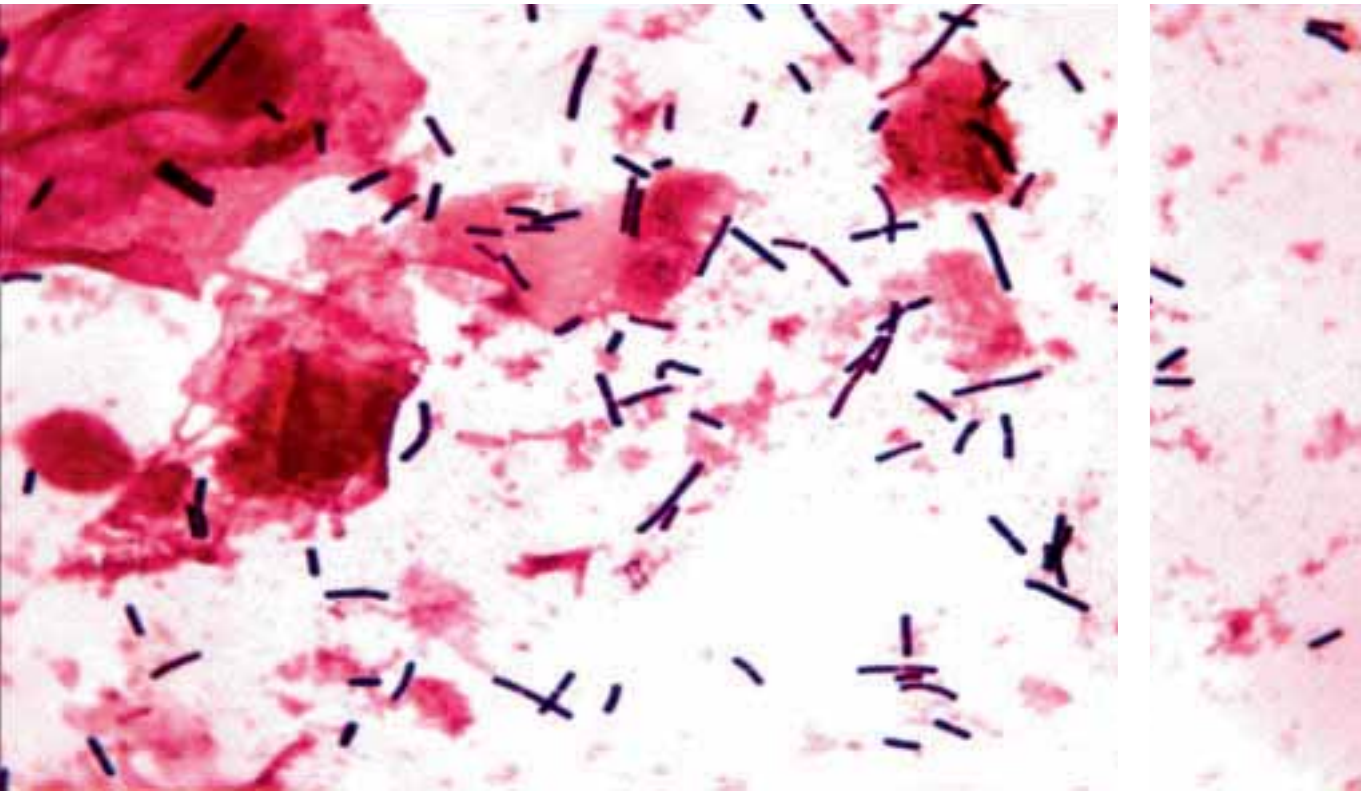
3 I 10

FHA
Frauenheilkunde aktuell



Innovationen in der minimal invasiven Chirurgie (Teil 2)

weitere Themen

Jetlag 28
Senologie up to date 34
Sonoquiz 45
Kurioses 46
Im Dialog: Probiotika 48
Fragebogen 50

Daten Fakten Analysen

ISSN 1021-5697

FHA
Frauenheilkunde aktuell
www.frauenheilkunde-aktuell.ch

© Copyright 2010 bei den Herausgebern
ISSN 1021-5697

in

- TaiChi bei Fibromyalgie
  (N. Engl. J Med 2010; 363:743–54)
- Ulipristal zur postkoitalen Antikonzeption
  (Lancet 2010; 375:555–562)
- Orale Bisphosphonate senken das Brustkrebsrisiko
  (J Clin Oncol. 2010; 28:3582)

out

- Akupunktur zur Schmerzerleichterung bei der Geburt
  (BJOG 2010; 117:907–920)
- Früchte- und Gemüsekonsum reduzieren Krebsrisiko
  (J Natl Cancer Inst 2010; 102:529–537)
- 1000mg Vitamin C und 400IE Vitamin E, als Prophylaxe einer Schwangerschafts-induzierten Hypertension
  (N. Engl. J Med 2010; 362:1282–1291)

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

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: Lactobacillus sp. als Gram-Färbungspräparat, wie er in der Normalflora der Vagina vorkommt (Bildmaterial von Fr. Prof. Dr. G. von Pfyffer, Chefmikrobiologin, Institut für Med. Mikrobiologie, Luzerner Kantonsspital)

Inhalt 19/3/2010

Betrifft	Bad Science ***Die Herausgeber***	3
Thema	Innovationen in der endoskopischen Chirurgie (Teil 2) ***Prof. Michael D. Müller, Prof. Michael K. Hohl***	5
Für Sie kommentiert	Calcium-Substitution und Osteoporose: Erhöht sich das Herzinfarktrisiko? Was tun für Schwangere mit einer Frühgeburtsanamnese? Teilbrustbestrahlung – Ergebnisse der TARGIT Studie	11
Wussten Sie schon ...	Probiotika bei puerperaler Mastitis; Probiotika bei rezidivierender bakterieller Vaginose (BV); Bevacizumab beim Ovarialkarzinom; Rauchen während der Schwangerschaft mit Vorteilen; Die Diagnose Zwillingsschwangerschaft ist immer falsch; Ulipristal bei der postkoitalen Antikonzeption überlegen; Patientinnen haben nach laparoskopischer Hysterektomie signifikant weniger Schmerzen als nach vaginaler Hysterektomie; die Schmerzwahrnehmung ändert sich während dem Menstruationszyklus; Kein Vorteil beim Ausschleichen einer hormonellen Therapie; Symposium für integrative Onkologie; Ritalin bei Chemotherapie-induzierter Asthenie	22
Spezial	Jetlag ***Prof. Bernhard Schüssler***	28
Senologie Update	SSRI als suizidaler Inhibitor von Tamoxifen? ***Dr. Rebekka Blechman, Dr. Nik Hauser***	34
Kongressbericht	ASCO News 2010 ***Dr. Natalja Soiber, Dr. Nik Hauser***	39
Internet-News	www.mrkh-betroffene.ch www.frauenrechte.de	42
Sonoquiz	Was ist das?	45
Kurioses	Adalat zur Wehenhemmung	46
Im Dialog	Sind Probiotika die Antibiotika von Morgen, Herr Dr. Rossi? ***Prof. Bernhard Schüssler***	48
Fragebogen	***Dr. Christiane Roth***	50

Bad Science

Wir ärgern uns kaum mehr über die Verzerrung von medizinischen „News“ in den Medien, sind aber doch erstaunt, wie schwierig es ist im Gespräch mit unserer Patientinnen die „verrückten“ Fakten zu begradigen.

Wenn wir uns damit manchmal schwer tun – *www.badscience.net* – ist eine Fundgrube für gute Argumente. Ben Goldacre, Psychiater und Kolumnist des „Guardian“ findet für die meisten aktuellen Themen für Laien gut verständliche logische und auch witzige Argumente. Eine Trouvaille sind die zahlreichen Artikel zur Alternativmedizin, „The end of homeopathy?“ z.B. ist eine wahre Perle. Er kritisiert unter anderem die Pillenwut der Homöopathen. Für jedes Zipperlein gibt es eine Pille, die nachgewiesenermassen nicht mehr kann als ein Placebo. Dies ist eben viel einfacher, als nach den wahren Ursachen von Problemen zu suchen. Damit berührt er ein generelles Problem in der Medizin.

Was hingegen „good science“ kennzeichnet, darüber ist sich die naturwissenschaftliche Gemeinschaft ziemlich einig. Was davon in unserer »Frauenheilkunde aktuell« erscheint, ist zwangsläufig eine subjektive und auch willkürliche Auswahl von uns Herausgebern. Dabei sind wir auch nicht gefeit vor „bad science“.

Eines der wichtigsten Kriterien bei der Auswahl ist für uns ein bonmot des unvergessenen George Morley (s. auch FHA 15/4/2006: Morleyisms The book of sayings): „A difference to be a difference must *make* a difference“. Hat diese oder jene Information das Potential unser praktisches ärztliches Handeln zu ändern oder zu bestätigen, oder ist sie einfach nur interessant? Ja, unsere Auswahl ist willkürlich und auch inkomplett, aber so gut es geht doch bedacht.

Die Herausgeber

Prof. Michel Müller
Prof. Michael K. Hohl
Universitätsfrauenklinik Bern
Frauenklinik
Kantonsspital Baden

Innovationen in der endoskopischen Chirurgie (Teil 2)

Von der Koagulation zur Versiegelung der Gefässe

Über viele Jahre wurden die meisten endoskopischen Eingriffe mit Hilfe der bipolaren Koagulation durchgeführt. Der grosse Nachteil der klassischen elektrochirurgischen Geräte ist die „laterale“ thermische Ausbreitung. Bei der bipolaren Koagulation wird das zu koagulierende Gewebe langsam erhitzt und intra- und extrazelluläres Wasser verdampft. Das koagulierte Gewebe schrumpft und das umgebende Gewebe wird ebenfalls erhitzt. So besteht die Gefahr einer thermischen Schädigung von sensiblen Strukturen, wie z.B. des Ureters.
In den letzten Jahren sind verschiedene neue Systeme entwickelt worden, die weniger gefährlich sein sollen. So werden die Gefässe heutzutage meist nicht mehr koaguliert, sondern „versiegelt“.

Nachfolgend sind die vier gängigsten Systeme kurz vorgestellt und in Tabelle 1 mit ihren Hauptcharakteristika zusammengefasst und verglichen.

Die verschiedenen Ultraschall-Skalpelle (Ultracission®, Sonosurg®) nutzen Ultraschallenergie zum hämostatischen Schneiden und / oder zur Koagulation von Weichgewebe aus. Der Generator des Systems liefert elektrische Energie an ein Handstück und dieses wandelt die Energie in mechanische Bewegung um und verstärkt diese. Danach wird die Ultraschallenergie auf das Instrument übertragen, so dass diese mit 55‘000 Schwingungen pro Sekunde in Längsrichtung schwingt.
Beim PlasmaKinetiksystem (Gyrus®) wird bipolarer Strom verwendet, der aber so konzipiert ist, dass eine hohe Stromdichte bei niedriger Voltzahl aufs Gewebe einwirkt. Die Zange des Instruments misst die Impedanz des koagulierten Gewebes konstant, und die aufs Gewebe applizierte Energie wird entsprechend angepasst. Das System liefert die elektrochirurgische Energie durch eine Serie von kurzen Impulsen, so dass das Gewebe zwischen den Pulsen kurz abkühlen kann. Die Erhitzung von anliegendem Gewebe wird so, im Vergleich zur konventionellen bipolaren Zange, verringert.

Das Ligasure® ist ein System welches ebenfalls eine hohe uniforme Kompression des Gewebes erzielt und gleichzeitig die Wirkung aufs Gewebe misst und die Energie Lieferung dementsprechend anpasst. Durch Kombination des definierten Druckes und der kontrollierten Energieabgabe verschweißt Kollagen und Elastinfasern zu einer dauerhaften Verbindung, die unter Druck aushärtet. Diese Fusion ist permanent.

Das EnSeal® System verwendet eine spezielle Nanotechnologie welche die Energie in der Wechselwirkung Elektrode – Gewebe konstant misst. Die Zangen sind Tempe-

Tab. 1. Zusammenfassende Bewertung aus verschiedenen Studien.

System	Minimale thermische Ausbreitung	Zuverlässigkeit bei Gefässen bis 7 mm	Wirksamkeit bzw. notwendige „Einwirkdauer“	Benutzer Unabhängigkeit	Einsatzvielfalt
Harmonic Scalpel (Ultracission®, Sonosurg®)	++	-	++	-	++
Gyrus PK	-	-	++	+/-	+/-
LigaSure	+	++	+	++	+/-
EnSeal	+/-	++	-	++	-

Zur Erstellung dieser Tabelle wurden prospektive Studien zusammengefasst, die vorwiegend im Tiermodell durchgeführt wurden. Die Tabelle ist als Interpretation dieser Studien anzusehen. Aufgeführt sind nur Systeme mit publizierten Studien

ratur sensitiv und „analysieren“ die Eigenschaften des Gewebes. Durch gleichzeitiges und gleichmässiges Verteilen des Druckes in der Zange kommt es zu einer regelmässigen Einwirkung aufs Gewebe und zur Versiegelung der Gefässe.

Kommentar
Nach unserer Erfahrung bieten die genannten Systeme, gegenüber der klassischen Bikoagulation, neben theoretischen auch praktisch spürbare Vorteile. Ein „sanfteres“ Versiegeln gegenüber einer einfachen Bikoagulation führt zu weniger Carbonisierung und Verklebung des Instruments mit dem Gewebe (deshalb kein Aufreissen der Gefässe beim Entfernen des Instrumentes oder Aufplatzen, vor allem von Venen zu Beginn der Koagulation). Persönliche Präferenzen entscheiden heute weitgehend für welches System man sich entscheidet.

Ein kleiner Schnitt für die Chirurgen, ein grosser Schritt für die Patientin?

Im Gegensatz zum da Vinci System mit mindestens 4 Zugängen für die Roboterarme plus zusätzliche für den Assistenten, stehen weitere jüngst vorangetriebene Innovationen mit dem Ziel die Zahl der Zugänge reduzieren. Dies führte zur Entwicklung der „Transumbilical Laparoendoscopic Single-Site Surgery“, welche sich die einzige, gewissermaßen natürliche Narbe des Menschen – den Bauchnabel – zu Nutze macht, um über diesen Weg die Kamera- und sämtliche Arbeitstrokare einzubringen. Der nächste Schritt dieses „Minimierungsgedanken“ war die Weiterentwicklung zur narbenlosen Chirurgie, dem NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) Verfahren. Dadurch soll das kosmetische Ergebnis weiter verbessert und die Morbidität verringert werden.

SILS, LESS und S-Portal
Allen drei Methoden (SILS = Single-Incision Laparoscopic Surgery; LESS = Laparo-Endoscopic Single-Site Surgery; S-Portal = single Portal) ist gemeinsam, dass nur eine Inzision von knapp 15–20mm im Bauchnabel vorgenommen wird (Abb. 1). Dieser Hautschnitt kommt in die Tiefe des Nabels zu liegen und führt somit am Ende des Eingriffes zu einer kaum sichtbaren Narbe. Diese neuen Techniken wurden dank der Entwicklung kleinerer guten 5mm-Optiken und abwinkelbarer (an Ihrer Spitze bis zu 80°) und rotikulierbarer laparoskopischer Instrumente möglich (Abb. 2).

Abb. 1. Single Site Surgery

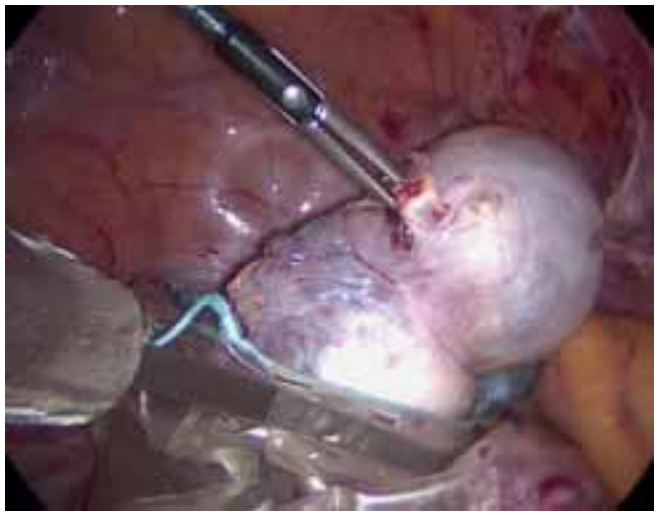


Abb. 2. abgewinkelte Instrumente

Single Incision Eingriffe unterscheiden sich punkto Vorbereitung und Lagerung der Patientinnen nicht von den traditionellen endoskopischen Eingriffen. Der Eingriff sollte von einem laparoskopisch versierten Chirurgen mit einem gut eingespielten Kamera-Assistenten vorgenommen werden. Da Operateur und Assistent auf sehr engem Raum zusammen arbeiten ist ein gutes Teamwork Voraussetzung für einen erfolgreichen Eingriff.

Der Hautschnitt erfolgt transumbilical nach Hervorluxieren des Nabels am Nabelgrund über zwei Zentimeter. Der Trokar wird anschliessend durch diese Incision eingebracht. Ein Port dient der Optik, die traditionellen geraden oder die neu entwickelten abwinkel- und rotikulierbaren 5-mm Instrumente werden in den zwei bis drei verbleibenden Ports eingebracht.

Wenngleich diese komplexe Operationstechnik in spezialisierten Zentren erfolgreich anwendbar ist, gilt es zu hinterfragen, ob sie überall sinnvoll übertragbar ist. Die Operationszeiten werden bei aufwendigen Eingriffen aufgrund der notwendigen und mühsamen, streckenweise chirurgisch nicht eleganten Überkreuzmethode der Instrumente deutlich verlängert. Initial sollten nur Indikationen operiert werden die routinemässig im Alltag laparoskopisch angegangen werden und mit zwei Instrumenten durchgeführt werden können, wie zum Beispiel Ovarialzysten.

Kommentar
Die „Einstichchirugie“ ist sicherlich ein weiterer Evolutionsschritt in der Laparoskopie.
Unbestritten ist der kosmetische Vorteil. Während die Laparoskopie im Vergleich zur offenen Chirurgie aber eindeutig zu einer Verringerung der chirurgisch bedingten Morbidität geführt hat, muss erst gezeigt werden, ob auch die neue SILS-Technik im Vergleich zur traditionellen Laparoskopie zu einer nochmaligen Verbesserung der Morbidität und des Outcomes der Patienten beitragen kann. Mit dem heutigen Material lassen die ständigen Instrumentenkollisionen solche Eingriffe zumindest derzeit noch sehr mühsam, zeitraubend und damit fragwürdig erscheinen. Dies kann und wird sich mit ständiger Verbesserung der Optiken und Instrumente ändern. Insbesondere scheint die Kombination mit dem daVinci-Roboter, bei welcher evtl. alle Roboter-Instrumente über einen umbilikalen Zugang eingebracht werden, vielversprechend.

Im Gegensatz zur Roboter assistierten Chirurgie bestehen weitere, von der Industrie vorangetriebene Innovationen, welche mit nur einer oder gar keiner Inzision an der Bauchwand verbunden sind.

„Narbenlose“ Chirurgie

Das Konzept der narbenlosen Chirurgie hat in unserem Fachgebiet mit den vaginalen Eingriffen Tradition. So wurde die erste geplante vaginale Hysterektomie 1813 von Conrad Langenbeck durchgeführt und schon 1906 hat der Gynäkologe Dimitry Ott die ersten Appendektomien durch eine hintere Kolpotomie beschrieben. Auch

ist die hintere Kolpotomie oft eine gute Lösung um grössere Ovarialtumoren transvaginal zu entfernen und so die Hautnarben klein zu halten.

Das Konzept der narbenlosen Chirurgie versucht den minimal-invasiven Weg weiter zu entwickeln in dem die Inzision der Haut und der Bauchdecke vermieden werden. Die Instrumente werden durch „natürliche“ Körperöffnungen eingeführt und das Zielorgan wird durch instrumentelle Penetration der Wandung des Magen-Darm-Trakts, der Blase oder der Vagina erreicht. Die verschiedenen Eingriffe werden unter dem Begriff NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) zusammengefasst. Zur Zeit beschäftigt sich die Entwicklung dieser neuen Technologien vor allem mit der Definition von Zielen und Wegen von verschiedenen Eingriffen, dem „Ausloten“ technischer Möglichkeiten und der Suche nach anatomischen und technischen Zugangsvarianten und dem abschätzen des klinischen Potentials. So sind zum Beispiel im Tiermodell transgastrische Tubensterilisationen beschrieben worden.

Die intraluminale flexible Endoskopie des Magen-Darm-Trakts wird bereits seit 5 Jahrzehnten angewandt und entwickelte sich dabei von einfachen diagnostischen Verfahren zu immer mehr invasiven Prozeduren. Zur Durchführung dieser komplexeren Eingriffe mussten neue flexible Endoskope entwickelt werden, die ebenfalls bei den NOTES Eingriffen verwendet werden.

In der Gynäkologie haben bis anhin nur die „starren“ Systeme Anwendung in der Form der Transvaginalen Endoskopie (TVE) und der Hydrolaparoskopie gefunden. Beide Techniken werden über einen transvaginalen Zugang zur endoskopischen Inspektion des kleinen Beckens, der Tuben und der Ovarien im Falle einer Infertilität angewandt, wobei physiologische Kochsalzlösung als Distensionsmedium dient. Neben der reinen Diagnostik sind bei diesen Operationsverfahren auch kleinere operative Eingriffe möglich. So steht dem Operateur neben

Abb. 3. Laparoskopische Kontrolle einer Transvaginalen Endoskopie

einem Diagnoseschaft auch ein Operationsschaft mit einem Arbeitskanal für semiflexible 5 Charr. Instrumente zur Verfügung. Mögliche Eingriffe sind die Koagulation von kleinen Endometrioseherden mit Hilfe bipolarer 5 Charr. Elektroden, Ovarian Drilling, Lösen von feinen Adhesionen oder eine Biopsieentnahme. Der grosse Nachteil beider Systeme ist, dass die starre Optik knapp unterhalb der sacrouterinen Ligamente eingeführt wird (Abb. 3). Der oberhalb dieser Ligamente gelegene Bereich des kleinen Beckens, ein Ort wo bekanntlich oft Endometrioseherde lokalisiert sind, kann nicht eingesehen werden. Falls sich diese Methoden etablieren wollen müssen auch hier flexible Endoskope gebraucht werden um eine genaue Diagnostik durchführen zu können.

Kommentar
Aus unserer Sicht ist ein transgastricher Zugang in der Gynäkologie derzeit nicht sinnvoll, weil der Nutzen in keinem vernünftigen Verhältnis zum potentiellen Schaden (Insuffizienz der gastrischen Perforationsstelle) steht. Der „natürliche“ transvaginale Zugang ist in der

2. Gynäkologisches Symposium

HYSTEREKTOMIE – METHODIK, TECHNIK, GRENZEN

15. BIS 16. NOVEMBER 2010

EUROPEAN SURGICAL INSTITUTE,
NORDERSTEDT

Ethicon Endo-Surgery
PART OF THE Johnson & Johnson FAMILY OF COMPANIES

weitere Informationen:
www.esi-online.de

Anmeldung:
European Surgical Institute
Tel: +49 (0) 40 5297 - 3236
Fax:+49 (0) 40 5297 - 3239
E-Mail: info@esi-online.de

Gynäkologie gegeben. Bevor sich das NOTES Verfahren jedoch in der Gynäkologie durchsetzt müssen noch ein Paar essenzielle Probleme geklärt werden. So muss eine Verhütung bakterieller Kontamination des Peritoneal- und Retroperitonealraums, das Vermeiden und Stillen von Blutungen, die Aufrechterhaltung der Innendruckbalance zwischen Peritonealraum und vaginal Lumen gewährleistet sein. Alle Autoren weisen darauf hin, dass weitere instrumententechnische und methodische Verbesserungen notwendig sind, um das Konzept der narbenlosen Eingriffe weiter zu entwickeln.

Umsetzung von Innovationen in die gynäkologische Praxis

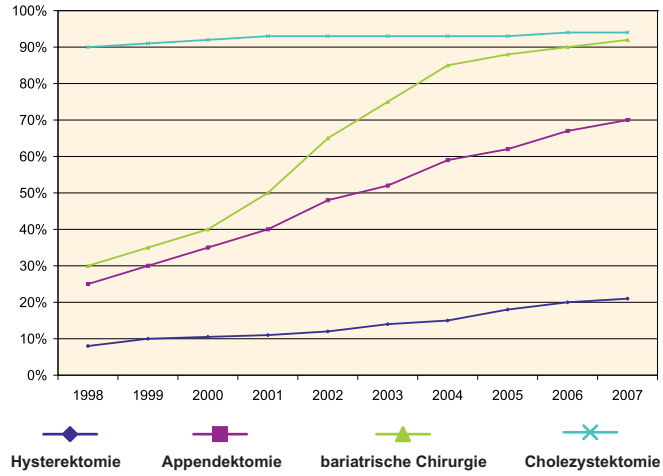
Während in der öffentlichen Diskussion stetig neue auf den Markt drängende Innovationen im Vordergrund stehen, bleibt eine harte Tatsache bestehen: Nach wie vor verhalten sich, im Gegensatz zu den Viszeralchirurgen viele Gynäkologen gegenüber der minimal-invasiven Operationstechnik als weitgehend resistent.

Während heute über 95 % aller Cholezystektomien laparoskopisch erfolgen, bleibt die Standardoperation der Gynäkologie – die Hysterektomie – auf einem bedenklich tiefen Niveau von weniger als 20 % stehen (dies gilt im Wesentlichen auch für die Schweiz) (Tab. 2).

Das drängendste Problem in der Gynäkologie besteht deshalb nicht darin immer die letzten und neuesten Innovationen anzuwenden, sondern das bereits bewährte, erprobte in relevantem Masse breit umzusetzen.

Dies ist auch ein zentrales Anliegen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE der gynécologie suisse). Ihr Dreistufenkonzept bildet eine wichtige Grundlage auf dem Weg zur operativen Kompetenz in minimal-invasiver OP-Technik (1. Stufe Basiskurs in Davos, 2. Stufe Fortgeschrittene Kurse in swissendos

Tab. 2. Minimal-invasive Chirurgie: Umsetzung in der Praxis
Quelle: 2004–2007 Thomson Reuters (industry estimates)



Fribourg, 3. Stufe operatives Tutoring bei Mitgliedern der AGE).

Trotzdem ist die Verbreitung der neuen minimal-invasiven Technik in breitem Mass bis heute noch nicht gelungen. Wahrscheinlich geht es letztlich nur über das systematische jahrelange Training junger Kolleginnen und Kollegen im Rahmen der Facharztausbildung.

Nach wie vor gehört jedoch in manchen Ausbildungskliniken die minimal-invasive Hysterektomie nicht zum Standard. Es wäre also zu fordern, dass Ausbildungskliniken sich dem Primat der minimal-invasiven Chirurgie verpflichteten und damit die strukturellen Voraussetzungen zur Umsetzung der (nicht mehr so) neuen operativen Techniken schafften. Zu diskutieren wäre beispielsweise, dass für den Status einer A-Klinik der Anteil der minimal-invasiven Hysterektomien bei benignen Indikationen mindestens 50 % beträgt. In einem weiteren Schritt wäre das Gleiche für B-Kliniken zu fordern.

Wir sind gespannt, ob gynécologie suisse Hand für diese Diskussion bieten kann.

Calcium-Substitution und Osteoporose: Erhöht sich das Herzinfarktrisiko?

Das öffentliche Bewusstsein für Osteoporose und deren Prävention ist in den letzten Jahren drastisch gestiegen. Dafür gibt es im Wesentlichen 2 Ursachen:

1. Vorstufen der Osteoporose über Densitometrie frühzeitig zu diagnostizieren.
2. Wirksame Behandlungsstrategien.

Eine adäquate tägliche Calciumzufuhr ist in diesem Konzept ein zentraler Bestandteil. Calcium-Substitution ist also en vogue. Allein in den USA wird der Markt auf 1 Milliarde Dollar/Jahr geschätzt. Unklar ist allerdings, inwieweit Calcium als Nebeneffekt Schäden in der Gefässwand verursachen könnte. Einerseits gibt es Studien die dem Calcium einen protektiven Effekt am Gefässsystem zuschreiben (Am. J. Hypertens, 1999; 12:84–92), andererseits aber auch solche, die bezogen auf Myokardinfarkt, aber auch bei Patienten mit Nierenschäden ein Risiko nachweisen können (N. Engl. J. Med. 2000; 342:1478–1483; BMJ 2008; 336:262–266).
Um in dieser wichtigen Frage Klarheit zu schaffen, wurde deshalb kürzlich eine Metaanalyse aus 15 Studien mit insgesamt fast 14000 Patientinnen in Gang gesetzt, die der Frage nachgehen sollte, welche gefässbezogenen Risiken eine Calcium-Substitution **(ohne Vitamin D!)** möglicherweise beinhaltet (BMJ 2010; 341: c3691 doi: 10.1136/BMJ. c3691).
Tatsächlich zeigt diese Studie ein auf 1.27 erhöhtes Myokardinfarktrisiko für die Calcium-Substitution gegenüber Placebo auf. Das Schlaganfallrisiko sowie das Sterberisiko waren nicht erhöht. Ein Begleit-Editorial, erstellt durch eine Gruppe von Kardiologen, gibt diesen Ergebnissen nochmals zusätzlich Gewicht: «In der Zwischenzeit», schreiben die Autoren abschliessend, «sollte man wegen der unklaren Sachlage bei Patienten mit Osteoporose kein Calcium mehr einsetzen, sei es alleine, oder in Kombination mit Vitamin D, es sei denn, dass diese Patienten ein effektives Behandlungsregime für die Osteoporose erhalten (z. B. Raloxifen, Bisphosphonate).» (BMJ 2010;341: c3856).

Kommentar
Osteopenie ist, könnte man etwas provokativ formulieren, die Mode-Diagnose bei fast allen Frauen, die sich heute in der Postmenopause über Densitometrie hinsichtlich ihres Osteoporoserisikos screenen lassen. Diese Diagnose ist immer auch mit dem Hinweis für eine lebenslange Calcium-Vitamin D3 Substitution verbunden. Insofern hat die oben genannte Studie und ihr Kommentar eine erhebliche Tragweite. Die Laienpresse hat das als erste begriffen. Bereits am 30.07.2010 konnte man in der Süddeutschen Zeitung die Ergebnisse dieser Studie und insbesondere die Wertung des Editorials nachlesen: «Patienten mit Osteoporose sollten kein Calcium mehr bekommen,» übersetzt diese Zeitung den BMJ-Kommentar, dazu sogar noch fahrlässig falsch. Mittlerweile ist dieses Thema auch in der Schweizer Sonntagspresse angekommen. Der Aufruhr unter den betroffenen Frauen ist erwartungsgemäss gross, beinahe täglich hagelt es entsprechende Anfragen. Weil es also offensichtlich ein brisantes Thema ist und von hoher praktischer Relevanz, haben wir bei den beiden Experten, Herrn Prof. Paul Erne, Kardiologe und Herrn PD. Dr. Christoph Henzen, Endokrinologe, Luzerner Kantonsspital, nachgefragt:

Prof. Erne: *Eigentlich würden wir in einer Analyse von Studien voraussetzen, dass eine wirkliche Wirkung oder Nebenwirkung Dosis-abhängig zunimmt (was in dieser Metaanalyse nicht der Fall ist) und dass die Resultate eine gewisse Konsistenz haben, also in den meisten Studien ein eindeutiger Trend erkennbar ist, der vielleicht wegen zu kleiner Studienpopulation erst in einer Metaanalyse signifikant wird. Auch das trifft hier nicht zu. Wir finden auch keine Signifikanzen im Bereich des Schlaganfalls oder anderen kardiovaskulären Krankheiten. Damit stellt sich die Frage, weshalb lediglich ein leicht erhöhtes Risiko beim Infarkt dokumentiert werden konnte und wie valide die Daten tatsächlich sind. So gesehen scheint der*

Kernaussagen

- Die alleinige Calciumsubstitution zur Prophylaxe der Osteoporose ist einerseits nicht fraktur- risikomindernd andererseits möglicherweise mit einem erhöhtem Herzinfarktrisiko verbunden.
- Flächendeckenden Calcium-Vitamin D3 Prophylaxestrategien z.B. bei «Osteopenie» müssen kritisch hinterfragt werden, da deren Nutzen zuwenig belegt ist.
- Bei der Dosierung sollten 1200 mg/ Tag Gesamt-Calcium (Nahrung und Tabletten) nicht überschritten werden.
- Vitamin D Mangel sollte gezielt gesucht (z. B. ältere Heimbewohner) und therapiert werden (1000 IE/Tag oder 1 × 300 000 IE/ Jahr

sehr apodiktisch gefasste Schluss im Editorial zu dieser Arbeit weit über das Ziel hinauszugehen. Gleichwohl sollte uns diese Studie dazu zwingen, einigen grundsätzlichen Punkten wieder mehr Beachtung schenken. Diese sind:

1. *Wenn eine Substanz angereichert wird, muss man vorgängig einen Mangel dokumentieren und dann ersetzen. Das sollte für Calcium genauso, wie für Vitamin D gelten.*
2. *Es gibt keinen Grund, Calcium nicht in Kombination mit Vitamin D abzugeben.*
3. *Wenn man Patienten behandelt, bei denen ein erhebliches Risiko für eine koronare Herzkrankheit vorliegt, dann müssen diese auch entsprechend betreut und kontrolliert werden.*

***PD. Dr. Henzen**: Trotz der berechtigten Zweifel an der Validität dieser Studie, welche sich auch darin ausdrückt, dass es zwar vermehrt Myokardinfarkte unter Calcium-Einnahme haben soll, aber ohne gleichzeitige Zunahme der Mortalität, führen diese Ergebnisse dazu, grundsätzliche Behandlungsstrategien zur Osteoporoseprävention zu überdenken. Sicher ist die alleinige Calciumgabe keine richtige Strategie; nicht so sehr, weil sie möglicherweise das Herzinfarktrisiko vermehrt, sondern vielmehr weil sie keinen gesicherten Effekt auf das Frakturrisiko hat. Aber auch die Kombination von Calcium-Vitamin D kann bei erhöhter Osteoporose-Risikogefährdung nur wenig ausrichten. So zeigen beispielsweise Daten aus der WHI Studie für eine postmenopausale Calcium und Vitamin D3 Supplementation als Osteoporose-Prophylaxe keinen Nutzen (N. Engl. J. Med. 2006; 254:669–675). Es braucht die nachgewiesenen wirksamen Therapieformen für eine gesicherte Osteoporose (Bisphosphonate, Teriparitide, Strontiumranelat oder Denosumab), um die Kombination Calcium-Vitamin D3 wirksam zu machen. Aufgrund der zitierten Studienresultate tut man in Zukunft gut daran, sich von einer ungezielten maximaldosierten Calcium-Substitution zur Osteoporose-Prophylaxe zu verabschieden, und vielmehr die tägliche Calciumzufuhr dem Calciumgehalt der individuellen Ernährung anzupassen zur Deckung des empfohlenen Tagesbedarfes von 1000 bis 1200 mg. Ein Vitamin D Mangel sollte hingegen in den Risikogruppen (z.B. bei Heimbewohnern) über die Bestimmung der entsprechenden Serumkonzentration des 25-Hydroxy Vitamin D3 gesucht und adäquat korrigiert werden (mindestens 1000 IE/Tag oder 1 × 300 000 IE/ Jahr i.m. oder per os).*

Bernhard Schüssler

Was tun für Schwangere mit einer Frühgeburtsanamnese ?

Die Frühgeburtlichkeit ist eines der grossen, bisher ungelösten geburtshilflichen Probleme. Eine interessante Übersicht zu diesem Thema von Iams, D.J. und Bergella, V. (Am J Obstet Gynecol 2010;203:89–100) gibt Ansätze für ein neues Management, das wir unserer Leserschaft nicht vorenthalten möchten.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben zu neuen Konzepten, welche über die einfache Wehenhemmung hinausgehen, geführt. Ein wichtiger Fortschritt ist das Überdenken des traditionellen Frühgeburtsmodells, in welchem man vorzeitige Wehen oder Blasensprung als die häufigsten Auslöser von Zervixveränderungen sah. Dieses Konzept wurde durch folgende Beobachtungen relativiert:

- Tokolytika können wohl eine Geburt herauszögern, aber nicht eine Frühgeburtlichkeit verhindern
- Die Kontraktionshäufigkeit ist kein Prädiktor der Frühgeburtshäufigkeit
- Antibiotika, die mit Frühgeburtlichkeit assoziierte Mikroorganismen wirksam bekämpfen, reduzieren nicht (ev. erhöhen sie sie sogar) die Inzidenz von Frühgeburten
- Gestagene reduzieren die Frühgeburtsinzidenz bei Frauen mit Status nach Frühgeburten (vor allem frühe Frühgeburten) und verkürzter Zervixlänge, nicht aber bei Mehrlingsschwangerschaften
- Eine Cerclage reduziert die Frühgeburtsinzidenz bei Frauen mit Frühgeburtsanamnese und verkürzter Zervix, erhöht aber das Frühgeburtsrisiko bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften und verkürzter Zervix.

Diese Erkenntnisse führten zu einer Modifizierung des bisherigen Konstrukts: „es sind vor allem Kontraktionen die die Zervix verändern und so zur Frühgeburt führen“:

1. Kontraktionen sind nicht der primäre Auslöser der meisten Frühgeburten, viel häufiger sind Zervixreifungsprozesse und eine Aktivierung der Dezidua die ersten Schritte
2. Bei Frauen mit frühen Frühgeburten (< 32. SSW) findet man oft Entzündungsprozesse und Zervixveränderungen ohne Kontraktionen. So wirken in diesen Fällen Gestagene wahrscheinlich über ihre entzündungshemmende Wirkung.
3. Die Auswirkungen einer Cerclage bei dieser Gruppe besteht dann eher im Verhindern eines Fruchtblasenprolapses oder bakteriellen Invasion derselben.
4. Der Geburtsprozess beginnt bei vielen Frauen bereits vor der 20. SSW

Kernaussagen

- Die Identifizierung von Patientinnen mit einem erhöhten Frühgeburtswiederholungsrisiko ist mit einfachen anamnestischen und klinischen Mitteln möglich
- Durch eine intensive Betreuung in der Folgeschwangerschaft kann das Risiko reduziert werden
- Zu den Evidenz-gestützten Massnahmahmen gehören:
  – Raucherstoppprogramme
  – Cerclage
  – Wöchentliche i.m. Progesterongabe von der 16. bis 36. SSW

Dies führte nun zu einem neuen Konzept des Frühgeburtsprozesses in welchem die Zervixreifung (kurze Zervix) vor allem die Folge von Entzündungsprozessen, die bereits im frühen zweiten Trimenon beginnen, sind. Allerdings kommt es nur bei 35 bis 40 % der Frauen mit unbehandelter kurzer Zervix oder positivem fetalem Fibronectin tatsächlich zur Frühgeburt. Das heisst, viele Frauen zeigen die ersten Phasen der Frühgeburtsbestrebungen ohne dass es dann tatsächlich zur Frühgeburt kommt.

Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit (FG)

Weltweit sind 13 Mio (10 % von mehr als 130 Mio) Geburten Frühgeburten. 15 % davon sind Rezidiv-FG. Man schätzt, dass bereits heute durch geeignete prophy-

laktische Massnahmen 1/3 der Frühgeburten vermieden werden könnten! Dazu müsste man als erstes die Risikopatientinnen identifizieren.

Identifizierung der Risikopatientinnen

Wichtig ist zu wissen, dass Frauen mit sehr frühen Frühgeburten (16 bis 20 Wochen) in der Vorgeschichte ein höheres Wiederholungsrisiko haben als solche nach der 20.SSW. Heute wissen wir, dass auch Frauen nach elektiver Schwangerschaftsbeendigung (1. und 2. Trimenon) ein höheres Frühgeburtsrisiko haben, wobei der Mechanismus unklar ist. Frauen nach Eingriffen an der Zervix (LEEP, Konisation, Laser) haben ebenfalls ein höheres Frühgeburtsrisiko. Nach Ovulationsindikation und IVF Behandlungen liegt das relative Risiko (RR) für FG bei einem Faktor 2. Eine Zwillings-SS mit FG führt, wenn eine Einlings-SS folgt zu einem erhöhten FG Risiko (umso höher, je früher die Frühgeburt war, bis zu 40 % Risikoerhöhung). Eine aktuelle Schwangerschaft mit einem echt (terminkorrigierten) erhöhten Alpha-Fetoprotein, Mehrlingsschwangerschaften oder fetalen Geburtsfehlern, wie auch ein abgestorbener Zwilling erhöhen das Frühgeburtsrisiko.

Ablauf der vorangegangenen Frühgeburt

Der Ablauf einer FG ist durch einen Zervixreifungsprozess, Aktivierung der Dezidualmembran und uterine Kontraktionen charakterisiert, wobei jeder dieser drei Faktoren im Prozess dominieren kann. Eine genaue Anamnese des Vorgangs kann oft den Ablauf bei der letzten Schwangerschaft klären, was Hinweise auf die Aetiologie und eine bessere Abschätzung des Wiederholungsrisikos ermöglicht. Eine Fokussierung der Geburtshelfer auf vorzeitige Wehen ist meist ineffizient, da Zervixreifung und Deziduaaktivierung viel eher die ersten Zeichen darstellen.

- Der häufigste Ablauf bei FG ist eine Zervixreifung (Verkürzung) gefolgt von einer Dezidualmembranaktivierung und erst dann von Kontraktionen. Die klinischen Symptome dazu sind aber oft subtil und werden häufig weder erfragt noch genügend ernst genommen:
  - Druckgefühl im Becken ähnlich prämenstruellen Krämpfen
  - Vermehrter Fluor vaginalis über Tage oder Wochen, wobei der klinische Befund dann eine weiche, eventuell verstrichene Zervix zeigt, vorerst mit minimaler Dilatation
  - Oft fehlende Kontraktionen
  - Schmierblutungen
  - Der Blasensprung erfolgt ein paar Tage später
- Befragt man Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) kann man die obige Sequenz oft ermitteln.
- Eine verwirrende Anamnese, z.B. FG gefolgt von einer Termingeburt, gefolgt von einer FG, deuten auf eine uterine Anomalie hin und verlangt mindestens nach einer Ultraschalluntersuchung.
- Die Analyse der Histologie bei anamnestischen Frühgeburten. Man findet fast immer Entzündungszeichen bei den fetalen Membranen, wenn hingegen keine inflammatorischen Zeichen beschrieben werden, weist dies auf eine relativ kurze Exposition der Membranen mit der Vaginalflora, wie z.B. bei einer Zervixinsuffizienz, hin.

Abschätzen des individuellen Wiederholungsrisikos

Bei mehr als einer FG und bei frühen FG ist das Rezidivrisiko am höchsten, bis zu mehr als 50 %. Drei Faktoren sind wichtig:

- Afroamerikanerinnen (bei uns Schwarzafrikanerinnen?) 17 % Basisrisiko versus 11 % bei Weissen
- Gestationsalter der FG (frühe FG): eine Frühgeburt >32.SSW ergibt ein relatives Risiko (RR) von 1,5 für

Tab. 1. Prognostizierte Frühgeburtswahrscheinlichkeit (in %) (Geburt vor der 32. SSW) in Abhängigkeit von der Zervixlänge und Gestationsalter zum Zeitpunkt der Messung (nach Berghella, V. et al. Obstet. Gynecol. 2007; 110:311–7)

Zervixlänge in mm/SSW	**Schwangerschaftswoche (SSW)**													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
0	76,3	73,7	70,9	67,9	64,7	61,4	58,0	54,5	51,0	47,5	44,0	40,5	37,2	33,9
5	67,9	84,8	81,5	58,1	54,6	31,1	47,6	44,0	40,6	37,2	34,0	30,9	28,0	25,2
10	58,1	54,7	51,2	49,6	44,1	40,7	37,3	34,1	31,0	28,0	25,3	22,7	20,3	18,1
15	47,7	44,2	40,7	37,4	34,1	31,0	28,1	25,3	22,7	20,4	18,2	16,2	14,3	12,7
20	37,4	34,2	31,1	28,1	25,4	22,8	20,4	18,2	16,2	14,4	12,7	11,2	9,9	8,7
25	28,2	25,4	22,8	20,1	18,2	16,2	14,4	12,7	11,3	9,9	8,7	7,7	6,7	5,9
30	20,5	18,3	16,3	14,4	12,8	11,3	9,9	8,7	7,7	6,7	5,9	5,2	4,5	3,9
35	14,5	12,8	11,3	10,0	8,8	7,7	6,6	5,9	5,2	4,5	4,0	3,5	3,0	2,6
40	10,0	8,8	7,7	6,8	5,9	5,2	4,5	4,0	3,5	3,0	2,6	2,3	2,0	1,7
45	6,8	5,9	5,2	4,5	3,9	3,4	3,0	2,6	2,3	2,0	1,7	1,5	1,3	1,1
50	4,6	4,0	3,5	3,0	2,6	2,3	2,0	1,7	1,5	1,3	1,2	1,0	0,9	0,8
55	3,0	2,7	2,3	2,0	1,8	1,5	1,3	1,2	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5
60	2,0	1,8	1,5	1,3	1,2	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,4	0,3

die nächste Schwangerschaft eine frühe Frühgeburt <32.SSW zusätzlich ein RR von 1,5. Beispiel 1: eine weisse Schwangere, deren erste und zweite Frühgeburt um die 34.SSW war: Basisrisiko 11 % mal 1,5 für jede FG in der Anamnese, ergibt 26 % in der dritten Schwangerschaft. Beispiel zwei: Schwarze Schwangere mit zwei Frühgeburten zwischen 26 und 28 Wochen: Basisrisiko 17 % mal 1,5 für eine FG mal 1,5 für frühe FG. Für die zweite Schwangerschaft gibt dies ein Frühgeburtsrisiko von 35 % nach einer zweiten Frühgeburt vor 32 Wochen jedoch 79 %.

- Anzahl FG
- Die Bestimmung der Zervixlänge in Abhängigkeit vom Gestationsalter wurde als nützliches Prognosekriterium genannt (Tab. 1).

Massnahmen zur Risikoreduktion

Wirksamkeit mit harten Daten untermauert

- Raucherstoppprogramme reduzieren das Frühgeburtsrisiko um 16 bis 32 % (RR 0,84 bis 0,69).
- Das Screening und die Behandlung einer asymptomatischen signifikanten Bakteriurie (Cochrane Review) reduziert die Frühgeburtswahrscheinlichkeit.
- Prophylaktische Gestagengabe. Sechs Studien belegen die Wirksamkeit einer wöchentlichen 250mg i.m. Injektion von 17 Alpha-Hydroxyprogesteroncaproat (17-P) von der 16. bis 36. SSW bei Frauen mit vorangegangener FG (20 bis 36 SSW). Diese Therapie reduzierte das relative Risiko um 35 % vor allem bei frühen Frühgeburten. 17-P war jedoch nicht wirksam bei Mehrlingsschwangerschaften. Die Wirksamkeit einer

oralen oder vaginalen Progesterongabe ist noch nicht genügend durch klinische Daten abgesichert.

- Zervixcerclage: Prospektiv randomisierte Studien belegen die Wirksamkeit einer Cerclage bei Status nach FG falls in der aktuellen Schwangerschaft eine Zervixverkürzung beobachtet wird (<25mm) noch deutlicher bei kurzer Zervix (<15mm). In weiteren randomisierten Studien zeigte sich, dass eine prophylaktische Cerclage bei Status nach FG nicht besser ist, als eine Cerclage die bei diesen Frauen erst bei sich verkürzender Zervix (Ultraschall) durchgeführt wird. Nur 16 % der Frauen mit mehr als 25mm Zervixlänge bis zur 24. SSW haben ohne Cerclage eine Frühgeburt!

Massnahmen mit unklarer Evidenz

- Nur in einer Studie (bei mindestens 3 FG in der Anamnese) wurde die Wirksamkeit einer prophylaktischen (frühen) Cerclage nachgewiesen.
- Für die Wirksamkeit einer Aktivitätsreduktion der Schwangeren in der aktuellen Schwangerschaft gibt es nicht genügend Daten.
- Für Fischöl (Omega-Fettsäuren) widersprechen sich die Daten. In einer grösseren randomisierten Studie brachte Fischöl neben 17-P keinen zusätzlichen Effekt.
- Wöchentliche klinische Zervixmessungen waren nicht wirksam.
- Die Daten für eine prophylaktische Antibiotikagabe bei Status nach FG sind inkonsistent (insbesondere auch für bakterielle Vaginose), bzw. erwiesen sich als nicht wirksam.

Sicher unwirksame Methoden

- Nahrungssupplemente (Vitamin C oder E)
- Frühdiagnostik von Kontraktionen
- Kontraktionshemmung: Tokolytika reduzieren die Kontraktionshäufigkeit, haben aber keinen Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit (bei Status nach FG)
- Periodontale Pflege: In 4 randomisierten Studien, konnte dadurch die FG Rate nicht gesenkt werden.

Empfehlungen der Autoren

- Umfassende Anamneseerhebung und genaue Dokumentation der vorangegangenen Frühgeburten (Ablauf derselben etc.).
- Bestimmung des individuellen Wiederholungsrisikos in der aktuellen Schwangerschaft (s. oben)
- Identifizierung und Eliminierung anderer Risikofaktoren (schwangerschaftsbedingte: z.B. Präeklampsie, IUGR; medizinische: z.B. chronische Hypertonie, Lupus; fetale: Aneuploidie, Polyhydramnios, Absterben eines Zwillings)
- Intensive Schwangerschaftsbetreuung.
- Evidenz basierte Interventionen bei Frauen mit Status nach FG
  - Raucherstoppprophylaxe
  - Screening und behandeln einer signifikanten Bakteriurie (mehr als 100’000/mm) präkonzeptionell zu Beginn der Schwangerschaft und später
  - 17-Alpha-Hydroyprogesteroncaproat 250mg i.m. wöchentlich zwischen der 16. bis 36. SSW
  - Cerclage bei kurzer Zervix (<25mm) oder bei sichtbarer Fruchtblase bereits vor der 24. SSW.
  - Corticosteroide bei hohem Risiko einer FG

Kommentar

Diese in verkürzter Fassung präsentierte Übersicht zeigt Wege auf, um das Rezidiv bei Status nach Frühgeburt zu reduzieren. Banal aber bedeutsam ist, dass diese Frauen von uns auch als Risikogruppe tatsächlich wahrgenommen und bereits vor der nächsten Schwangerschaft eine präkonzeptionelle Beratung erhalten.

Insbesondere die Bestimmung des individuellen Risikos ist relativ einfach aber hilfreich.

Einfache Massnahmen wie Raucherstopp oder Bakteriuriescreening sind sicher unbestritten.

- *Die Erkenntnis, dass diese Risikopatientinnen neu bereits ab dem zweiten Trimenon (vor allem in der 16. bis 24. SSW) regelmässig hinsichtlich Zervixlänge sonographisch kontrolliert werden sollen wäre einfach umzusetzen, wird vermutlich in der Praxis noch zu wenig beachtet.*

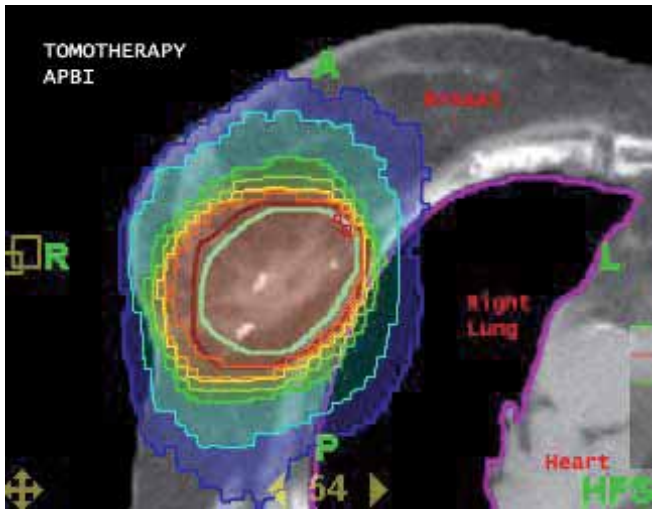


Abb. 1. dreidimensionale konformale externe Photonen-Strahlentherapie als Teilbrustbestrahlung

- *Eine Cerclage bei sonographisch sich verkürzenden Zervix (<25mm) ist dann einer prophylaktischen Cerclage vorzuziehen. Eine prophylaktische Cerclage hat meiner Meinung nach ihren Platz dann, wenn eine intensive Vorsorge nicht sicher gewährleistet ist.*
- *Das in den USA immer häufiger prophylaktisch in wöchentlichen i.m. Injektionen von der 16. bis 36. SSW verwendete 17-OH-Progesteroncaproat ist bei uns nicht zugelassen. Ob eine orale oder vor allem vaginale Progesterongabe äquivalent wäre, bleibt mangels fehlender suffizienter Daten offen.*

Michael K. Hohl

Die Teilbrustbestrahlung – Ergebnisse der TARGIT Studie.

Die TARGIT-A Studie (Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. Vaidya J. S. et al., Lancet 2010; 376:91–102) ist eine prospektive, randomisierte internationale Multicenter-Studie, welche die zielgerichtete intraoperative Strahlentherapie (IORT-Teilbrustbestrahlung) mit der konventionellen externen Bestrahlung der gesamten Brust (50 Gy über 5 Wochen) – mit und ohne Boost – vergleicht. Es wurden nur Patientinnen über 45 Jahre eingeschlossen, lobuläre Karzinome waren ein Ausschlusskriterium. Weitere Voraussetzungen waren tumorfreie Resektionsränder und keine ausgedehnte DCIS Komponente. Grundlage der Studie war die Erkenntnis, dass über 90 % der Rezidive im operierten Quadranten der Brust auftreten. 2232 Patientinnen wurden aufgenommen, 98 % der Patientinnen konnten nachbeobachtet werden. Zielkriterium war das Auftreten eines intramammären Rezidivs in der bestrahlten Brust. Die Nachbeobachtungszeit beträgt 4 Jahre. In diesem Zeitraum wurden in der teilbrustbestrahlten Gruppe 6 (kalku-

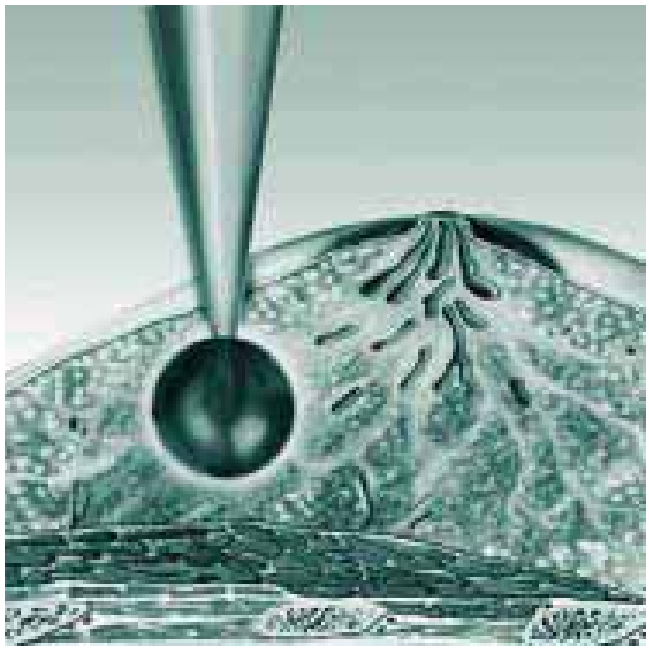
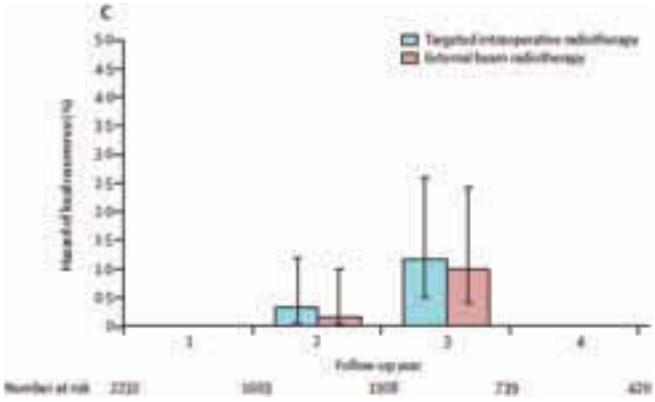


Abb. 2. intraoperative Radiotherapie mit der IntraBeam®-Technik.

Tab 1. Vergleich der intramammären Rezidive in beiden Studiengruppen.



liert 1.20 %) in der Vergleichsgruppe 5 (kalkuliert 0.95 %) intramammäre Rezidive beobachtet (Tab. 1). Komplikationsfrequenz und kosmetische Ergebnisse waren vergleichbar, Patientinnen mit IORT mussten häufiger wegen eines Seroms punktiert werden. Auch wenn den Autoren bewusst ist, dass für eine abschließende Beurteilung der Beobachtungszeitraum noch zu kurz ist, gibt es eine Reihe von strahlenbiologischen Gründen, die für den Erfolg der Teilbrustbestrahlung sprechen.

Kommentar
Mit der Veröffentlichung der Targit-Studienergebnisse wird weltweit eine heftige Diskussion um die Teilbrustbestrahlung beginnen. Leider stehen Resultate des NSABP B-39/RTOG 0413 Trials (A Randomized Phase III Study of Conventional Whole Breast Irradiation (WBI) Versus Partial Breast Irradiation (PBI) for Women with Stage 0, I, or II Breast Cancer) noch aus. Ergebnisse aus kleineren randomisierten Studien machen es wahrscheinlich, dass auch mit dem Verfahren der akzelerierten, partiellen Radiotherapie der Mamma die gleichen Resultate wie mit der konventionellen Strahlentherapie erzielt werden können (Vicini et al., Limitations of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel Guidelines on the Use of Accelerated Partial Breast Irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Pub. Online 2010 May). In allen Studien zeigt sich jedoch eine Altersabhängigkeit der Häufigkeit von intramammären Rezidiven, so dass die Teilbrustbestrahlung am besten für die ältere Patientin geeignet scheint.

Kernaussagen

- Die intraoperative Strahlentherapie mit dem Intrabeam System zeigt nach vier Jahren keine erhöhten Rezidivraten im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung.
- Komplikationsfrequenz und kosmetische Ergebnisse sind vergleichbar.
- Zumindest bei einer relevanten Subgruppe der Patientinnen mit Brustkrebs kann eine Teilbrustbestrahlung ohne erhöhte Rezidivrate durchgeführt werden.
- Zur Identifizierung von Rezidiven in anderen Quadranten der Brust ist eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.

Folgende unterschiedlichen Methoden der Teilbrustbestrahlung werden/wurden in Studien geprüft:
- *interstitielle Brachytherapie (interventionelle Radiotherapie)*
- *dreidimensionale konformale externe Photonen-Strahlentherapie APBI (Abb.1)*
- *Ballonkatheter-Technik (MammoSite®)*
- *intraoperative Radiotherapie mit Elektronen*
- *intraoperative Radiotherapie mit der IntraBeam®-Technik. (Abb. 2)*

Übliche Einschlusskriterien der Studien über die Teilbrustbestrahlung sind:

- *Tumordurchmesser ≤ 3 cm*
- *Unifokalität*
- *tumorfreie Resektionsränder*
- *kein Paget-Karzinom, keine extensive intraduktale Komponente*
- *keine Infiltration der Haut oder der Pektoralisfaszie*
- *limitiertes DCIS (Van Nuys Prognostic Index ≤ 8)*
- *G1/G2*
- *keine Lymphangiosis carcinomatosa*
- *Progesteron- und Östogenrezeptor positiv*
- *kein pN+*
- *Alter ≥ 40 Jahre.*

(nach: Nitsche M. et al., Akzelerierte, partielle Radiotherapie der Mamma (APBI) Schweizer Zeitschrift für Onkologie 5/2009).

Wenn die Ergebnisse der Targit-Studie bestätigt werden, wird die Teilbrustbestrahlung unter den genannten Voraussetzungen zum neuen Standard. Die bislang konkurrierenden Verfahren zur Teilbrustbestrahlung unterscheiden sich wesentlich in den Kosten und der Praktikabilität. Unabhängig davon welches Verfahren sich durchsetzten wird, ist es absehbar, dass die Kosten und Belastung der Patientin durch die konventionelle Strahlentherapie gesenkt werden können. Das Endziel ist die „one-day-procedure" zur operativen und strahlentherapeutischen Versorgung von Frauen mit einem frühen Mammakarzinom. Auch bei kritischer Bewertung der Studienergebnisse gibt es eine Gruppe von Patientinnen, denen eine Teilbrustbestrahlung nach entsprechender Aufklärung in Studien (Elderly Study) angeboten werden kann: Patientinnen über 65 Jahre mit einem hoch-bis mittelgradig differentierten, hormonrezeptorpositiven, Her 2 neu negativen, invasiv duktalen, nodalnegativen Mammakarzinom bis 2 cm (G1/G2 T1 N0 ER pos Her 2 neg).

H. Peter Scheidel

FRAUENGESUNDHEIT

NovaSure® Endometriumablation

Erfolgreich
- 98% Erfolgsquote und 75% Amenorrhoe-Rate[1]

Einfach
- zyklusunabhängig und ohne GnRH-Vorbehandlung durchführbar

Sicher
- durch Perforationstest und Gewebewiderstandsmessung

Schnell
- durchschnittliche Ablationsdauer 90 Sekunden

Für mehr Informationen wenden Sie sich bitte an:
HOLOGIC Suisse S.A.
Avenue de Gratta-Paille 2
CH-1000 Lausanne
Kontakt: Alex Schorn
Tel. +41 (0) 79 294 89 39
Web: www.novasure.ch

HOLOGIC™ The Women's Health Company

NovaSure®

© 2009 Hologic, Inc.
DEU-09-135-DE-A
1. Adolf Gallinat, M.D., J.Reprod.Med.2007; 52:467-472

…, dass eine Behandlung mit Probiotika bei der puerperalen Mastitis gleich gut, bzw. sogar besser abschneidet als eine Antibiotika-Therapie?

In einer randomisiert doppelblinden Studie wurden insgesamt 352 Frauen mit einer infektiösen Mastitis puerperalis in 3 Gruppen unterschiedlich behandelt: Die beiden Probiotika-Gruppen (n = 124 und n = 127) erhielten entweder 9^{10} CFU von Lactobacillus fermentum oder Lactobacillus solivarius für 3 Wochen, während die dritte Gruppe einer gängigen Antibiotika-Therapie zugelost wurde. Bei allen drei Gruppen wurden vor Behandlungsbeginn die Bakterien kolonisiert und quantifiziert. Diese Untersuchung wurde nach Abschluss der Behandlung, also nach 21 Tagen wiederholt. Gemessen wurde der klinische Verlauf sowie auch die quantitative bakterielle Entwicklung in der Muttermilch. Ergebnisse: Nach 3 Wochen waren in den beiden Probiotika-Gruppen die pathogene Keimzahl signifikant niedriger als in der Antibiotikum-Gruppe. Zudem war die Rezidivrate geringer und auch beim Heilungsverlauf schnitten die Probiotika behandelten Frauen besser ab (Clin. Infect. Dis. 2010; 50:1551–1558).

Kommentar
Siehe Interview Rossi, Infektiologe, Luzerner Kantonsspital, Luzern!

b.s.

…, dass mit probiotischen Kapseln erfolgreich eine rezidivierende bakterielle Vaginose (BV) behandelt wurde?

In einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie wurden 18 bis 55-jährige Frauen, welche zu Beginn der Studie BV frei waren, aber >2 BV Episoden im Jahr zuvor hatten, entweder mit Placebo oder probiotischen Kapseln während zwei Wochen behandelt. Eine probiotische Kapsel enthielt 8×10^9 lebend Lactobazillen plus L-Rannosus 8×10^9 plus stabilisierende Milchfermente und Lactose. Die Patientinnen wurden ein und zwei Monate später kontrolliert (Analyse der Vaginalflora und der klinischen Symptome) und ca. 11 Monate später per Telefoninterview. Innert zwei Monaten hatten die Testpatientinnen signifikant weniger BV Rezidive (15,8 % versus 45 %; P <0,001). In der Zeit 2 bis 11 Monate später gaben die Patientinnen signifikant weniger BV Episoden an (10,6 % versus 27,6 %; P = 0,04). Noch nach zwei Monaten waren die Probiotika effektiv wirksam, was die Reduktion von Ausfluss, niedrigem pH, Reduktion von Cluezellen betraf nicht aber hinsichtlich Geruch. (Wang Ja et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 203:120. e1–6)

Kommentar
Die Autoren führen den Erfolg der Probiotika auf die 80fach höhere Dosis als üblich des verwendeten Lactobazillus zurück. In Anbetracht der praktisch fehlenden Nebenwirkungen wäre dieses Vorgehen einen Versuch wert. Das in der Schweiz erhältliche Gynoflor enthält leider nur eine vergleichsweise schwache Dosis (10 Mio) Lactobazillen.

m.k.h.

…, dass die zusätzliche Gabe von Bevacizumab das progressionfreie Überleben von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom signifikant verlängert?

In einer Phase III Studie erhielten 1 873 Frauen mit fortgeschrittenem (III-IV) Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom eine Chemotherapie (CT Paclitaxel 175 mg/m^2 plus Carboplatin (AUC) 6 Zyklen) plus Placebo (R1), CT plus begleitend Bevacizumab (15 mg/kg); (R2), oder CT mit begleitend Bevacizumab plus Bevacizumab als Erhaltungstherapie (R3). In der Nachbeobachtung zeigten Patientinnen in der R3 Gruppe ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben. Das mediane PFS betrug in der R1 Gruppe 10.3, in der R3 Gruppe 14.1 Monate. Hauptproblem der Bevacizumab Therapie sind ausgeprägte Hypertonien und die gastrointestinale Perforation (Burger et al., American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Abstract LBA1).

Kommentar
Diese Studie ist ein weiteres Beispiel dafür, dass interessante Ergebnisse im Internet zirkulieren bevor die Studie veröffentlicht wird. Eine begleitende Bevacizumab Therapie ist aus mehreren Gründen nicht unproblematisch. Dennoch sind diese Ergebnisse der erste erkennbare Fortschritt in der unbefriedigenden Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms seit Einführung des Taxols. Warten wir die Originalpublikation ab. *h.p.s.*

…, dass Rauchen während der Schwangerschaft durchaus Vorteile haben kann?

In einer grossen Population von 600 000 schwedischen Geburten zeigte sich, dass Frauen, die während der Schwangerschaft geraucht hatten, im Vergleich zu Nichtraucherinnen ein erniedrigtes Risiko für eine Präeklampsie aufwiesen. Bei Anwenderinnen von Schnupftabak war das Risiko erhöht. Die Schlussfolgerung liegt auf der Hand: Im Rauch selbst ist nicht nur das Kohlenmonoxid als objektiv schädlicher Stoff für die Schwangerschaft vorhanden, sondern offensichtlich auch Anteile, die nützlich sein können (Hypertension 2010; 55:1254–1259).

Kommentar
Nicht immer ist eine interessante Information auch eine nützliche!
b.s.

…, dass die Diagnose Zwillingsschwangerschaft (ZS) immer falsch ist?

In einem Editorial des „Grey Journals“ (Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 203:1) wird der allen bekannte Prof. Nicolaides (Kings College London) zitiert: „There is NO diagnosis of twins. There are only monochorionic twins or dichorionic twins. This diagnosis should be written in capital red letters across the top of the patients charts“.
Um was es geht, ist die frühe (im ersten Trimenon) Diagnose eines twin twin transfusion syndroms (TTTS), das ja nur bei monochorialen Schwangerschaften vorkommt. Dieses muss früh erkannt werden z.B. durch zweiwöchige Ultraschallkontrollen ab der 16. SSW. Monochoriale Zwillingsschwangerschaften (MZS) betreffen ca. einen Drittel aller Zwillings-SS. Bei IFV-SS erhöht sich das Risiko einer MZS um das Neunfache! 25 % der MZS haben Schwangerschaftskomplikationen wie Wachstumsretardierung, TTTS oder einen intrauterinen Tod unabhängig davon. Das Missbildungsrisiko ist im Vergleich zu dichorialen Schwangerschaften doppelt so hoch. Die Frühdiagnose einer MZS ist mit 96 %iger Sicherheit in der Früh-SS möglich einfach durch die Darstellung der Insertion der terminalen Membran in die Plazenta („Lambda“ Zeichen bei dichorialer, „T“-Zeichen bei monochorialer ZS). Auch weitere Zeichen wie unterschiedliche Nackentransparenz von mehr als 20 % und von mehr als 12mm in der Scheitel-Steisslänge gaben Hinweise auf ein zukünftiges TTTS. Das TTTS ist verantwortlich für die meisten intrauterinen Fruchttode bei MZS vor der 24. SSW. (Meuse, K.J. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 203:1–2).

Kommentar
Heute ist es Pflicht frühzeitig die Chorionizität bei Zwillingsschwangerschaft festzustellen und dann bei MZS zweiwöchentlich die Kontrollen ab der 16. SSW durchzuführen und frühzeitig kompetente Perinatalzentren ins Management einzubeziehen.
m.k.h.

…, dass Ulipristal dem Levonorgestrel bei der postkoitalen Antikonzeption in der Wirkung überlegen ist?

Bei jeweils tausend Frauen, welche wegen ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit Levonorgestrel bzw. Ulipristal zur postkoitalen Antikonzeption behandelt wurden, wies die Ulipristal-Gruppe im Gegensatz zur Levonorgestrel-Gruppe eine signifikant niedrigere persistierende Schwangerschaftsrate auf (1.8 % gegenüber 2.6 %). Ulipristal zeigt zusätzlich noch eine bessere antikonzeptionelle Wirkung bei Ein-

nahme drei bis fünf Tage nach dem Koitus. Die Nebenwirkungen waren bei beiden Substanzen vergleichbar, Kopfschmerzen kamen am häufigsten vor (19.3 % vs. 18.9 %). Levonorgestrel verkürzte den Zyklus um 1.2 Tage im Mittel, Ulipristal hingegen führte zu einer Verlängerung um 2.1 Tage (Lancet 2010; 375:555–562).

Kommentar
Ulipristal ist ein neuer selektiver Progesteronrezeptor-Modulator mit ähnlicher Wirkung wie Mifepriston und, wie diese Studie zeigt, offensichtlich erfolgreicher. Aber wie immer gibt es keinen Vorteil ohne nicht auch gewisse Nachteile in Kauf nehmen zu müssen. Auf das Ulipristal bezogen ist es ein psychologischer: Während Levonorgestrel den Zyklus verkürzt und damit schneller von der Sorge einer doch möglichen Schwangerschaft entlastet, verlängert sich der Zyklus bei der Anwendung von Ulipristal und damit sicher auch die Sorgen und Nöte der Betroffenen. Übrigens: In der Schweiz ist Ulipristal noch nicht zugelassen, in der EU hingegen unter dem Produktnamen ellaOne®. „Eines ist aber bereits klar", sagt Frau Dr. med. Ruth Draths, Kinder- und Jugendgynäkologin, Neue Frauenklinik, Luzern: „Es braucht ein Rezept und es wird deutlich teurer sein".

b.s.

…, dass Patientinnen nach laparoskopischer Hysterektomie signifikant weniger postoperative Schmerzen haben als nach vaginaler Hysterektomie?

Die Autoren aus Varese (Ghezzi F. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 203:168e1–8) untersuchten prospektiv randomisiert, allerdings nicht doppelblind die Schmerzen innert der ersten 24 Stunden nach der Operation bei je 41 Patientinnen nach VH und LH. 1, 3, 8 und 24 Stunden nach der Operation war der Visual Analog Schmerzscore (VAS) signifikant tiefer nach LH (4,7; 3,2; 2.1; 1,8) versus 7,8; 6,6; 5,3; 6,3 nach VH. Die Operationsdauern waren in beiden Gruppen kurz (45 bzw. 50 Minuten). In der LH Gruppe wurden die Patientinnen durchschnittlich nach einem Tag (0–2), nach VH nach 2 (1–6) Tagen entlassen. Zusätzliche Analgetika wurden signifikant häufiger (78 % versus 17 %) nach VH verlangt.

Kommentar
Als wir 1992 mit der LH begannen, kam es öfters vor, dass in einem Patientenzimmer eine Patientin am selben Tag eine VH, die andere eine LH hatte. Die Schwestern machten mich darauf aufmerksam, dass Patientinnen nach LH wesentlich weniger zusätzliche Schmerzmittel brauchten. Leider haben wir es seinerzeit unterlassen, diese klinische Beobachtung wissenschaftlich zu untermauern (ein Fehler!). Immer noch wird argumentiert, dass die LH gegenüber der VH keinerlei Vorteile habe. In unserer grossen prospektiven case-control Studie (Hohl, M., Hauser, N.: Gynecol Surg 2010; 7:231–9) fanden wir keinen Unterschied zwischen den zwei Gruppen bezüglich schwerwiegende Komplikationen. Nach LH traten hingegen leichtere Komplikationen (v.a. Infektionen) signifikant seltener als nach VH auf.
Zusammengefasst ergeben sich heute Vorteile der LH nicht nur gegenüber der abdominellen Hysterektomie, sondern auch gegenüber der VH, welche wir aber nach wie vor bei assoziierter Beckenbodeninsuffizienz regelmässig durchführen!

m.k.h.

…, dass die Schmerzwahrnehmung sich während dem Menstruationszyklus ändert?

Prospektiv randomisiert und doppelblind wurde die Schmerzwahrnehmung bei 36 Patientinnen in der Follikelphase (Zyklustag 8 bis 12) im Vergleich zur Lutealphase (N = 36 Patientinnen, Zyklustag 20 bis 24) nach Propofol (Disoprivan®) Injektion bei Narkoseinleitung verglichen und nach Injektion von 25% der Propofoldosis mittels 0–10 VAS Skala gemessen. Der Schmerzscore nach Injektion war 1,81 +/- 2,3 in der späten Follikelphase verglichen

mit 4,83 +/- 3,09 in der mittleren Lutealphase (P <0,001) (Hanci, V. et al. Europ J Anaesthesiol 2010; 27:5:425–427).

Kommentar
Da eine Propofolinfusion sehr häufig schmerzhaft ist, diente sie hier als Modell für die Analyse der Schmerzsensibilität während verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus. Die Autoren führen die höhere Schmerzschwelle während der Follikelphase auf erhöhte Oestrogen- und LH-Spiegel zurück, welche die Nozizeption peripher und zentral beeinflussen (höhere Schmerzschwelle). Andere Autoren fanden eine Korrelation zwischen verminderter Schmerzschwelle und erhöhten Progesteronwerten. Möglicherweise spielt auch ein Abfall der Beta-Endorphinspiegel in der Lutealphase eine Rolle. In einer weiteren Studie fand man einen Zusammenhang zwischen Zyklus und PONV (postoperative nausa and vomiting) (Gratz I., et al. Anaesth Analg 1996;83:565-569). Obwohl die Ursache für diese Zyklizität trotz Deutungsversuchen unklar bleibt, ist es nützlich, dieses Phänomen zu kennen und ev. in der Praxis in Betracht zu ziehen.

m.k.h.

…, dass ein „ausschleichendes" Beenden der hormonellen Substitutionstherapie offenbar mit der gleichen Symptomatik einhergeht wie das abrupte Absetzen der Hormoneinnahme?

Beim Vergleich erhielten Patientinnen entweder ein Placebo oder eine schrittweise Reduktion der Hormondosis über 2–4 Monate. Bei der danach auftretenden vasomotorischen Symptomatik zeigte sich kein Unterschied. (E. P. Cunha et al., Climacteric 2010; 13.362–7).

Kommentar
Ob das an den Placebotabletten liegen könnte?

h.p.s.

…, dass im Oktober 2009 das erste Symposium für Integrative Onkologie und Forschung in der Schweiz stattfand?

Integrative Onkologie bedeutet richtig verstanden im Gegensatz zur nur additiven Anwendung von Komplementärmedizin die synergistische Anwendung von konventionell-medizinischen und komplementärmedizinischen Maßnahmen. Gerade weil komplementärmedizinische Maßnahmen von vielen Krebspatientinnen angewendet werden, besteht im Gebiet der Integrativen Onkologie großer Forschungsbedarf, insbesondere in den Bereichen Wirksamkeit, Interaktionen, Sicherheit und auch der Kosteneffektivität. Um diesem Forschungsbedarf besser entsprechen zu können, ist eine Erweiterung und Weiterentwicklung der Kommunikation zwischen den Vertretern der verschiedenen Fachrichtungen in der Onkologie notwendig (U. Wolf et al., Schweiz Z Ganzheitsmed 2010; 22:34–35).

Kommentar
Zwischen 20 und 80 Prozent der Brustkrebspatientinnen nehmen zusätzlich (additiv) Arzneimittel aus der Naturheilkunde, unspezifische "Immunstimulantien", Nahrungsergänzungspräparate und Mineralstoffe . Mit dem Anspruch „synergistisch statt nur additiv" öffnet sich ein neuer Weg zur Zusammenarbeit der Schulmedizin mit Komplementärmedizinischen Angeboten. Eine verbesserte Kommunikation zwischen den Beteiligten ist wirklich notwendig.

h.p.s.

…, dass Ritalin erfolgreich bei einer Chemotherapie (CT) induzierten Asthenie eingesetzt wurde?

In einer Pilotstudie wurden die Wirksamkeit und Nebenwirkungen des ZNS Stimulans Methylphenidate (Ritalin®) bei Mammakarzinompatientinnen, die mit Docetaxel (Taxotere®) behandelt wurden, getestet (Cueva J.F. et al., Invest New Drugs

2010; sep.16 [epub ahead of print]) Patientinnen, die nach der ersten CT einen Astheniescore (VAS) von mehr als 3 hatten wurden ausgewählt. 10 Patientinnen erhielten zwei weitere Zyklen, einen mit Ritalin® (10mg bid) den anderen ohne. Die Asthenie wurde mit dem VAS Score und dem function assessment of cancer therapy fatigue (FACT-F) scale gemessen. Die Patientinnen hatten einen signifikant niedrigeren VAS und FACT-F score für Asthenie und Quality of Life. 6 von 10 Patientinnen wollten Ritalin bei den weiteren Zyklen anwenden. Hauptnebenwirkungen waren Palpitationen und Schlafstörungen (bei 30%).

Kommentar
Eine CT-bedingte Asthenie ist eine häufige Nebenwirkung die neben den allseits Bekannten oft zu wenig beachtet wird. Eine Asthenie ist für die Betroffene jedoch sehr unangenehm. Natürlich sagt so eine Pilotstudie noch nicht viel, weitere Daten bleiben abzuwarten – im einen oder anderen schwerwiegenden Astheniefall könnte man aber die Anwendung von Ritalin® bedenken. *m.k.h.*

Prof. Bernhard Schüssler
Neue Frauenklinik
Kantonsspital Luzern

Jetlag

Jetlag ist ein überaus lästiges Problem, speziell bei Kurzreisen über mehrere Zeitzonen und besonders dann, wenn die Umstände höchste Konzentration und Wachsein erforderlich machen. Jetlag plagt einem unmittelbar ab Ankunft und wenn man dann wieder zuhause ist, verfolgt einem das Problem noch eine ganze Weile.

Gesetzt den Fall nun, Sie haben sich vorgenommen in diesem Jahr im Dezember zum San Antonio Breast Cancer Meeting zu reisen und sich dafür eine Woche, inklusive Reisezeit, Zeit genommen. Am Ankunftsort möchten Sie zumindest für den Kongress tagsüber fit sein, zurück zuhause am besten gleichentags sich mit Elan in die voll eingeschriebene Sprechstunde oder auch ins Operationsprogramm stürzen. Was kann man tun, um diesen Ansprüchen optimal gerecht zu werden?
Ein Artikel im New England Journal hat uns kürzlich dieses Problem von seiner praktischen Seite bestmöglich dargelegt (N. Engl. J. Med. 2010; 362:440–447). «Frauenheilkunde aktuell» hat daraus die wichtigsten Informationen zusammengefasst.

Das klinische Problem
Jetlag ist eine bekannte, artifiziell erzeugte Schlafstörung, die dadurch zustande kommt, dass Zeitzonen so schnell überquert werden, dass die innere Uhr nicht hinterherkommt. Ergebnis ist eine Differenz zwischen der inneren Uhr und der Lokalzeit. Die innere Uhr, die im Hypothalamus lokalisiert ist, synchronisiert sich an dem sich ständig wechselnden Zyklus aus Sonnenlicht und Dunkelheit und stimuliert die Aufmerksamkeit während des Tages, also bei Licht, und den Schlaf während der Nacht.
Wenn diese Synchronisierung nicht mehr stimmt, kommt es zu Schlaflosigkeit in der Nacht und Schläfrigkeit am Tag. Zusätzlich können aber auch andere Symptome dazu kommen, wie zum Beispiel dysphorische Stimmung, Gedächtnisbeeinträchtigung, gastrointestinale Störungen und auch eine Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit. Das Reisen selbst als Folge eines vorausgegangenen Langstreckenflugs setzt zudem noch eine unspezifische Reisemüdigkeit in Gang, bedingt durch Schlafdefizit, Immobilität, Dehydratation und andere Faktoren. Während die Reisemüdigkeit nach einem bis zwei Tagen mit entsprechendem Verhalten wieder aufgefangen werden kann, hinkt der Jetlag so lange hinterher, bis Lokalzeit und innere Uhr wieder im Einklang sind. Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass sich die innere Uhr pro Zeitzone und pro Tag bei einem Flug westwärts um 92 Minuten nachjustiert, ostwärts jedoch nur um 57 Minuten im Mittel. Die Toleranz gegenüber dieser Adaptationsstörung ist selbstverständlich individuell, grundsätzlich aber gilt, dass sie mit zunehmendem Alter abnimmt (Tabelle 1).

Behandlungsstrategien

Möchte man den Jetlag günstig beeinflussen, so gibt es dafür drei verschiedene Strategien:
1. Aktive Neueinstellung der inneren Uhr
2. Steuerung des Schlafverhaltens
3. Pharmakotherapie

Für alle drei Bereiche existieren heute Evidenz basierte Daten.

Tabelle 1. Faktoren, die den Jetlag beeinflussen

Faktor	Auswirkung
Zahl der überflogenen Zeitzonen	Jetlag ist abhängig von der Anzahl der überquerten Zeitzonen.
Reiserichtung	Die meisten Personen leiden mehr unter Flügen in östliche Richtung als in westliche, einfach deshalb, weil der endogene Rhythmus der inneren Uhr länger als 24 Stunden ist. Flüge nach Westen werden deshalb schneller kompensiert. Meistens sind es die Frühaufsteher, die es andersherum empfinden, wahrscheinlich deshalb, weil sie einen kürzeren 24 h-Rhythmus haben.
Schlafdefizit während der Reise	Übernachtflüge, schlechte Schlafbedingungen etc. können den Jetlag verstärken.
Individuelle Faktoren	Die Toleranz gegenüber der Zeitanpassung ist individuell verschieden. Generell gilt, dass die Toleranz mit zunehmendem Alter schlechter wird.

Aktive Neueinstellung der inneren Uhr

Dieses lässt sich auf zwei verschiedenen Wegen erreichen:
1. Optimierung der Sonnenlichtexposition
2. Melatonin

Optimierung der Lichtexposition
Nicht nur beim den Mensch sondern auch beim Tier ist der circadiane Rhythmus ganz eindeutig mit der Sonnenlichtexposition koordiniert. Im therapeutischen Sinne führt zusätzliche Lichtexposition am Abend zu einer Verstellung der inneren Uhr nach hinten, Exposition am Morgen in die andere Richtung. Daraus ergibt sich als einfachste Massnahme, dass man nach einem Flug nach Osten Lichtexposition am Morgen sucht, in umgekehrter Richtung am Abend.
Dieses System funktioniert aber nur bis und mit acht Zeitzonen. Wenn es darüber hinausgeht, ist diese Massnahme eher kontraproduktiv, einfach deshalb, weil die innere Uhr dann Morgendämmerung von Abenddämmerung nicht unterscheiden kann. In diesen Situationen empfiehlt es sich deshalb, bei langen Flügen ostwärts am Morgen für einige Stunden drinnen zu bleiben, logischerweise das Gleiche am Abend bei langen Flügen westwärts. Benutzen einer Sonnenbrille kann für dieses Projekt ebenfalls hilfreich sein. Weil das eher kompliziert ist, empfehlen einige Experten, alle Flüge über mehr als 8–10 Zeitzonen als westwärts orientiere Flüge zu behandeln.

Melatonin
Melatonin hat eine Doppelwirkung, wenn es um die Beeinflussung des Jetlag geht. Einerseits ist es das Hormon, welches der inneren Uhr «Dunkelheit» signalisiert, andererseits hat es aber auch einen gewissen direkten hypnotischen Effekt, speziell wenn es in höherer Dosis genommen wird (≥ 1 mg). Für das Melatonin liegen mehrere Studien und eine Metaanalyse vor, welche die Wirksamkeit gegenüber Placebo bestätigen. Gleichwohl ist Melatonin für diese Indikation von der FDA nicht zugelassen. Hinweise für relevante Nebenwirkungen liegen allerdings nicht vor.

Steuerung des Schlafverhaltens

Der einfachste Weg zumindest bei der Rückkehr nach Hause wieder im normalen Schlafrhythmus zu sein ist

der, den Schlafrhythmus vom Ursprungsort beizubehalten. Wie weit das sinnvoll ist, hängt von den Anforderungen aber auch von der Dauer der Reise ab.
Man kann aber auch bereits vor der Reise versuchen, sich auf die Zeitdifferenz am Zielort einzustellen, indem man sukzessive die Schlafzeit nach hinten oder nach vorne verstellt. Klar ist aber auch, dass diese Strategie Planung und Disziplin beinhaltet.
Ein begleitendes Schlafdefizit bedingt durch nächtliche Flüge mit schlechter Schlafgelegenheit («Economy Class-Syndrom») sollte man mit kurzen Nickerchen tagsüber auffangen.

Pharmakotherapie

Hypnotika
Die Wirkung von Hypnotika zur Adaptation des Jetlag ist ebenfalls belegt, zum Beispiel für Zolpidem 10 mg (Stilnox®) in einer Dosierung von 10 mg zum Einschlafzeitpunkt für drei bis vier Nächte nach der Ankunft. Zum besseren Schlafen während des Fluges sollte man eher kurzfristig wirkende Medikamente bevorzugen, d. h. zwei bis drei Stunden Dauer (Zaleplon; Sonata®). Wegen diverser Nebenwirkungen unter anderem Verwirrtheit etc., sollten Personen, die Hypnotika zum ersten Mal einnehmen, die Wirkung an sich selbst vor Antritt der Reise ausprobieren.

Wachmacher
Ein anderer Ansatz ist es, wachmachende Substanzen gegen die Tagesschläfrigkeit einzusetzen. Getestet wurden bisher Coffein (300 mg) und Modafinil (Modasomil®) in einer Dosierung von 50 und 150 mg. Beide erfüllen ihren Zweck, beim Coffein könnte es aber zu einer Verstärkung der Schlaflosigkeit kommen. Für Modafinil sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen beschrieben.

Zusammenfassung und Empfehlung

Wie soll man sich also verhalten, wenn man nun tatsächlich im Dezember nach San Antonio fliegt? Mit 97 Min. mittlerer täglicher Anpassungszeit bei westwärts gerichteter Flugrichtung, wird es wohl etwas mehr als 4 Tage dauern, bis man vollständig adaptiert ist. Vor dem Abflug die Einschlafzeit um zwei Stunden nach hinten zu verlegen ist sicher eine vernünftige Massnahme. Allerdings wird alles, was mit Lichtexposition zu tun hat, sei es beim Hinflug oder nach dem Rückflug, im Dezember eher schwierig sein. Sinn macht aber auf jeden Fall die Einnahme von Melatonin, nach dem Hinflug als 0.5 mg-Dosis, eingenommen für die zweite Nachtschlafhälfte, wenn die innere Uhr bereits «ausgeschlafen» signalisiert. Falls das nicht ausreicht, zusätzlich ein Hypnotikum. Nach der Rückkehr braucht es im Mittel dann 7 Tage für die Adaptation. Melatonin als 3 mg-Dosis zur lokalen Einschlafzeit für drei bis vier Tage, allenfalls wieder kombiniert mit einem Hypnotikum kann sehr hilfreich sein.

M_3-selektive Blasentherapie mit Darifenacin

Hyperaktive Blase behandeln – kognitive und kardiale Funktionen erhalten

Im fortgeschrittenen Alter sind es vor allem die Frauen, die unter einer hyperaktiven Blase leiden. Im Alter kommt es ausserdem häufiger zu Komorbiditäten im kognitiven und kardiovaskulären Bereich oder zu einer erhöhten Anfälligkeit dafür. Die zur Behandlung der hyperaktiven Blase eingesetzten Anticholinergika können die Gedächtnisleistung negativ beeinträchtigen (1, 2) und das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen (3, 4). Darifenacin (Emselex®) ist ein selektiver Muskarin-M_3-Rezeptor-Antagonist, der bei der Therapie der hyperaktiven Blase die kognitiven Funktionen erhält (5, 6). Ausserdem hat Darifenacin keinen Einfluss auf die Herzfrequenz und das QT-Intervall und kann daher auch bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken eingesetzt werden (7, 8).

Ein Anticholinergikum mit einer hohen muskarinen Selektivität für den M_3-Rezeptor ist Darifenacin. Der Wirkstoff zeigt keinen signifikant negativen Einfluss auf die Gedächtnisleistung und andere kognitive Funktionen. Dies konnte durch placebokontrollierte Doppelblindstudien nachgewiesen werden, die den selektiven Muskarin-M_3-Rezeptor-Antagonisten zusammen mit anderen antimuskarin wirkenden Substanzen untersuchten, welche in der Behandlung der hyperaktiven Blase eingesetzt werden, z. B. Oxybutynin (2, 3, 6).

Ausserdem weisen gemäss klinischen Studien etwa 40% der Patienten mit einer hyperaktiven Blase (n=6'607) kardiovaskuläre Komorbiditäten und 39% dieser Patienten eine erhöhte Herzfrequenz (>80 Schläge/Minute) auf (9). Die zur Behandlung eingesetzten Anticholinergika können diese Symptome noch verstärken (3, 4). Zwei randomisierte Doppelblindstudien und eine Analyse des QT-Intervalls im EKG haben gezeigt, dass jedoch Darifenacin die Herzfrequenz nicht erhöht und das QT-Intervall im Vergleich zu Placebo und im Gegensatz zu Tolterodin nicht verlängert (4, 7, 8).

Im Gegensatz zu anderen Anticholinergika traten daher bei der Behandlung der hyperaktiven Blase mit Darifenacin keine unerwünschten Wirkungen in kognitiven und kardialen Bereichen auf (5, 7).

Prof. Dr. med.
Bernhard Schüssler

Chefarzt der Neuen Frauenklinik,
Luzerner Kantonsspital

Interview zur kognitiven Verträglichkeit

Wie unterscheiden sich Anticholinergika in ihrer Selektivität bezüglich der muskarinen Rezeptoren und welche Konsequenzen hat dies?

Für die Behandlung der hyperaktiven Blase kommen heute vorwiegend Anticholinergika zum Einsatz. Sie hemmen die Kontraktion des Detrusormuskels durch die Blockade der cholinergen muskarinen Rezeptoren in der Blase. Aufgrund der fünf vorliegenden Subtypen der Muskarinrezeptoren (M_1 bis M_5) und deren unterschiedlicher Verteilung im menschlichen Organismus können auch andere Funktionen sowie Organe durch Anticholinergika beeinflusst werden. Im zentralen Nervensystem sind es beispielsweise vorwiegend die M_1-Rezeptoren, welche eine Hauptrolle spielen. In der Blase ist es vor allem der M_3-Rezeptor-Subtyp, der die Kontraktion der Blasenmuskulatur kontrolliert, während die M_2-Rezeptoren vornehmlich im Herzen und die M_5-Rezeptoren im Augenmuskel zu finden sind. Ein ideales Anticholinergikum zur Behandlung der hyperaktiven Blase sollte daher eine hohe Selektivität für den M_3-Rezeptor aufweisen und die anderen Rezeptor-Subtypen möglichst nicht blockieren. Diese Vorgabe erfüllen nur wenige Substanzen dieser Wirkstoffklasse. Oxybutynin bindet beispielweise auch an den M_1-Rezeptor im ZNS und kann daher die kognitiven Leistung der behandelnden Patienten negativ beeinträchtigen. Darifenacin hat gegenüber anderen Anticholinergika, die neben der Blockade der M_3-Rezeptoren auch M_1- und M_2-Rezeptoren binden, die höchste selektive Affinität zu den M_3-Rezeptoren in der Blase. Unerwünschte Wirkungen auf Hirn und Herz sind mit Darifenacin deshalb nicht zu erwarten.

Wie muss man sich unerwünschte anticholinerge Wirkungen im ZNS vorstellen?

Diese Nebenwirkung der Anticholinergika im Bereich ZNS wurde jahrelang unterschätzt. In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass die kognitiven Leistungen bei Behandlung mit Oxybutynin deutlich abnahmen, hingegen blieben sie bei Behandlung mit Darifenacin gegenüber Placebo erhalten (2).
Wir wissen heute ausserdem, dass Anticholinergika, die an den im ZNS befindlichen Muskarinrezeptoren andocken, in einem nicht unerheblichen Masse zentrale Wirkungen in Gang setzen, und zwar v. a. in Bezug auf eine geringere Lernfähigkeit, ein verschlechtertes Gedächtnis und eine zunehmende Vergesslichkeit. Die Patienten nehmen diese Veränderungen jedoch selbst nicht wahr. Wenn es um ältere Patienten geht, die bereits meist schon kleinere Einbussen in den kognitiven Funktionen aufweisen, ist das Umfeld eher geneigt, dies aufgrund des Alters der Patienten abzutun.

Warum ist die Wahl des Anticholinergikums gerade bei Patienten mit hyperaktiver Blase von Bedeutung?

Die Patienten, die für eine anticholinerge Therapie qualifizieren, stellen in der Regel ein älteres Kollektiv dar. Mit zunehmendem Alter erhöht sich zum einen die Durchlässigkeit der Bluthirnschranke, d. h. antimuskarine Wirkstoffe können aufgrund dieser zunehmenden Permeabilität vermehrt ins ZNS eindringen. Da Darifenacin ein grosses, polares Molekül ist, kann es nur schwer die Bluthirnschranke passieren und beeinträchtigt die kognitiven Funktionen nicht. Zusätzlich nehmen mit dem Alter die M_1-Rezeptoren im Gehirn ab. Bei jüngeren Patienten mit einer grösseren Anzahl an M_1-Rezeptoren führt eine teilweise Blockade nicht gleich zu einer kognitiven Störung, wie dies bei Älteren der Fall sein kann. Darüber hinaus haben gerade die Älteren oft erhebliche Komorbiditäten, z. B. Diabetes, Alzheimer, Parkinson und vieles mehr, die ebenfalls medikamentös behandelt werden. Viele dieser Medikamente können wiederum anticholinerge Wirkungen aufweisen. Bei einem älteren Patientenkollektiv, wie es bei der Indikation der hyperaktiven Blase besteht, spielt deshalb die Wahl des Anticholinergikums eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Wie beurteilen Sie Darifenacin im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung der hyperaktiven Blase?

Die hohe Selektivität von Darifenacin auf den M_3-Rezeptor der Blase bietet einerseits den Vorteil einer eindeutigeren Wirkung an der Harnblase, andererseits ein Nebenwirkungsprofil mit klar nachgewiesenen Vorteilen: Insbesondere für den Erhalt der kognitiven Funktionen beim Patienten. Eine in-vivo-Studie konnte kürzlich durch radioaktive Mar-

kierungen bei der Ratte zeigen, dass Darifenacin nur gering an die Muskarinrezeptoren im Gehirn bindet – im Gegensatz zu Anticholinergika wie Solifenacin, Tolterodin, Propiverin und Oxybutynin (10). Theoretisch sollte Darifenacin aber auch in Bezug auf die Mundtrockenheit besser abschneiden.
Die M_3-Rezeptorselektivität hat auch einen Vorteil hinsichtlich der Speicheldrüsen, die eine Kombination aus M_2- und M_3-Rezeptoren aufweisen. Eine M_3-selektive Substanz blockiert zwar die M_3-Rezeptoren, eine Funktionsvermittlung kann jedoch noch über die M_2-Rezeptoren erfolgen. Die M_3-Rezeptorselektivität kann möglicherweise im Darm einen Nachteil darstellen. Durch die Bindung an M_3-Rezeptoren im Darm kann eine Verstopfung die Folge sein. Da sie jedoch behandelbar ist, können die positiven Effekte von Darifenacin bei älteren Menschen mit hyperaktiver Blase auch in diesen Situationen genutzt werden.

Fazit: Meines Erachtens hat sich Darifenacin aufgrund seiner M_3-Selektivität in der Behandlung der hyperaktiven Blase bewährt. Bei der Wahl der antimuskarinen Wirksubstanz wird das kognitive Sicherheitsprofil mehr und mehr durch die behandelnden Ärzte berücksichtigt. Das ist eine Entwicklung in die richtige Richtung.

Prof. Dr. med. Francois Mach

Chef de Service,
Département de Médecine interne,
Service de Cardiologie,
Hôpitaux Universitaires de Genève
(HUG)

Interview zur kardialen Verträglichkeit

Warum sollten kardiale Parameter wie Herzfrequenz bei der Behandlung der hyperaktiven Blase berücksichtigt werden?

Anticholinergika, die zur Therapie der hyperaktiven Blase eingesetzt werden, weisen in unterschiedlichem Ausmass eine Affinität nicht nur zu M_3-, sondern auch zu M_2-Rezeptoren auf, die vorwiegend im Herzmuskel vorkommen. Über diese Rezeptoren werden kardiale Funktionen beeinflusst, insbesondere kann z. B. die Herzfrequenz erhöht werden. Inzwischen wurde eindeutig nachgewiesen, dass eine erhöhte Herzfrequenz direkt korreliert mit dem Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität. Diese direkte Korrelation ist in der sekundären Prävention – d. h. nach einem kardiovaskulären Ereignis – bekannt. Neu ist deren Bedeutung in der primären Prävention – d. h. auch für Personen ohne ein kardiovaskuläres Ereignis stellt die erhöhte Herzfrequenz einen kardiovaskulären Risikofaktor dar.

Welche Bedeutung haben die kardialen Aspekte bei der Behandlung der hyperaktiven Blase?

Der behandelnde Arzt sollte die Herzfrequenz in der Therapie mitberücksichtigen, da sie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko darstellen kann. Je höher die Herzfrequenz, desto höher ist die Inzidenz für Schlaganfälle, koronare Herzerkrankungen sowie die Gesamtsterblichkeit. Bereits zwei, drei Schläge mehr pro Minute genügen, um das Risiko für einen kardiovaskulären Vorfall zu erhöhen. Das gleiche gilt für eine Verlängerung des QT-Intervalls, was jedoch viel seltener vorkommt. Im Einzelfall können sich daraus schwerste, lebensbedrohliche Rhythmusstörungen wie Torsades de Pointes sowie Kammerflimmern entwickeln. Am besten misst der Arzt vor der Behandlung der hyperaktiven Blase die Herzfrequenz und führt ein EKG durch bzw. bestimmt das QT-Intervall. Wenn ein erhöhtes Risiko besteht, sollte er zur Behandlung der hyperaktiven Blase ein Anticholinergikum wählen, das selektiv die M_3-Rezeptoren in der Blase blockiert und die M_2-Rezeptoren im Herzmuskel ausspart.

Welche Personen haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse?

Meist sind ältere Personen betroffen. Besonders im Alter kann eine erhöhte Herzfrequenz vorliegen, die nicht noch weiter gesteigert werden sollte. Denn dadurch würde das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung erhöht werden. Mit dem Alter nimmt auch die Funktion der Blase ab. Daher ist gerade bei den älteren Patienten mit einer hyperaktiven Blase eine antimuskarine Behandlung ohne kardiale Nebenwirkungen notwendig.

Wie schätzen Sie die Ergebnisse klinischer Studien ein, die besagen, dass Darifenacin keinen Effekt auf das Herz-Kreislauf-System hat (4, 7, 8)?

Diese Ergebnisse ermöglichen es, aus verschiedenen Substanzen den antimuskarinen Wirkstoff zur Therapie auszuwählen, der den geringsten Einfluss auf die Herzfrequenz und das QT-Intervall hat. Das ist Darifenacin und es ist zuverlässig in der Wirksamkeit. Wichtig ist, dass Ärzte wissen, dass es diese Möglichkeit der Behandlung gibt. Bei der Therapie der hyperaktiven Blase sollte das Alter des Patienten, die Herzfrequenz und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen berücksichtigt und die Medikation mit den wenigsten kardialen Nebenwirkungen ausgewählt werden.

Fazit: Ärzte interessiert in der Regel vor allem die Wirksamkeit der Behandlung. Sie sind sich häufig nicht bewusst, dass mit Anticholinergika verschiedene Nebenwirkungen im kardialen Bereich auftreten können. Mit dem antimuskarinen Wirkstoff Darifenacin kann der Arzt die Blase wirksam behandeln und hat eine gute kardiale Sicherheit, gerade auch bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko.

Referenzen

1. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. Am J Psychiatry 1992 Oct;149(10):1393–4.
2. Kay G, Crook T, Rekeda L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, Steel M. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. Eur Urol 2006 Aug;50(2):317–26.
3. Kay GG, Wesnes KA. Pharmacodynamic effects of darifenacin, a muscarinic M selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder, in healthy volunteers. BJU Int 2005 Nov;96(7):1055–62.
4. Serra DB, Affrime MB, Bedigian MP, Greig G, Milosavljev S, Skerjanec A, Wang Y. QT and QTc interval with standard and supratherapeutic doses of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. J Clin Pharmacol 2005 Sep;45(9):1038–47.
5. Zinner N. Darifenacin: a muscarinic M3-selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. Expert Opin Pharmacother 2007 Mar;8(4):511–23.
6. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. J Urol 2005 Feb;173(2):493–8.
7. Olshansky B, Ebinger U, Brum J, Egermark M, Viegas A, Rekeda L. Differential Pharmacological Effects of Antimuscarinic Drugs on Heart Rate: A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Crossover Study With Tolterodine and Darifenacin in Healthy Participants ->50 Years. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2008; 13(4):241–51.
8. Olshansky B, Spierings ELH, Brum J, Mongay L, Egermark M, Seifu Y. Validation of the Differential Cardiovascular Effects of the Antimuscarinic Agents Darifenacin and Tolterodine in a Randomized, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover Study. UroToday Int J 2009;2(7):14.
9. Andersson K, Sarawate C, Kahler KH, Stanley EL, Kulkarni AS. Cardiovascular morbidity, heart rates and use of antimuscarinics in patients with overactive bladder BJUI 2009, 106 268–74.
10. Maruyama S, Tsukada H, Nishiyama S, Kakiuchi T, Fukumoto D, Oku N, Yamada S. In Vivo Quantitative Autoradiographic Analysis of Brain Muscarinic Receptor Occupancy by Antimuscarinic Agents for Overactive Bladder Treatment. J Pharmacol Exp Ther 2008;325(3):774–81.

Bericht und Interviews: Dr. Ellen Heitlinger, H+O communications ag, Baar

L.PM.-2010-07-0213.d

Dr. Rebekka Blechmann
Dr. Nik Hauser
Interdisziplinäres Brustzentrum
Frauenklinik Kantonsspital Baden

SSRI als suizidaler Inhibitor von Tamoxifen?

Das Krebsleiden selbst und die klimakterischen Nebenwirkungen von Tamoxifen führen häufig zu depressiven Verstimmungen, die den Einsatz von Antidepressiva erfordern. SSRI wie Paroxetin oder Fluoxetin scheinen den Effekt von Tamoxifen in der Behandlung des Mammakarzinoms negativ beeinflussen zu können. Eine kanadische Studie konnte jetzt den Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRI und einer Tamoxifenresistenz bestätigen.

Endokrine Therapie beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass etwa 2/3 aller Mammakarzinome östrogenabhängig wachsen. Schon sehr früh war ein Ziel der Behandlung, den Tumor den Einflüssen des Östrogens zu entziehen und damit sein Wachstum zu hemmen. So wurden die Ovarektomie oder die Radiatio der Ovarien Teil der Behandlungsstrategien des Mammakarzinoms.

Ein Meilenstein in der Therapie ist jedoch die antihormonelle Therapie, die weniger invasiv und vor allem nicht endgültig ist. Als bekanntestes Präparat gilt Tamoxifen, ein selektiver Estrogen Rezeptor Modulator (SERM), der durch kompetitive Hemmung der Östrogenrezeptoren eine periphere antiöstrogene Wirkung entfaltet. Die Östrogenproduktion selber wird damit nicht gestoppt. Zusätzlich kommen bei prämenopausalen Patientinnen neben Tamoxifen die GnRH-Analoga zum Einsatz, die über einen Eingriff in das Hypothalamus-Hypophysen-System die ovarielle Östrogenproduktion reversibel supprimieren. Dies kann durch den Einsatz von Goserelin (Zoladex®) oder Leuprolin (Lucrin®) erreicht werden. Für postmenopausale Patientinnen eignen sich neben den SERM`s auch Aromatase-Hemmer wie Letrozol (Femara®), Anastrazol (Arimidex®) oder Exemestan (Aromasin®) als Therapeutika. Durch Blockade des Enzyms Aromatase wird die intrazelluläre Östrogensynthese im Muskel- und Fettgewebe, die bei postmenopausalen Patientinnen dort aus androgenen Vorstufen katalysiert wird, unterdrückt.

Der Hormonrezeptorstatus gilt als prognostischer aber auch als prädiktiver Faktor hinsichtlich des Ansprechens auf eine endokrine Therapie. Bei Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom erfolgt eine antihormonelle Therapie. Je nach Risikosituation ist eine sequenzielle Therapie mit einer adjuvanten Chemotherapie möglich. Die Wahl des Therapeutikums richtet sich nach dem Hormonrezeptorstatus, dem Risiko und dem Menopausenstatus.

Mechanismus

Tamoxifen kommt in der Therapie des Mammakarzinoms seit über drei Jahrzehnten zum Einsatz. Der SERM reduziert das Rezidiv-Risiko um die Hälfte und die Mortalität um ein Drittel. In Studien konnte auch ein Effekt von Tamoxifen in der Prävention zum Beispiel beim hereditären Mammakarzinom nachgewiesen werden (Royal Marsden Studie, IBIS-Studie). Tamoxifen hemmt die

Bindung von Östrogenen an zytoplasmatische Hormonrezeptoren und damit das Wachstum östrogenabhängiger Zellen. Mit einer hohen Affinität zum Rezeptor verhindert es dessen Dimerisierung und blockiert damit die Aktivierung des Rezeptors. Im Verlauf der Therapie kommt es zudem zu einer Downregulation der Östrogenrezeptoren.

Abb. 1. Wirkung Tamoxifen. National Cancer Institut

Entscheidend ist der Metabolismus von Tamoxifen: Erst in der Leber wird es in seine beiden aktiven Metaboliten 4-Hydroxy-Tamoxifen und 4-Hydroxy-N-Desmethyltamoxifen (Endoxifen) umgewandelt, die beide eine 100-fach höhere Affinität zum Östrogen-Rezeptor besitzen als das Tamoxifen selbst. Das Enzym, das diese Umwandlung katalysiert, ist das Isoenzym 2D6 des Cytochrom P450 (CYP2D6).

Das CYP2D6 Gen wird durch einen hohen genetischen Polymorphismus geprägt, was in unterschiedlichen Enzymaktivitäten resultiert. Dementsprechend ist ein partieller Funktionsverlust des Gens mit einer geringeren Endoxifen-Konzentration assoziiert. 2009 konnten Schroth et al. nachweisen, dass Patientinnen unter Tamoxifentherapie mit 2 funktionierenden Allelen des

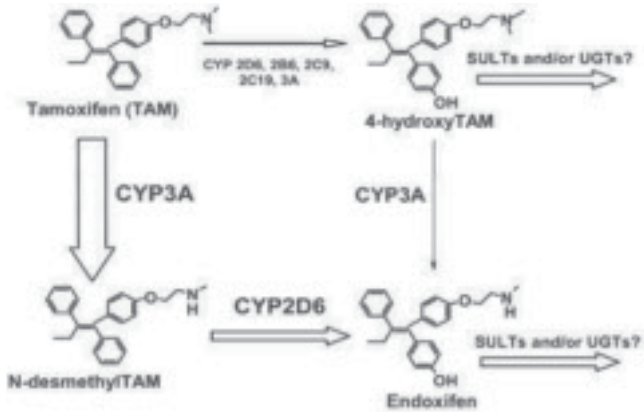


Abb. 2. Metabolismus Tamoxifen. Clinical Pharmacology & Therapeutics

CYP2D6-Gens eine geringere Rezidivrate aufweisen als solche mit reduzierter oder fehlender Funktion. Weitere Studien deklarierten einen genetisch bedingten CYP2D6 Poor-Metabolizer-Phänotyp, der aufgrund einer herabgesetzten Enzymaktivität ein schlechteres Ansprechen auf eine Tamoxifen-Therapie zeigt. Ein Test auf CYP2D6 Poor Metabolizer existiert heute und kann bei geplanter Tamoxifen-Therapie in Erwägung gezogen werden. Allerdings gibt es dazu aktuell keine Leitlinien-Empfehlung.

Interaktion zwischen Tamoxifen und SSRI

Sehr häufig kommt es parallel zu einer Behandlung mit Tamoxifen zum Einsatz von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), da ca. 25 % aller Mammakarzinom-Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung eine depressive Störung entwickeln. Ausserdem zählen Hitzewallungen zu einer der häufigsten Nebenwirkungen der Tamoxifen-Therapie. Dieses perimenopausale Symptom, unter dem die Frauen z. T. erheblich leiden, lässt sich durch die gleichzeitige Einnahme eines SSRI, wie zum

Beispiel Paroxetin, reduzieren. SSRI blockieren die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Zu seinen Vertretern gehören neben Paroxetin (Deroxat®, Parexat®) auch Fluoxetin (Fluctine®, Fluocim®) und Citalopram (Claropram®, Seropram®).

Die entscheidende Interaktion zwischen Tamoxifen und dem SSRI Paroxetin entsteht durch die irreversible Hemmung des CYP2D6. Als irreversibler Hemmstoff von CYP2D6 verhindert Paroxetin die Umwandlung von Tamoxifen in seinen aktiven Metaboliten Endoxifen. Zu einer erneuten Aktivierung von Tamoxifen kommt es erst, wenn die Zelle neue CYP2D6-Enzyme synthetisiert hat. Bereits 2005 bewiesen Jin et al., dass die Plasmakonzentration von Endoxifen 58 % niedriger ist bei gleichzeitiger Einnahme eines CYP2D6-Hemmers. Unter den SSRI ist Paroxetin der einzige irreversible Hemmstoff von CYP2D6. Als Folge dieser Interaktion ist ein geringerer Benefit der Tamoxifen-Therapie möglich.

Eine aktuelle Studie aus Kanada untersuchte jetzt diesen Zusammenhang mit der Frage ob SSRI den Effekt von Tamoxifen reduzieren durch Hemmung seiner Bioaktivierung über Cytochrom P4502D6. Forscher aus Toronto schlossen 24430 Frauen mit Mammakarzinom im Alter über 66 Jahren in diese große Kohortenstudie über die Jahre 1993–2005 ein. Alle Patientinnen nahmen Tamoxifen und gleichzeitig ein SSRI ein. Neben Paroxetin waren dies Fluoxetin, Sertralin, Citalopram, Fluvoxamin und der Noradrenalin-Serotonin-Reuptake-Inhibitor (NSRI) Venlafaxin. Nach Ausschlüssen bei z.B. gleichzeitiger Einnahme mehrerer Antidepressiva oder mangelnder Compliance, konnten 2430 Frauen ausgewertet werden. Das mittlere Alter lag bei Tamoxifen-Beginn bei 74 Jahren. Es zeigte sich eine statistisch signifikante erhöhte Mortalität bei den Frauen, die gleichzeitig mit Paroxetin behandelt wurden. Je länger die Einnahme von Paroxetin neben Tamoxifen bestand, desto mehr Frauen starben am Mammakarzinom. Ein Therapie-overlap von

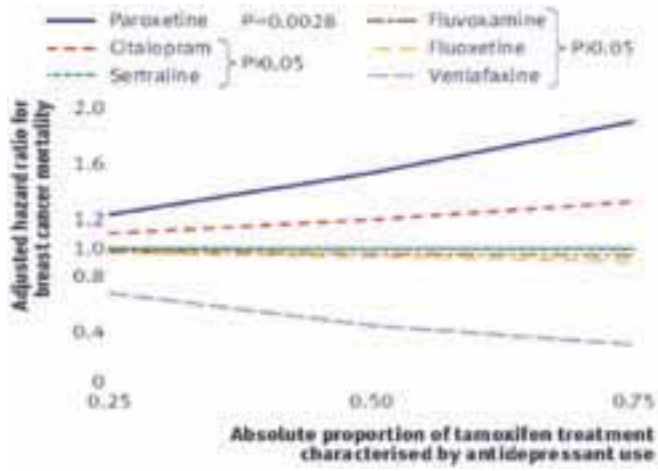


Abb. 3. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ

25 %, 50 % oder 75 % ergab einen Anstieg der Mortalität von 24 % [HR 1.24 (95 % CI 1.08 to 1.42), $p < 0.05$], 54 % [HR 1.54 (95 % CI 1.17 to 2.03), $p < 0.05$] und 91 % [HR 1.91 (95 % CI 1.26 to 2.89), $p < 0.05$]. Dies bedeutet einen zusätzlichen Todesfall unter 20 (19.7) Frauen, wenn Paroxetin während 41 % der Tamoxifen-Therapie eingenommen wurde (95 % CI 12.5 to 46.3). Wird das Antidepressivum während der gesamten Dauer der Tamoxifen-Therapie eingenommen, rechnen die Forscher aus Toronto mit einem zusätzlichen Todesfall unter 6.9 behandelten Frauen. Bei den Frauen, die mit einem anderen SSRI behandelt wurden, zeigte sich keine statistisch veränderte Mortalität. Die geringste Mortalität fand sich in der Gruppe von Frauen, deren eingesetztes Antidepressivum das NSRI Venlafaxin war. Nach den Ergebnissen der kanadischen Forscher scheint es also einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paroxetin und dem Versagen der Tamoxifen-Therapie bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zu geben.

Empfehlungen für die Praxis

Der Zusammenhang zwischen der Beeinflussung des Tamoxifen Metabolismus durch SSRI und der Überlebensrate bei adjuvant endokrin behandelten Brustkrebspatientinnen ist noch nicht endgültig geklärt. Aufgrund der aktuellen Datenlage sollte jedoch der gleichzeitige Einsatz von Tamoxifen und Paroxetin vermieden werden. Da Fluoxetin einen ähnlichen Metabolismus wie Paroxetin aufweist, ist auch von seinem Einsatz bei Brustkrebspatientinnen unter Tamoxifen-Therapie eher abzuraten. Venlafaxin hat einen geringen oder gar keinen Effekt auf den Metabolismus von Tamoxifen und stellt daher aktuell die sicherste Wahl zur Behandlung von Depressionen und Hitzewallungen bei gleichzeitiger Tamoxifen-Einnahme dar. Grundsätzlich ist bei postmenopausalen Patientinnen der Einsatz eines Aromatasehemmers anstelle von Tamoxifen zu bevorzugen.

Literatur

1. Aubert, R., Stanell, E., Yao, J., et al. (2009) Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *Journal of Clinical Oncology,* **27** (18S).
2. Cuzick, J., Forbes, J., Sestak, I., et al. (2007) Long-Term Results of Tamoxifen Prophylaxis for Breast Cancer – 96-Month Follow-up of the Randomized IBIS-I Trial. *J. Natl Cancer Inst.,* **99** (4), 272–282
3. Desmarais, J., Looper K. (2009) Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry,* **70** (12), 1688–1697
4. Hayes, D. (2007) Follow-up of Patients with Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine,* **356**, 2505–2513
5. Jin, Y., Desta, Z., Stearns, V., et al. (2005) CYP2D6 genotype, antidepressants use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.,* **97** (1), 30–39
6. Kelly, C., Juurlink, D., Gomes, T., et al. (2010) Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ,* **340** (81)
7. Masood, S., Vass, L., Ibarra, J., et al. (2008) Breast Pathology Guideline Implementation in Low- and Middle-Income Countries. *Cancer,* **113** (S8), 2297–2304
8. Powles, T., Ashley, S., Tidy, A., et al. (2007) Twenty-Year Follow-up of the Royal Marsden Randomized, Double-Blinded Tamoxifen Breast Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.,* **99**, 283–290
9. Schroth, W., Goetz, M., Hamann, U., et al. (2009) Association Between CYP2D6 Polymorphisms and Outcomes Among Women With Early Stage Breast Cancer Treated With Tamoxifen. *Jama,* **302** (13), 1429–1436

Dr. Natalija Stoiber
Dr. Nik Hauser
Frauenklinik, Kantonsspital Baden

ASCO NEWS 2010

Bevacizumab in der Front-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms

Eines der Highlights zur Front-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms wurde an der diesjährigen 46. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) präsentiert. Die ersten Daten der Phase III Studie GOG-0218 welche den Einsatz des Angiogenesehemmers Bevacizumab in der Front-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms untersuchte, wurden vorgestellt. Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab allein verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Das Ovarialkarzinom ist die fünfte Tumorentität bei welcher Bevacizumab in einer randomisierten Phase III-Studie das primäre Studienziel erreichen konnte[1,2].

Front-Line-Bevacizumab beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

Die dreiarmige Phase III Studie GOG-0218 wurde auf der diesjährigen ACSO Jahrestagung präsentiert. Zum ersten Mal konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom durch den Einsatz eines Angiogenesehemmers gezeigt werden.
Das Studiendesign ist in der Abbildung 1 dargestellt. Insgesamt konnten 1812 Patientinnen randomisiert und in die Studie eingeschlossen werden:

– Arm I: Front-Line-Chemotherapie mit Carboplatin + Paclitaxel kombiniert mit Placebo (CP+PLA)
– Arm II: CP + simultane Gabe von Bevacizumab als Front-Line-Therapie
– Arm III: CP + simultane Gabe von Bevacizumab sowie anschliessend Bevacizumab Monotherapie für eine Gesamtdauer von 15 Monaten

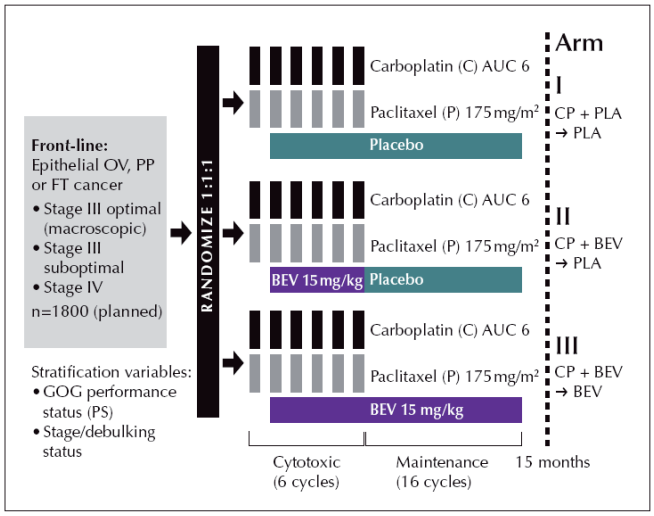


Abb. 1. Studiendesign der GOG-0218 (nach Burger R et al., präsentiert am ASCO 2010[2])

Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit untersucht. Eingeschlossen in die Studie wurden Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Stadium III und IV mit optimalem oder suboptimalem Tumordebulking. Als Ausschlusskriterien galten vaskuläre Ereignisse, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes sowie der Verdacht auf das Vorliegen eines Ileus oder Patientinnen unter parenteraler Ernährung. Der Therapieerfolg wurde mittels klinischer Untersuchung, Bestimmung des Tumormarkers CA-125 sowie durch Bildgebung (CT/MRI) beurteilt.

Eine signifikante Verlängerung des PFS konnte bei Patientinnen beobachtet werden, welche die Kombination von Chemotherapie mit Bevacizumab (Avastin®) als Front-Line Behandlung gefolgt von Bevacizumab als Monotherapie für eine Gesamtdauer von 15 Monaten erhielten (Arm III). Die Hazard Ratio beträgt 0.717 und ist mit einem $p<0.001$ signifikant (Abbildung 2, Tabelle 1). Dies entspricht einer Reduktion des Progressions- oder

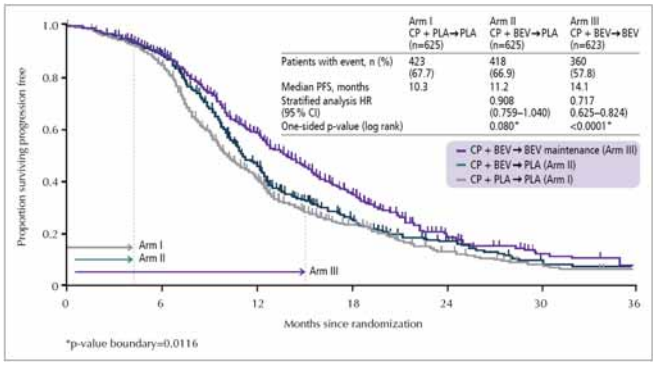


Abb. 2. das progressionsfreie Überleben war bei Patientinnen, die Bevacizumab während und nach der Chemotherapie erhielten, signifikant besser als bei Chemotherapie allein (nach Burger R et al., präsentiert am ASCO 2010[2])

Tab. 1. Zusammenfassung der beiden Analysen der GOG-0218: Eine Analyse gemäß Protokoll, die andere Analyse entsprechend den Anforderungen der Gesundheitsbehörden (nach Burger R et al., präsentiert auf der ASCO 2010[2])

Todesrisikos von 28% im Vergleich zur Standardtherapie mittels alleiniger Chemotherapie (Arm I). Der Einsatz von Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ohne anschliessende Erhaltungstherapie mit Bevacizumab zeigt dagegen keinen signifikanten Vorteil im Vergleich zur Standardtherapie. Eine positive Tendenz zur Verlängerung des PFS ist jedoch auch hier im Arm II gegenüber der Standardtherapie zu beobachten. Die Chemotherapie in Kombination mit dem Angiogenesehemmer wurde insgesamt gut vertragen. Die Inzidenz der Magen-Darm-Perforation lag in allen Armen unter 3%.

Fazit für die Praxis

Beim Ovarialkarzinom im Stadium III/IV ist nach erfolgtem Tumordebulking die Standard-Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel kombiniert mit Bevacizumab wirksam und verträglich. Diese Studie zeigt, dass der Einsatz von Angiogenesehemmern in der Systemtherapie des Ovarialkarzinoms eine Rolle spielen kann. Damit steht für diese Indikation ein neuer Wirkstoff zur Verfügung. Die Interpretation der Daten zum Gesamtüberleben ist aktuell nur begrenzt möglich, da die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch zu gering war. Weitere Analysen zu den Überlebensdaten sowie die Resultate der ICON-7 Studie müssen abgewartet werden, um die Bedeutung dieses Fortschritts in der First-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms endgültig beurteilen zu können.

Literatur

1. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (18s): LBA1, oral presentation.
2. Kessler T, Bayer M, Schwöppe C, et al. Compounds in clinical phase III and beyond. Recent Results. *Cancer Res* 2010; 180:37–63.

www.mrkh-betroffene.ch

Hier besteht die Möglichkeit für betroffene Mädchen/ Frauen sich über ihre Erfahrungen austauschen. Insbesondere der Vergleich der einzelnen Operationsverfahren und die begleitenden Erfahrungsberichte dürften für viele Informationssuchende sehr hilfreich sein. Als Informationsquelle wird übrigens der Artikel aus FHA 1/2007 (M.K. Hohl) „Modernes Management der angeborenen und erworbenen Vaginalaplasie“ ausdrücklich empfohlen (auf Wikipedia unter „Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom“ findet sich als einziger Web-Link Frauenklinik Kantonsspital Baden). Hier ist das Internet sehr hilfreich. Verunsicherung entsteht jedoch, wenn eine Kollegin im Internet (www.neovagina.de) auf die Anfrage einer Patientin folgende (unbegründete) Empfehlung abgibt, die allenfalls als persönliche Meinung akzeptiert werden kann:

„Das sind die Probleme, die gut bekannt sind, wenn eine Neovagina mittels Sigma angelegt wird.
Die ständigen übelriechenden Sekretionen, Vorfall der Scheide, Darmverschluss durch Verwachsungen bzw. Unterbauchschmerzen und eine große Narbe. Deshalb empfehlen wir diese Operation auf keinen Fall mehr um bei Frauen, die das MRKH-Syndom haben, eine Scheide anzulegen... Im allerschlimmsten Fall kann eine ständige Entzündung auch mal zu einem „Loch“ in der Scheide führen, welches dann in Richtung Darm oder Blase geht (Fistel). Die Behandlung dieser chronischen Entzündung ist auch sehr schwierig... Ich hatte jetzt in letzter Zeit 3 Frauen mit Sigmascheide und Prolaps, die deshalb immer wieder in anderen Krankenhäusern operiert werden mussten: teils von unten, teils durch einen erneuten Bauchschnitt. Dabei kommt es dann auch immer wieder zu erneuten Verwachsungen. Mit Verwachsungen kann man im Prinzip leben, allerdings können diese zu Darmverschlüssen führen und dann muss man notfallmäßig den Bauch wieder eröffnen und im schlimmsten Fall ein

Stück Darm entfernen. Da aber wahrscheinlich bei Ihnen sehr viele Verwachsungen vorliegen möchte natürlich niemand „einfach so“ erneut den Bauch eröffnen. Und das Risiko den Darm bei einer Bauchspiegelung zu verletzen ist sehr groß, so dass Sie damit einfach leben müssen.“

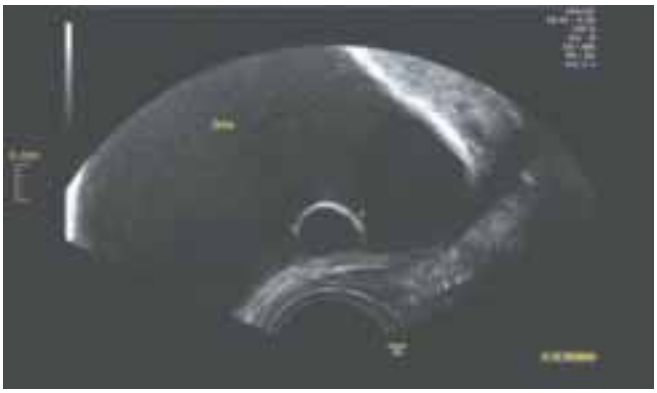
Die ideale Methode zur Scheidenrekonstruktion gibt es sicher nicht. Darüber sollte man junge Frauen auch aufklären. Patientinnen, die sich für eine Sigmascheide entscheiden eine Blasen- bzw. Rektum-Scheidenfistel als Folge chronischer Entzündung in Aussicht zu stellen, ist jedoch durch nichts gerechtfertigt. Insofern ist es zu begrüßen, dass Betroffene sich untereinander austauschen und damit besser (objektiver) informiert sind als manche Ärzte *h.p.s.*

www.frauenrechte.de

Unter dieser Adresse informiert die Organisation Terre des Femmes (eine gemeinnützige Menschenrechtsorganisation für Frauen und Mädchen) auch über Probleme der Revirginisierung: „Für ihre Familie ist Ayses Jungfräulichkeit ihr höchstes Gut und ein Zeichen der Familienehre. Kann Ayse ihre Jungfräulichkeit in der Hochzeitsnacht nicht mit einem blutigen Laken beweisen, hat sie Schande über ihre Familie gebracht. Dann muss sie das Schlimmste befürchten. Dabei ist die Vorstellung eines blutenden, gerissenen Jungfernhäutchens durch den ersten sexuellen Kontakt falsch! Die Jungfräulichkeit ist nur in Ausnahmefällen anhand des Jungfernhäutchens nachweisbar. In Deutschland geht es vielen Mädchen so wie Ayse. Das Recht auf sexuelle Selbstbestimmung gibt es für sie nicht. Wir beraten diese Mädchen und entwickeln gemeinsam mit ihnen eine Lösung.“
In einer Zeit ansteigender Anfragen nach Hymenalrekonstruktionen sollte man die Betroffenen auch auf solche Beratungsangebote hinweisen.

h.p.s.

Sonoquiz – Was ist das?



Bei einer 38-jährigen Nullipara wurde im Mai 2010 eine Mirena-Spirale zur Antikonzeption eingelegt.

Bei der transvaginalen Kontrolle zeigten sich zwei ringförmige Strukturen in der teils gefüllten Harnblase als Zufallsbefund.

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.

Dr. med. D. Dal Pian
Neue Frauenklinik
Kantonsspital
CH 6000 Luzern 16

Adalat® zur Wehenhemmung

Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit sind verständlicherweise sehr besorgt darum, dass tokolytisch wirksame Medikamente möglichst lange und zuverlässig ihre Aufgabe erfüllen. Insofern überrascht es nicht, dass wir kürzlich von einer Patientin, welche eine Adalat®-Tokolyse erhielt, darauf aufmerksam gemacht wurden, dass diese Tablette bei ihr vollständig im Stuhl ausgeschieden wurde. Wir gingen zunächst davon aus, dass die Resorption des Adalat CR® bei dieser Patientin aus unerklärten Gründen nicht erfolgt ist. Sicherheitshalber in unserer Apotheke nachgefragt, konnte uns dort zunächst keine Antwort geliefert werden. Abklärungen beim Hersteller zeigten dann jedoch, dass das von der Patientin beobachtete Phänomen etwas Erwünschtes war: Adalat CR® ist in eine spezielle Tablettenhülle verpackt, welche nicht sofort resorbiert wird. Damit nämlich eine kontinuierliche Abgabe (continuous release) stattfinden kann, wird der Inhaltstoff aus dem Tabletteninneren durch die Hülle resorbiert und kann dann als «Tablette» vollständig im Stuhl sichtbar sein.

Kommentar
Adalat® mit seinen vielfältigen Therapievorteilen wird mittlerweile wohl in den meisten Kliniken als Tokolytikum eingesetzt. Die Tabletten-erhaltende Resorption dürfte allerdings für die meisten neu sein. Ein kurzer Hinweis an die Patientin vor dem Start einer solchen Behandlung könnte durchaus sinnvoll sein und unnötigen Verunsicherungen vorbeugen. Neben diesen bestens bekannten Vorteilen zeigt dieses Beispielt aber auch, dass Pharmakologie durchaus spannend sein kann und nicht jeder Stuhl Mist ist…

Frau Dr. med. D. Dal Pian hat zu dem Thema «Stuhl und Adalat» eine dem Thema entsprechende witzige Fotoserie kreiert. Wen es interessiert, findet sie unter:

«www.frauenheilkunde-aktuell.ch».

Ein Interview von Prof. Bernhard Schüssler mit Dr. med. Marco Rossi

Sind Probiotika die Antibiotika von Morgen, Herr Dr. Rossi?

Dr. Marco Rossi
Leitender Arzt
Innere Medizin
spez. Infektiologie
Leiter Klinische Infektiologie

***Frauenheilkunde aktuell**: Was muss man eigentlich als infektiologischer Laie unter Probiotika verstehen?*

Dr. med. Marco Rossi: Bei den „Probiotika", oder im Englischen „Probiotics" handelt es sich um sogenannt lebensfähige Mikroorganismen mit gesundheitsförderndem Einfluss auf den Wirtsorganismus. gesunde Bakterien, Bakterien also, die dem Körper nicht schaden sondern allenfalls nutzen. Dazu gehören unterschiedlichste Bakterien und Pilze, wie sie in der Natur z.B. in verschiedenen Milchprodukten und auch in der Darmflora vorkommen.

***Frauenheilkunde aktuell:** Wie soll man sich denn den Wirkmechanismus einer solchen Behandlung vorstellen?*

Dr. Rossi: Durch die Zufuhr solcher Bakterienmischungen wird die körpereigene Flora gestützt, also quasi die Homöostase ins Lot gebracht.

***Frauenheilkunde aktuell:** Für die Ärztegeneration, die in der Antibiotika-Ära aufgewachsen ist, ist es ja zunächst ganz unverständlich, dass man eine bakterielle Infektion beherrschen können sollte, ohne die pathogenen Keime mit einem Antibiotikum zu zerstören?*

Dr. Rossi: Genau das ist eine der grundlegenden Fehleinschätzungen bezüglich der Antibiotikawirkung: Auch die beste bakterizide Wirkung eines Antibiotikums ist für den definitiven Heilungserfolg auf die Immunabwehr des Körpers angewiesen. Eine Probiotikatherapie erreicht das Ziel mit anderen Mitteln: Statt den Angriff zu verstärken, werden die Ressourcen in die ohnehin notwendige Verteidigung investiert.

***Frauenheilkunde aktuell:** Und das funktioniert?*

Dr. Rossi: Genau das zeigt diese Studie zur Wirksamkeit von Probiotika bei der puerperalen Mastitis (siehe Rubrik: «Wussten Sie schon, dass …») als Nebenaspekt. Nach drei Wochen Therapie ist nämlich die Konzentration pathogener Keime in den Probiotikagruppen signifikant geringer als in der Antibiotikagruppe, das heisst: Angriff ist eben nicht immer die beste Verteidigung!

***Frauenheilkunde aktuell:** Bleiben wir doch einmal bei dieser Studie. Sind die Ergebnisse, die dort gewonnen worden sind, plausibel und nachvollziehbar?*

Dr. Rossi: Sie sind plausibel, weil Probiotika in vielen anderen Indikationen erfolgreich sind. (Siehe auch BMJ 2010; 1296.dot: 10.1136) Die Ergebnisse sind auch nachvollziehbar. Die Studie wurde meines Erachtens methodisch korrekt durchgeführt. Die Frauen wurden randomisiert verteilt auf drei Behandlungsgruppen. Zwei Gruppen wurden mit verschiedenen Probiotika behandelt und die dritte Gruppe mit einem Antibiotikum nach Wahl des Klinikers.

***Frauenheilkunde aktuell:** Warum eigentlich kein Placebo?*

Dr. Rossi: Das ist der Punkt. Es gibt leider keine Placebo-Gruppe. Das wäre noch spannend gewesen, zu sehen wie die Placebo-Gruppe abschneidet.

Frauenheilkunde aktuell: *Aber auch ohne diese Placebo-Gruppe, würden Sie aus Ihrer Erfahrung heraus sagen: «Doch, das ist ein Ansatz, der offensichtlich funktionieren könnte?»*

Dr. Rossi: Gut, wir wissen nicht sicher, ob das auch ohne Antibiotika und ohne Probiotika gegangen wäre. Aber immerhin zeigt diese Studie, dass die Probiotika mindestens gleichwertig wirken wie die Antibiotika. Die Frage ist jetzt natürlich: «Wie wirkt das überhaupt?» Interessant ist ja an dieser Studie, dass bei einem Teil der behandelten Frauen diese Probiotika-Keime schlussendlich in der Muttermilch nachweisbar sind. Es scheint so zu sein, dass die oral eingenommenen probiotischen Bakterien irgendwie den Weg auch in die Muttermilch finden und möglicherweise dort den günstigen Effekt erzielen können.

Frauenheilkunde aktuell: *Könnte man diese Therapie unmittelbar jetzt auch bei uns beginnen?*

Dr. Rossi: Grundsätzlich ist es so, dass man in der klinischen Medizin zurückhaltend sein muss, aufgrund einer einzelnen Studie die Resultate direkt in den klinischen Alltag umzusetzen. Zum heutigen Zeitpunkt gehört es sicher nicht zur Standardbehandlung. Ich meine, es braucht noch weitere Studien und das benutzte Probiotikum ist meines Wissens in der Schweiz nicht kommerziell verfügbar. Aber der Ansatz ist mehr als interessant.

Frauenheilkunde aktuell: *Warum „mehr“?*

Dr. Rossi: Einmal, weil Probiotika keine der zum Teil erheblichen Nebenwirkungen an der Darmflora, Vaginalflora etc. in Gang setzen, vor allem aber, weil wir mittlerweile ein fast nicht mehr lösbares Resistenzproblem haben, das uns in den nächsten 10 bis 20 Jahren massiv beschäftigen wird. Wir verlieren zunehmend wirksame Antibiotika und sind auf neue Therapieansätze dringend angewiesen. Wir sind deshalb so interessiert an diesen Probiotika, weil wir hoffen, dass wir zumindest einen Teil der jetzigen Antibiotika-Verabreichungen durch den quasi gegenteiligen Ansatz verhindern können. Gastroenterologisch funktioniert das ja schon, beispielsweise bei der Prävention der Antibiotika-induzierten Clostridien-Kolitis.. Wir sind deshalb hochgradig an dieser Entwicklung interessiert.

Frauenheilkunde aktuell: *Ganz herzlichen Dank für diese für uns wichtige Information.*

Dr. Christiane Roth

Curriculum Vitae

Christiane Roth hat nach dem Medizinstudium ihre Weiterbildung in Pathologie und klinischer Zytopathologie abgeschlossen und die dazugehörigen Facharzttitel FMH erworben.

Ausbildung/Weiterbildung

1992–1994	Nachdiplomstudium „Management im Gesundheitswesen“ an der Universität Bern
1991–2/2008	Leitende Funktionen im Spitamanagement. Zuerst in Lausanne am CHUV als Adjunktin des ärztlichen Direktors und als stellvertretende Direktorin für Medizin
1995–2000	Direktionspräsidentin der Universitären Psychiatrischen Dienste in Bern
2000–2008	Spitaldirektorin des Universitäts Spitals In Zürich. Im Rahmen ihrer ärztlichen Tätigkeit und ihrer Führungsaufgaben hat sie sich umfassende Kenntnisse im Schweizer Gesundheitswesen erworben.

Derzeitige Stellung

Heute ist sie selbständig in ihrer eigenen Firma tätig.

Mitglied in wissenschaftlichen Gesellschaften

Spitalrat des Luzerner Kantonsspitals (LUKS)

Verwaltungsrat der Helsana Gruppe

Präsidentin der Epilepsiekommission und Mitglied des Stiftungsrates des Schweizerischen Epilepsiezentrums in Zürich

Präsidentin des Kantonalverbandes Bern des Schweizerischen Roten Kreuzes.

Fragebogen

1. *Wo möchten Sie leben?*
   In der Schweiz, in meiner Heimat, wo es mir ausgezeichnet gefällt; es dürfte allerdings im Sommer gerne etwas wärmer sein.

2. Welche Fehler entschuldigen Sie am ehesten?
   Grundsätzlich alle Fehler, die ein Mensch macht, dazu steht und gewillt ist, daraus zu lernen.

3. Welche Eigenschaften schätzen Sie bei einem Mann am meisten?
   Offenheit, Neugierde, Intelligenz, Ehrlichkeit, Männlichkeit, Charme und Wärme.

4. Welche Eigenschaften schätzen Sie bei einer Frau am meisten?
   Dieselben wie bei den Männern und dazu gerne viel Weiblichkeit.

5. Ihre Lieblingstugend?
   Weisheit.

6. Ihre Lieblingsbeschäftigung?
   Gärtnern oder Wandern.

7. Wer oder was hätten Sie sein mögen?
   Hotelier: habe mir immer ein gepflegtes „Boutique" Hotel und ein Gourmet Restaurant gewünscht.

8. Ihr Hauptcharakterzug?
   Engagiert.

9. Was schätzen Sie bei Ihren Freunden am meisten?
   Vertrautheit, Verlässlichkeit, Humor, Füreinander da sein, gemeinsame Interessen.

10. Wer war ihr wichtigster Lehrer?
    Prof. Hans Cottier, Pathologe, hat mich für das Fach begeistert und mich stark geprägt in meiner Haltung, meiner Art zu denken und zu interpretieren. Er lehrte mich, mein Handeln immer kritisch und unvoreingenommen zu hinterfragen.

11. Welcher Teil Ihrer Arbeit bringt Ihnen am meisten Freude?
    Die in die Zukunft gerichtete strategische Arbeit, die Neuausrichtung, Neuorganisation, alles, was dynamisch ist.

12. Ihr grösster Fehler?
    Pommes Chips und gesalzene Mandeln naschen und sehr dunkle Schokolade.

13. Was verabscheuen Sie am meisten?
    Unehrlichkeit, Faulheit, Arroganz, Überheblichkeit, Neid.

14. Was halten Sie für den grössten Fortschritt in der Frauenheilkunde?
    Die Möglichkeit der Familienplanung für die Frauen (der Pille sei Dank).

15. Welches Ereignis hat Ihre Arbeit am meisten beeinflusst?
    Dazu fällt mir nichts ein, das ich an dieser Stelle vermitteln möchte.

16. Was halten Sie für den grössten Irrweg in unserem Fachgebiet?
    Die ästhetische Chirugie am weiblichen Genitale.

17. Welches Problem in der Frauenheilkunde halten Sie für besonders lösungsbedürftig?
    Die Heranbildung des Nachwuchses in den Frauenkliniken der Spitäler in der Schweiz. Wir benötigen auch in Zukunft charismatische Chefärztinnen und Chefärzte.

18. Welches medizinische Fachbuch halten Sie für besonders lesenswert?
    Das kann ich nicht (mehr) beurteilen, da ich heute anstelle von medizinischen Fachbücher solche über Corprate Governance lese, zum Beispiel von Martin Hilb (Universität St. Gallen), die ich ausgezeichnet finde.

19. Welches aktuelle Forschungsobjekt würden Sie unterstützen?
    In meiner heutigen Funktion in der SGGG muss ich neutral sein, weshalb ich diese Frage nicht beantworten möchte.

20. Gibt es eine wesentliche Entscheidung in Ihrem medizinischen Leben, die Sie heute anders treffen würden?
    Nein, mein beruflicher Weg stimmt für mich. Alles, was ich bisher gemacht habe, hat mir ermöglicht, mich weiter zu entwickeln und hat mit grösstenteils auch Spass gemacht.

21 Welches ist Ihr bisher nicht verwirklichtes Ziel/ Ambition?
    Habe leider immer noch kein Hotel mit Gourmetrestaurant.

22. Welchen Rat würden Sie einem jungen Kollegen geben?
    Möglichst früh die Wahl des Faches treffen, entscheiden, ob der Weg in die Klinik/Praxis führt oder in die Forschung und dann die Weiterbildung für den FMH oder den Weg in die Forschung gezielt planen.

23. Welche natürliche Gabe möchten Sie besitzen?
    Originelle Reden halten können.

24. Wen oder was bewundern Sie am meisten?
    Menschen, die sich uneigennützig für andere einsetzen und viel bewegen.

25. Ihre gegenwärtige Geistesverfassung?
    Fit und unternehmungslustig.

26. Ihr Motto?
    Nimm jeden Tag wie er kommt und mache das Beste daraus!