…, dass Aromatasehemmer die Entstehung von Brustkrebs in der Menopause vermindern können?

Wegen seinen Nebenwirkungen hat sich Tamoxifen in der Prävention des Brustkrebses nicht durchgesetzt. In den letzten Jahren wurde die Behandlung mit Aromataseinhibitoren immer wichtiger. Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Frühstadium verhindern Aromataseinhibitoren mehr kontralaterale Brustkarzinome und haben weniger Nebenwirkungen als Tamoxifen.
In einer randomisierten, Placebo kontrollierten, doppelblinden Studie wurde die Wirksamkeit von Exemestane in der primären Prävention des invasiven Brustkarzinoms untersucht (Goss P et al., N. Engl. J. Med. 2011; 364:2381–91). Frauen mit folgenden Risikofaktoren wurden in die Studie integriert: 60-jährig oder älter, 5-jahres Risiko entsprechend dem „Gail score“ (= prozentuale Wahrscheinlichkeit innert 5 Jahren ein Mammakarzinom zu entwickeln) grösser als 1.66 %; bekannte atypische ductale oder lobuläre Hyperplasien, lobuläres Carcinoma in situ; ductales Carcinoma in situ und Status nach Mastektomie. Die Nebenwirkungen, die gesundheitsrelevante und Menopausen spezifische Lebensqualität wurden analysiert. 4‘560 Frauen mit einem mittleren Alter von 62.5 Jahren und einem Gail-risk-score von 2.3 % wurden entweder in die Gruppe Exemestane oder in die Gruppe Placebo randomisiert. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten wurden 11 invasive Mammakarzinome bei Frauen unter Exemestane diagnostiziert und 32 in der Gruppe mit Placebo. Dies entspricht einer 65 % relativen Reduktion in der jährlichen Inzidenz von invasiven Brustkrebs (0.19 % vs 0.55 %; hazard ratio 0.35; 95 % CI 0.18 – 0.70; p = 0.002). Die jährliche Inzidenz von invasiven zusammen mit nicht invasiven (ductales Carcinoma in situ) Mammakarzinomen war 0.35 % in der Exemestane-Gruppe und 0.77 % in der Placebo-Gruppe. Nebenwirkungen wurden bei 88 % der Patientinnen unter Exemestane und 85 % mit Placebo festgestellt hinsichtlich Skelettfrakturen, kardiovaskuläre Ereignisse oder behandlungsbedingte Todesfälle. Die Unterschiede in der Lebensqualität waren minimal.

Kommentar
Diese Studie zeigt deutlich, dass bei postmenopausalen Frauen mit leicht erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms Exemestane die Häufigkeit des Auftretens eines invasiven Mammakarzinoms signifikant reduziert. In einer Beobachtungszeit von 35 Monaten hatte Exemestane nur wenige Nebenwirkungen und vor allem nur eine geringe Veränderung der Lebensqualität. Auch wenn die Verlaufsbeobachtung von drei Jahren relativ kurz ist, kann man heute sagen, dass sich viele Patientinnen für die Einnahme von Exemestane qualifizieren. Ich bin überzeugt, dass diese Form der primären Prävention des Mammakarzinoms in den nächsten Jahren an Bedeutung zunehmen wird.

m.m.

…, dass Frauen mit genitalen Ca in situ oder invasiven Karzinomen (Vulva, Vagina, Zervix) viel häufiger auch an einem Anal-Ca erkranken?

Daten aus dem „National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and Endresultsprogram“ ergeben bei obigem Kollektiv ein relatives Risiko für ein Anal-Ca von 13,6 (95 % CI: 11,9 bis15). Am höchsten war das Risiko bei Status nach Vulvakarzinom in situ (RR 22,2); nach CIN III war das RR 16,4, bei Status nach VAIN III RR 7,6 (Saleem A.M. et al., Obstet. Gynecol. 2011; 117:643–649).

Kommentar
Diese Zahlen aus einer riesigen Database sind nicht überraschend, da beide Erkrankungen mit dem HPV-Virus assoziiert sind. Plattenepithelkarzinome des Anus machen nur 1–2 % der gastrointenstinalen Karzinome aus. Im Durchschnitt traten die Analkarzinome zwischen 4 und 16 Jahren nach den Genitallaesionen

auf. Unklar bleibt, wie diese Risikopopulation am besten auf Anal-Ca gescreent werden soll.

m.k.h.

…, dass das Pharmaunternehmen Boehringer Ingelheim die Weiterentwicklung von Flibanserin (s. a. FHA 02/2009), einem Serotonin-Antagonisten als Medikament für das so genannte „Hypoactive sexual desire disorder“ gestoppt hat?

Boehringer reagierte damit auf einen negativen Bescheid eines FDA advisory panel (Br. med. J. 2010; 341:c3339). Die Entscheidung basiert auf dem vorliegenden Datenmaterial verschiedener Studien, wobei jeweils zwei gleichberechtigte „Primary Endpoints“ verfolgt wurden: Zufriedenstellende sexuelle Ereignisse und Besserung des sexuellen Interesses. Ersteres konnte in den Studien signifikant gezeigt werden, letzteres allerdings nicht.

Kommentar
„Sex sells“, heisst es richtiger Weise in vielen Sparten, nicht nur im Journalismus und bei der Mode. Offensichtlich trifft das aber nicht immer zu: Flibanserin ist bereits die dritte Pleite, wenn es darum geht, das „Female hypo active sexual desire disorder“ mit Medikamenten zu therapieren.

b.s.

…, dass eine 4 % Icodextrin-Lösung (Adept®) die Neubildung von Verwachsungen nach laparoskopischen Operationen nicht verhindert?

Auch nach laparoskopisch durchgeführten gynäkologischen Eingriffen kann es zur Bildung von „de novo Adhäsionen“ kommen. In einer randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie wurde die Wirksamkeit einer 4-prozentigen Icodextrin-Lösung (Adept®) im Vergleich zu Ringer-Lactat, zur Reduktion von de novo Adhäsionen verglichen (Trew G. et. al.; Hum Reprod 2011; 27: 1–13). In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, bei welchen entweder eine laparoskopische Myomektomie oder eine Exzision von Endometriomen durchgeführt wurde. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei als Spüllösung intraoperativ entweder Ringer-Lactat oder eine 4-prozentige Icodextrin-Lösung angewendet wurde. Am Ende des Eingriffes wurde jeweils 1 l der entsprechenden Lösung intraabdominal belassen. 4–16 Wochen postoperativ erfolgte eine Second-Look Laparoskopie. Sowohl der Ersteingriff als auch der Zweiteingriff wurde videodokumentiert, wobei 23 definierte Lokalisationen spezifisch gefilmt wurden. Die Videoaufnahmen des Ersteingriffes wurden durch zwei verschiedene, unabhängige Experten analysiert und die Neubildung von Adhäsionen (Anzahl der definierten Stellen mit neuen Verwachsungen, die Ausdehnung und die Stärke der Verwachsungen) wurden beurteilt. Insgesamt wurden 498 Patientinnen randomisiert wobei 330 Patientinnen für die Schlussbeurteilung evaluiert werden konnten (160 Patientinnen in der Gruppe Ringer-Lactat und 170 in der Adept® Gruppe). Zwischen den durchgeführten Eingriffen gab es keinen signifikanten Unterschied. Bei der Second-Look Laparoskopie zeigten 72.2 % der Patientinnen in der Ringer-Lactat Gruppe und 77.6 % der Patientinnen in der Adept® Gruppe mehr als eine „de novo Adhäsion“. Der Mittelwert der neu gebildeten Adhäsionen betrug 2.58 für die Ringer-Lactat Gruppe und 2.58 für die Adept® Gruppe (Keine Signifikanz).

Kommentar
Es ist sehr schwierig, eine methodisch einwandfreie Studie zur Adhäsionsprophylaxe durchzuführen. Der Aufbau dieser Studie ist jedoch sehr gründlich, präzis und wissenschaftlich sehr gut aufgebaut. Diese Studie konnte nachweisen, was man eigentlich schon lange vermutete, dass eine in der Gynäkologie in den letzten Jahren sehr häufig angewendete Spüllösung in der Adhäsionsprophylaxe nicht effizienter ist als das billigere Ringer-Lactat. Da die Kosten im Gesundheitswesen eine immer wichtigere Rolle spielen, sind diese neuen Erkenntnisse wertvoll. Die

Studie sollte auch dazu dienen die Wichtigkeit von klinischen Studien zu zeigen. Bevor ein Produkt grosszügig im täglichen Gebrauch verwendet wird sollte seine Wirksamkeit klar nachgewiesen sein. Die Studie hat auch dargelegt, dass das Einhalten von mikrochirurgischen Prinzipien in der Adhäsionsprophylaxe der wichtigste Faktor ist. So konnte hier gezeigt werden, dass eine direkte Korrelation zwischen der Ausdehnung und Anzahl neuer Verwachsungen und der Operationsdauer (p = 0.048), dem Blutverlust bei Myomektomien (p = 0.019), der Länge der uterinen Inzisionen bei Myomektomien (p < 0.001) und der Anzahl durchgeführter Nähte (p < 0.001) besteht.

m.m.

…, dass man jahreszeitliche Schwankungen bei der postpartalen Depression fand?

Die vorliegende Untersuchung wurde in Uppsala Schweden durchgeführt. Dort fand man bei total 2318 Frauen mit Geburten eine signifikante Häufung von depressiven Symptomen 6 Wochen und 6 Monate post partum bei Frauen, die zwischen Oktober und Dezember gebaren im Vergleich zu denen die zwischen April und Juni entbunden hatten (6 Wochen postpartum: RR 2,02; CI 1,32 bis 3,10; 6 Monate postpartum: RR 1,82; CI 1,5 bis 2,8) P < 0,01. (Silven SM et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204:413e1–6).

Kommentar
Dass es jahreszeitliche Schwankungen bei depressiven Erkrankungen gibt ist nichts Neues. Ob diese Ergebnisse aus einem Land mit ausgeprägten saisonalen Schwankungen (hell-dunkel) auch auf gemässigte Regionen übertragen werden können, ist nicht bekannt. Trotzdem lohnt es sich ganz grundsätzlich auf depressive Anzeichen post partum, insbesondere wohl auch bei Frauen die in der dunkelsten Jahreszeit geboren haben, zu achten. *m.k.h.*

…, dass eine Antibiotikatherapie beim Colon irritabile (CI) wirksam war?

In einer grossen doppelblinden placebokontrollierten Studie mit 1060 Pat. Wurden Patientinnen mit CI ohne Obstipation während 10 Tagen mit Rifaximin (Xifaxan®) 3 × 550 mg/die behandelt. Noch 10 Wochen nach Therapieende hatten Pat in der Therapiegruppe signifikant weniger CI Symptome (aufgetriebenes Abdomen, Abdominalschmerzen und Stuhlkonsisntenz). Rifaximin wurde ausgezeichnet vertragen (gleich wie Placebo), was nicht überrascht, da praktisch kein Wirkstoff in den Blutkreislauf gelangt. (Pimentel, M. et al., N. Engl. J Med 2011; 364:22–32)

Kommentar
Als Primärversorgerinnen und –versorger kommen wir recht häufig in Kontakt mit Patientinnen die über Unterbauchschmerzen klagen und oft selbst an eine gynäkologische Ursache glauben. Bei genauem Befragen und Untersuchung kommt man nicht selten zur Verdachtsdiagnose CI, welche bei vielen Ärztinnen und Ärzten als klassische psychosomatische Erkrankung gilt. Seit über 10 Jahren weiss man aber, dass die meisten Patientinnen mit CI einen pathologischen Lactulose-Wasserstoff-Atemlufttest haben. Dies passt zu einem übermässigen Bakterienwachstum im Dünndarm. Neomycin, das eine „normale" Darmflora herstellen kann, war mässig wirksam beim CI, wird aber nicht gut vertragen. Die hier geprüfte Therapie soll wirksamer und vor allem auch gut verträglich sein. Obwohl die Reduktion der Symptome von 40 % auf 30 % zwar statistisch hoch signifikant, aber nicht eklatant war, kann diese relativ einfache Therapie, da nebenwirkungsarm in Ermangelung von Alternativen empfohlen werden, bevor man das CI als psychosomatisch abstempelt.

m.k.h.

…, dass Lungenembolien ambulant behandelt werden können?

Obwohl es seit einigen Jahren div. Richtlinien gibt, die empfehlen aus-

gewählte, hämodynamisch stabile Patienten mit Lungenembolie ambulant zu behandeln, finden die meisten Therapien stationär statt.

In einer multizentrischen, randomisierten Studie konnte nun gezeigt werden, dass diese Patienten definitiv ambulant behandelt werden können. Patienten mit einer akuten, symptomatischen Lungenembolie und niedrigem Sterberisiko wurden randomisiert in zwei Gruppen, entweder wurden die Patienten ambulant behandelt oder sie wurden hospitalisiert. In beiden Gruppen wurden die Patienten mit subkutanem Enoxaparin (>bzw. = 5 Tage), gefolgt von einer oralen Antikoagulation (>bzw. = 90 Tage) behandelt. Die primären Endpunkte waren symptomatische, rezidivierende, venöse Thromboembolien innert 90 Tagen. Die Sicherheit der Behandlung wurde gemessen an ausgedehnten Blutungen innert 14 bis 90 Tagen und Mortalität innert 90 Tagen. In einem Zeitrahmen von zweieinhalb Jahren konnten 344 Patienten randomisiert werden. In der primären Analyse entwickelte einer von 171 ambulanten Patienten ein Rezidiv einer venösen Thromboembolie innert 90 Tagen im Vergleich zu keinem der 168 stationär behandelten Patienten (95% obere Vertrauenslimite 2,7%). Nur einer (0,6%) der Patienten in beiden Behandlungsarmen starb innert 90 Tagen (95% UCL 2,1%) und nur zwei (1,2%) der 171 ambulant behandelten Patienten im Vergleich zu keinem der hospitalisierten Patienten erlitten eine schwere Blutung innert 14 Tagen (95% UCL 3,6%).

Kommentar
Diese Arbeit zeigt deutlich, dass bei ausgewählten Patienten mit venöser Lungenembolie eine ambulante Behandlung möglich und sicher ist.
m.m.

…, dass mittels Angiogenesehemmer (Bevacizumab, Avastin®) die sog. Frühgeburtsretinopathie (ROP, Rethinopathy of Prematurity) erfolgreich behandelt wurde?

In einer prospektiv randomisierten Untersuchung wurden 150 Frühgeborene (<30 SSW und <1500g) 4 Wochen nach der Geburt untersucht. Kinder mit einer Frühgeborenenretinopathie (ROP) in der posterioren Zone I und II Stadium III+ erhielten entweder konventionelle Therapie oder Bevacizumab. Unter Bevacizumab gab es nur in 4% Rezidive nach Therapieende, bei der Lasergruppe 22% (P <0,001). Ein Therapieerfolg konnte auch in Zone I (konzentrisch um die Macula, dem wichtigsten Sehabschnitt) jedoch nicht in Zone II gesehen werden.

Kommentar
In entwickelten Ländern ist die Frühgeburtsretinopathie eine der häufigsten Erblindungsursachen im Kindesalter. Es trifft vor allem sehr kleine Frühgeborene (<1250g). Die Inzidenz in entwickelten Ländern ist relativ niedrig (1:820 Frühgeborene). Wegen einer „guten" neonatologischen Betreuung mit Screening und Therapie (vor allem Laser). In den Entwicklungsländern liegt die Rate höher und betrifft auch grössere Kinder (<2000g) wegen ungenügender Betreuung.
m.k.h.

…, dass Progesteron, das aus den Cumuluszellen der Eizelle freigesetzt wird ein potenter Stimulator der Spermatozooen ist?

Die Forscher wiesen nach, dass Progesteron den sog. CatSper – einen pH abhängigen Ca2+ Kanal – extrem potenziert. Dies geschieht höchstwahrscheinlich durch einen CatSper spezifischen Progesteronrezeptor im Schwanz der Spermien (Lischko, PV et al., Nature 2011; 471:387–91).

Kommentar
Cumuluszellen, die die Eizelle umgeben führen durch die Freisetzung von Progesteron zu einer starken Aktivitätssteigerung der Spermien und helfen offenbar bei der Penetration in die Eizelle. Die Forscher meinen der sog. CatSper Rezeptor habe das Potential für eine nicht hormonale Kontrazeption. *m.k.h.*