

Laparoskopische oder Roboter unterstützte Sakrokolpopexie?

In einer methodisch sauberen, kleinen prospektiv randomisierten Blindstudie wurden Patientinnen nach laparoskopischer oder Roboter-unterstützter Sakrokolpopexie wegen Scheidenstumpff prolaps verglichen. Der primäre Outcomeparameter war die Operationsdauer, sekundär waren postoperative Schmerzen, funktionelles Ergebnis, Darm- und Blasensymptome, Quality of life, anatomische Resultate und Kosten.

Ergebnisse

38 Patientinnen nach Laparoskopie wurden mit 40 nach roboterassistierter Sakrokolpopexie verglichen (Tab. 1).

Alle OP-Zeiten (Anaesthesiedauer, OP-Dauer, Dauer im OP, Nahtzeiten) dauerten signifikant länger in der Robotergruppe: z.B. Gesamtzeit im OP 284 +/-49Min nach

Lsc-S versus 349 +/-51 Min. nach Rob-S. Signifikant mehr Schmerzen in Ruhe und Aktivität 3–5 Wochen nach der Operation wurden in der Rob-S im Vergleich zur Lsc-S Gruppe beobachtet und Schmerzmittel (NSAID) wurden länger (20 versus 11 Tage $p < 0,005$) eingenommen. Beide Methoden führten zu ähnlichen anatomischen und funktionellen Ergebnissen nach einem Jahr.

Die Kosten in der Robotergruppe waren fast \$ 2000 höher (\$1936 $p = 0,008$).

Die Schlussfolgerung der Autoren lautete: Roboter-assistierte Sakrokolpopexien führen zu signifikant längerer OP-Dauer, mehr postoperativen Schmerzen und höheren Kosten als die laparoskopische Sakrokolpopexie. Evidence Level: I. (Paraiso, M.F. et al. Obstet. Gynecol. 2011; 118:1005–13).

Kommentar

Diese erste prospektiv randomisierte Studie zu diesem Thema kommt aus der bekannten Clevelandclinic, einer

Tab 1. Operationszeiten und Hospitalisationsdauer

Dauer in Min.	Laparoskopische Sakrokolpopexie (n = 33)	Median	Roboter-assistierte Sakrokolpopexie	Median	Differenz	P
Sakrokolpopexie	162±47	155 (90–232)	227±47	224 (134–304)	67 (43–89)	<0.001
Sakrokolpopexie Naht	68±16	66 (42–107)	98±22	93 (70–157)	31 (20–41)	<0.001
Docking time	N/A	N/A	14±8	12 (3–37)	N/A	N/A
Zusätzliche Prozedur	44±37	47 (0–138)	31±31	21.5 (0–149)	-12 (-29 to 4)	.14
Total Operationsdauer	199±46	196 (109–329)	265±50	257 (191–381)	66 (43–90)	<0.001
Anaesthesiedauer	256±52	248 (171–390)	321±52	305 (234–465)	65 (40–89)	<0.001
Operationssaalzeit	284±49	279.5 (192–402)	349±51	340 (278–479)	66 (42–91)	<0.001
Hospitalisationsdauer in Stunden	34±11	29 (15–65)	43±37	36 (19–240)	9 (-4 to 23)	.17

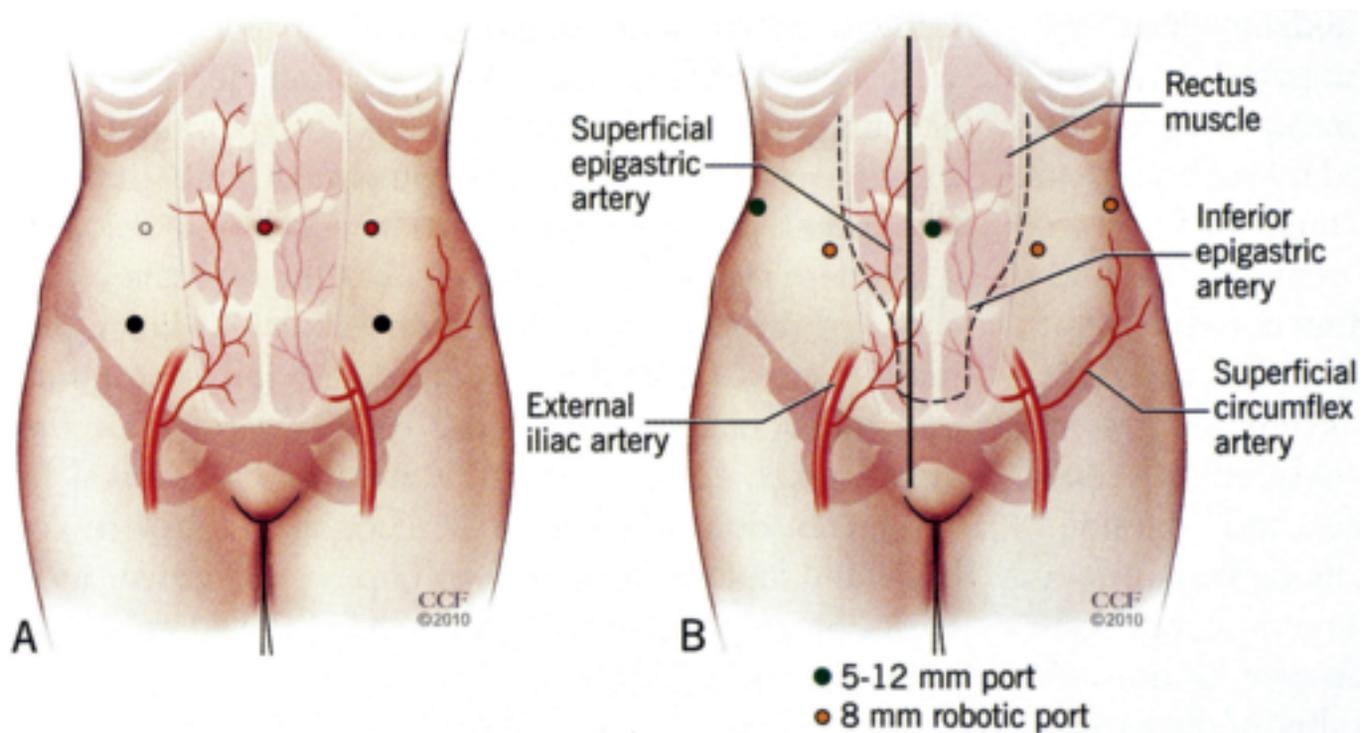


Abb 1. Ports und Zugänge bei der laparoskopischen (A) bzw. Roboter-assistierten (B) laparoskopischen Sakrokolpopexie.

der führenden Institutionen in den USA, welche seit Jahren die Roboter-assistierte gynäkologische Operationstechniken testen und dementsprechend über eine relativ grosse Erfahrung verfügen. Die Studie ist sehr sorgfältig und enthält eine umfassende Outcome-Analyse. Das Ergebnis ist eindeutig und vermutlich endgültig.

Es zeigt zum Einen deutlich was Javier R. Magrina Mayo-Clinic Scottsdale USA selbst Pionier der Roboter-assistierte Chirurgie in der Gynäkologie vor Jahren so ausgedrückt hat: „Michael, the robot will slow you down!“. Der Grund für die vermehrten postoperativen Schmerzen könnten die zusätzlichen Ports mit grösserem Durchmesser sein (Abb. 1).

Was die zusätzlichen ca. 2000 \$ pro Operation betrifft, ist diese Berechnung noch nicht vollständig. Dazu kommt die Amortisation des Anschaffungspreises von US \$ 1,85 Mio + 100'000 \$ pro Jahr für Unterhalt.

In Zeiten immer knapper werdender Ressourcen, bzw. Verteilungskämpfen (ab 2012 durch das DRG System verschärft) ist dies wahrscheinlich das Todesurteil für das derzeitige DaVinci-Robotermodell in der Gynäkologie. Nur wenige Kliniken können sich bei uns die zusätzlichen Kosten, Verschwendung von kostbarer OP-Kapazität und menschlichen Ressourcen leisten, ohne dass die Patientinnen davon auch nur den geringsten Vorteil hätten!

Michael K. Hohl

Akuttokolyse: Hat Nifedipin Vorteile?

Die Frühgeburtenrate ist weltweit weiterhin ein ungelöstes Problem und belastet Familie und Gesellschaft in gleichem Masse bedingt durch die hohe Mortalität und Morbidität in diesem Kollektiv von frühgeborenen Kindern. Während in den Vereinigten Staaten der prozentuelle Anteil der Frühgeburten stetig zunimmt und bei über 12 % liegt¹, verzeichnen wir in der Schweiz interessanterweise eine leicht abnehmende Tendenz.² So betrug die durchschnittliche Rate der Geburten <37 Wochen zwischen 2007 und 2010 7.33 % und im 2010 7.1 %. Hingegen blieb die Anzahl der Geburten <32 Wochen relativ konstant bei 1 % der Lebendgeburten, bzw. etwa 775 Kinder pro Jahr.²

Das Management von Frauen mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt und solchen mit Frühgeburtsbestrebun-

gen war in dieser Zeitschrift schon mehrmals ein Thema und unterstreicht dessen Relevanz.^{3,4} Auch wenn der moderne Trend eher Richtung Prophylaxe der Frühgeburt geht, spielt die Tokolyse weiterhin eine zentrale Rolle im klinischen Alltag. Neben den gut bekannten Tokolytika aus der Gruppe der β 2-Mimetika sind in den letzten 10 Jahren neue Medikamente auf den Markt gekommen bzw. haben den Weg in die Klinik gefunden. Ich meine dabei weniger das Tractocile (Atosiban[®]) sondern vielmehr das Nifedipin (Adalat[®]). Beide Medikamente zeichnen sich dadurch aus, dass sie, verglichen mit den β 2-Mimetika, eine geringere Rate an mütterlichen Nebenwirkungen ausweisen. Dem Nifedipin, wird sogar ein besseres neonatales Outcome zugesprochen.

Eine kürzlich erschienen systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse hat sich mit den tokolytischen Eigenschaften dieses Medikamentes auseinandergesetzt.⁵ Dabei

Tab 2. Tokolytika im Vergleich

Nifedipin als Akuttokolytikum	Nifedipin vs. β 2-Mimetika	Nifedipin vs. Mg, Atosiban oder Nitroglycerin
Verlängerung der Schwangerschaft	ja (um 5.8d [1.4–10.1])	kein Unterschied
Geburten innerhalb 48 Stunden	kein Unterschied	kein Unterschied
Geburten innerhalb 7 Tagen	weniger	kein Unterschied
Geburten <34 Wochen	weniger	kein Unterschied
Geburten <37 Wochen	kein Unterschied	kein Unterschied
Mütterliche Nebenwirkungen	weniger	weniger
Geburtsgewicht	höher	höher
Atemnotsyndrom	weniger	kein Unterschied
Nekrotisierende Enterokolitis	weniger	kein Unterschied
Hirnblutungen	weniger	kein Unterschied
Ikterus	weniger	kein Unterschied

sind meines Erachtens interessante Aspekte diskutiert worden welche ich in der Folge darlegen möchte.

Von insgesamt 1527 möglichen Studien erfüllten letztendlich nur 26 mit insgesamt 2179 Patientinnen die Einschlusskriterien. 23 Studien befassten sich mit der Akuttokolyse und 3 Studien (215 Patientinnen) spezifisch mit der Nifedipin-Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Akuttokolyse. Die Outcome-Variablen welche untersucht worden sind waren: 1) Geburt innerhalb von 7 Tagen, 2) Geburt <34 Wochen, 3) neonatales Outcome und 4) mütterliche Nebenwirkungen verglichen mit β 2-Mimetika oder Magnesiumtokolyse (in den Staaten immer noch im Gebrauch), oder Nitroglycerin. Tabelle 2 fasst die wichtigsten Resultate der Metaanalyse zusammen.

Auch in dieser Metanalyse schneidet Nifedipin als Tokolytikum gegenüber β 2-Mimetika besser ab und mit einer geringeren Morbidität der frühgeborenen Kinder. Dieser neonatale Vorteil ist am besten erklärbar durch eine Verlängerung des Gestationsalters und einer Reduktion der Geburten unter 34 Wochen. Entsprechend finden wir beim Vergleich von Nifedipin mit den anderen Tokolytika keine Unterschiede.

Vergleicht man die Wirkung von Nifedipin als Erhaltungstokolytikum nachdem als Akuttokolyse eines der anderen Medikamente verwendet worden ist welche zu einem Sistieren der Wehentätigkeit geführt haben, so finden wir interessanterweise keinen positiven (oder negativen) Effekt mehr auf die in der Tabelle 1 untersuchten Parameter.

(Conde-Agudelo A, et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204:134.e1-20).

Kommentar

Oberflächlich betrachtet sagt uns diese Metaanalyse, dass Nifedipin als Akuttokolytikum das Medikament der ersten Wahl sein sollte während eine Erhaltungstherapie bzw. eine Langzeittokolyse keinen Sinn macht. Das tönt nicht

schlecht, denn Nifedipin ist auch ein relativ billiges Medikament. Als Skeptiker gegenüber Langzeittokolyse kommt mir diese Aussage sehr entgegen und entspricht meiner Einstellung. Aber können wir denn diesen Metaanalysen wirklich so glauben? Die mathematischen Modelle welche heutzutage gebraucht werden um Studien zu vergleichen mit ähnlichem Design und Zielkollektiv werden zunehmend komplexer. Um alle auf einen ähnlichen Nenner zu bringen, wird gebogen und gedreht bis es einigermaßen passt. Schauen wir uns mal diese ausgesuchten Studien mal an. Obschon die meisten Studien Frauen zwischen 24 und 34 Wochen einschlossen, variierte das Gestationsalter bei Studieneinschluss zwischen 20 und 36 Wochen. Das minimale Gestationsalter schwankte von 20 bis 28 Wochen und das maximale zwischen 33–36 Wochen. Das verwendete Nifedipinschema zeigte ebenfalls gewaltige Unterschiede zwischen den Studien. Bei der Akuttokolyse wurde in vielen Fällen eine loadingdose von 10–30 mg p.o. oder s.l. verwendet gefolgt von 10–20 mg p.o. alle 4–8 h für 24–72 h. Zwölf Studien verwendeten 30 mg als Initialdosierung, neun 10 mg und je eine Studie 5 mg bzw. 20 mg Nifedipin. Zwölf Studien wiederholten das Schema bei Persistenz der Kontraktionen alle 15–20 Minuten bis zu einem Maximum von 40 mg in der ersten Stunde. Viele Studien verwendeten nach der Akuttokolyse noch eine Erhaltensbehandlung bis 34 oder 37 Wochen. Neunzehn Studien schlossen nur Einlingsschwangerschaften ein mit intakter Fruchtblase, 7 schlossen auch Frauen mit vorzeitigem Blasensprung ein und in 8 Studien waren auch Mehrlingsschwangerschaften eingeschlossen.

Nun, obwohl die Autoren so ein „heterogenes“ Kollektiv unter einem statistischen Mantel genommen haben, kommen sie zu ähnlichen Resultaten wie wenn man die Einzelstudien separat betrachtet. Als Kliniker hilft mir diese Metaanalyse wenig da sie Kollektive vergleicht, welche sich in verschiedenen Stadien der frühzeitig aktivierten Geburtskaskade befinden. Hilfreich würde sein, wenn man differenzieren könnte bei welchen Frauen eine

Tokolyse hilfreich ist und bei welche eben nicht. Nur etwa 43 % (soweit eruiert aus den Daten) der Frauen haben nach der 37. Woche geboren und praktisch alle haben potentiell gefährliche Medikamente zur Wehenhemmung erhalten entweder kurzfristig als Akuttokolyse oder aber über Wochen als Langzeittokolyse. Die Zukunft wird uns hoffentlich die Instrumente geben um diese Kollektive besser zu charakterisieren um so das ideale Tokolytikum zu finden oder eben wegzulassen da unnötig oder gar schädlich.

Bis dann würde ich vorschlagen, dass wir Nifedipin als Akuttokolytikum bei drohender Frühgeburt und unter stationären Bedingungen vermehrt einsetzen sollten da es gegenüber den β 2-Mimetika weniger Nebenwirkungen und ein besseres neonatologisches Profil aufweist und billiger ist als Atosiban.

Die optimale Dosierung bleibt noch zu evaluieren. Aus den Studien kann jedoch entnommen werden, dass die Initialdosis 10 mg p.o. oder s.l. ist und diese bei Persistenz der Kontraktionen alle 15–20 Minuten wiederholt werden kann bis zu einem Maximum von 40 mg in der ersten Stunde. Dann weiter mit 20 mg p.o. alle 6–8 Stunden für 2–3 Tage höchstens. Was für die anderen Tokolytika schon seit längerem bekannt ist, scheint auch für Nifedipin zuzutreffen. Die Langzeittokolyse macht keinen Sinn und insbesondere wenn eine Akuttokolyse die vermeintlich aktivierte Geburtskaskade beruhigt hat.

Luigi Raio

Literaturangaben

1. Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010;125:4–15.
2. Daten des Bundesamtes für Statistik 2010. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/03/key/04.html>.
3. Hohl MK. Was tun für Schwangere mit einer Frühgeburtanamnese? *FHA* 2010; 3/10:13–18.
4. Raio L. Vorhersage und Verhinderung einer frühen Frühgeburt: Zervixsonographie und Progesteron. *FHA* 2011; 3/11:26–32.

Männer überleben ein Mammakarzinom häufiger als Frauen

Das Mammakarzinom beim Mann ist eine seltene maligne Erkrankung, aber die Inzidenz steigt und liegt aktuell bei ca. 1,0–1,5/100.000. Die Therapieempfehlungen werden in Analogie zu den Studiendaten des Mammakarzinoms der Frau abgeleitet [1]. Der Grund für die schlechteren Überlebensraten des Mannes ist der größere Anteil an fortgeschrittenen Krankheitsstadien und das höhere Alter bei Diagnosestellung [2].

Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu und das mediane Lebensalter bei Diagnosestellung liegt beim Mann bei 67 (Frau: 62) Jahren. Neben hormonellen Ursachen (Östrogenüberschuss/Testosteronmangel) ist eine familiäre Karzinombelastung oft nachweisbar. Eine Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2 wird in Familien mit erkrankten Männern für BRCA2 bis zu 60–76 % und für BRCA1 bis zu 10–16 % gefunden [3]. Männer mit einer nachgewiesenen BRCA2-Mutation haben ein geschätztes Lebenszeitrisko von 6,9 % an einem Mammakarzinom zu erkranken und somit ist das Risiko ca. 80- bis 100-fach höher im Vergleich zur Gesamtbevölkerung [4].

Die klassischen Prognosefaktoren sind die Anzahl positiver Lymphknoten, die Tumorgrosse und das Alter. Der Anteil an Hormonrezeptor positiven Tumoren ist beim Mann höher als bei der Frau (80–90 % vs. 75 %) und nimmt mit dem Alter zu. Ein Lymphknotenbefall ist beim Mann in 40–55 % der Fälle nachweisbar und mehr als 40 % der Patienten haben bei Erstdiagnose eine Tumorgrosse >5cm.

Die operative und systemische Therapie erfolgt in Analogie zum Mammakarzinom der Frau. Da 90 % der Karzinoome Hormonrezeptor positiv sind, nimmt die endokrine Therapie einen wichtigen Stellenwert ein. Tamoxifen ist heute noch die Standardtherapie aber es wurden erste

Daten zu den Aromatasehemmern publiziert, die ein Ansprechen belegen und eine Kombination mit GnRH-Analoga kann die Wirkung verbessern [5]. (Miao H. et al., J. Clin. Oncol., Nov 2011).

Kommentar

Auch beim Mammakarzinom des Mannes steigt die Inzidenz. Wir müssen uns dieser Tatsache bewusst sein, um den Männern die gleiche Chance auf Heilung durch eine frühzeitige Diagnose und korrekte adjuvante Therapie zu geben. Eine iatrogene Risikoerhöhung durch Behandlung hormoneller Störungen (z.B. Klinefelter-Syndrom: die niedrige Testosteronkonzentration aufgrund der bestehenden Hodendysgenese führt zu einem 20- bis 50-fach erhöhten Mammakarzinomrisiko), respektive ein Überschuss an Östrogenen bzw. ein Testosteronmangel (testikuläre Schädigungen bei Mumps, Kryptorchismus, Hodentrauma oder bei Orchiektomie) spielen entscheidende Rollen. Nicht zu vergessen ist die Problematik des Übergewichts! – die häufigste Ursache für erhöhte Östrogenkonzentrationen bedingt durch die gesteigerte periphere Aromatisierung von Androgenen. Das Mammakarzinom-Risiko ist bei Adipositas nahezu verdoppelt. Ein Östrogen-Überschuss kann aber auch durch Lebererkrankungen (z.B. Zirrhose) oder Östrogengaben (Behandlung bei Transsexualität oder Therapie eines Prostatakarzinoms) verursacht werden.

Nik Hauser

Literatur

1. Park S, Kim JH, Koo J et al. (2008) Clinicopathological characteristics of male breast cancer. *Yonsei Med. J.* 49:978–986.
2. Ottini L, Palli D, Rizzo S et al. (2010) Male breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 73:141–155.
3. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE et al. (2002) Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J. Clin. Oncol.* 20:1480–1490.
4. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. (2002) Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J. Natl. Cancer Inst* 94:1365–1372.
5. Doyen J, Italiano A, Largillier R et al. (2009) Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann. Oncol.* 21(6):1243–1245.
6. Giordano SH, Hortobagyi GN (2006) Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 24:42–43.
7. Miao H. et al., *J. Clin. Oncol.* 2011; 29:4381–86.