu behandelnde, Krankheit.

m.k.h.

..., dass Toremifen und Tamoxifen in einer Studie (North American Fareston versus Tamoxifen Adjuvant trial) in der adjuvanten Therapie des ER positiven Mammakarzinoms vergleichbar wirksam sind?

Weder beim krankheitsfreien Überleben noch beim Gesamtüberleben gab es bei 1813 peri- und postmenopausalen Frauen statistisch signifikante Unterschiede. Damit könnte Toremifen eine Alternative zur adjuvanten Behandlung bieten. (Lewis J.L. et al., Cancer 2010; 116:2307–15)

Kommentar

„Toremifen ist ein neu entwickeltes Antiöstrogen und erst seit kurzem im Handel. Die östrogenähnlichen Wirkungen sind bei Toremifen deutlich geringer als bei Tamoxifen. Deshalb treten bei diesem Mittel weniger und seltener unerwünschte Wirkungen

auf.“ Steht im Handbuch Medikamente der Stiftung Warentest. Dies hat zu einer Verunsicherung vieler Patientinnen geführt. Bislang ist Toremifen (Fareston®) nur zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Toremifen ist ebenfalls ein Wirkstoff der Gruppe der selektiven Oestrogenrezeptor Modulatoren und hat je nach Gewebe oestrogen agonistische oder oestrogenantagonistische Effekte. Ein möglicher Vorteil des Toremifens ist seine positiverer Einfluss auf das Lipidprofil im Vergleich zu Tamoxifen (Tominaga T., Jpn J. Clin. Oncol. 2010).

Aber unter der Behandlung mit dem Antiöstrogen Toremifen kann es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) kommen, was ein Risikofaktor für den plötzlichen Herztod ist. Diese Veränderungen betreffen Patientinnen mit bekannter Verlängerung des QTc-Intervalls sowie die Einnahme von Medikamenten, die das QTc-Intervall verlängern können (Kontraindikationen). Zur Vorsicht wird geraten bei Patientinnen mit „andauernden proarrhythmischen Beschwerden“, etwa nach Herzinfarkt. Falls Zeichen oder Symptome einer Herzrhythmusstörung beobachtet werden, sollte die Therapie abgebrochen und ein EKG durchgeführt werden, fordern die Fachinformationen.

h.p.s.