

Gibt es eine Alternative zum operativen Vorgehen bei VIN?

Imiquimod ist uns aus der Therapie von Condylomata accuminata im Bereich des äusseren Genitales bekannt. Viele Ärzte wenden Imiquimod jedoch auch im Off-label Gebrauch bei zahlreichen HPV-induzierten Hautveränderungen an. 2008 wurde erstmals über die randomisierte Doppelblindstudie zur Therapie von vulvären intraepithelialen Neolasien Grad 2 und 3 mit Imiquimod im NEJM berichtet (von Seters, et al., N. Engl. J. Med. 2008; 358:1465–73). Jetzt wurden die Ergebnisse der Studie nach einem Follow up von 7.2 Jahren im Journal of Gynecologic Oncology (Terlou, et al., Gynecol. Oncol. 121 (2011) 157–162) vorgestellt.

In die Placebo-kontrollierte, doppelblind randomisierte Studie wurden 52 Patientinnen mit VIN 2 oder VIN 3 Läsionen ohne Nachweis einer Mikroinvasion eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte initial nach der Behandlung mit Imiquimod versus Placebo (Applikation zweimal wöchentlich während 16 Wochen) mit je 26 Patientinnen pro Gruppe. Kontrolluntersuchungen wurden alle vier Wochen durchgeführt und nach 20 Wochen erfolgte eine erneute Biopsie zur histopathologischen Verlaufsbeurteilung. Eine erste klinische Beurteilung wurde zwölf Monate nach Behandlungsbeginn durchgeführt. Die Ergebnisse wurden im NEJM veröffentlicht.

Nun liegen die Langzeitergebnisse der mit Imiquimod behandelten Patientinnen bei einer mittleren Beobachtungszeit von 7.2 Jahren vor.

Es konnten 24 der 26 Patientinnen erneut von den Studienärzten kontrolliert und beurteilt werden. Zwei Patientinnen wurden ausgeschlossen.

Die in die Studie eingeschlossenen Frauen waren im Alter zwischen 22 und 71 Jahren. 75 % der Patientinnen hatte bereits eine oder mehrere operative Therapien seit der Erst-



Abb. 1. Patientin mit rezidivierenden VIN, VAIN und AIN und Status nach zahlreichen Resektionen und Laserbehandlungen

diagnose (im Median 5 Jahre). Die meisten Patientinnen waren symptomatisch mit Juckreiz oder Schmerzen im Genitalbereich. 77 % (46/52) der Patientinnen waren Raucherinnen. Die HPV Analyse war in beiden Gruppen mit Ausnahme einer Patientin positiv (zumeist HPV-16). Die Grösse der Läsionen war in beiden Gruppen im Median 5 cm². Aufgrund von Nebenwirkungen (Schmerzen, Pruritus, Rötung, Erosionen und Schwellungen) mussten fünf Patientinnen aus der Imiquimod-Gruppe die Applikation auf 1× wöchentlich reduzieren. Eher unspezifische Nebenwirkungen wie Unwohlsein, Apathie und Muskelschmerzen wurden in beiden Gruppen beschrieben und waren in der Häufigkeit nicht signifikant verschieden.

Die Studienergebnisse zeigen erwartungsgemäss in der Placebogruppe keine signifikanten Veränderungen. In der

Verogruppe fanden sich nach zwölf Monaten bei 9/26 Patientinnen keine nachweisbare VIN mehr. Weitere 12 Patientinnen wiesen eine Verkleinerung der Läsion zwischen 26–99 % auf. Bei 18 Patientinnen fand ein Downgrading von VIN 2 oder VIN 3 auf VIN 1 statt. Die klinische und histopathologische Regression der Erkrankung ging meist mit einer HPV-Eradikation einher. Bei zwei Patientinnen führte die Wiederholung der Behandlung mit Imiquimod ebenfalls zur kompletten Remission. Von den elf Patientinnen mit einer kompletten Remission trat nur bei einer Patientin eine erneute VIN-Läsion im weiteren Verlauf auf.

Kommentar

Die Studie zeigt die Durchführbarkeit und Effektivität der Behandlung einer VIN-Läsion mit Imiquimod. Alle bisherigen Therapiemöglichkeiten der partiellen lokalen Resektionen bis zur Vulvektomie, die Laserevaporisation und die photodynamische Therapie werden in der Literatur mit Rückfallraten zwischen 0 und 50 % beschrieben. In dieser Studie wurde bei den elf Patientinnen mit einer Komplettremission nach Imiquimod-Therapie nur ein VIN-Rezidiv diagnostiziert – dies entspricht einer Rezidivrate von 9 %. Die geringe Rückfallrate ist am ehesten mit der HPV-Eradikation durch die Imiquimod-Therapie zu erklären. Das HP-Virus infiziert die Keratinozyten ohne zum Zelltod zu führen und somit wird meist keine Entzündungsreaktion mit Aktivierung des Immunsystems ausgelöst. Imiquimod moduliert das Immunsystem über die dendritischen Zellen der Haut. Es kommt zur Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen und somit zur T-Zell gesteuerten Immunantwort auf das nun vom Wirt entdeckte Virus.

Der Vorteil von Imiquimod liegt in der nicht-invasiven Therapieoption im Vergleich zur operativen Intervention die zu einer Veränderung des Genitales führen kann. Die beschriebenen lokalen Anwendungs-Nebenwirkungen sind vorübergehend und hinterlassen keine Narben. Allerdings führen sie auch bei einigen Patientinnen zu

einem Therapieabbruch. Es ist wichtig die Frauen vor Therapiebeginn über die sehr unterschiedliche und teilweise heftige Reaktion auf Imiquimod aufzuklären.

Die Patientin muss während der Therapiezeit unter regelmäßiger Beobachtung bleiben, um eine Progression mit dem Risiko eines Übergangs zu einem invasiven Wachstum zeitnah zu erkennen und histopathologisch zu untersuchen. Sollte eine Progredienz zur Invasion festgestellt werden, muss natürlich auf ein chirurgisches Therapiekonzept gewechselt werden.

Ein Einfluss der HPV-16-Impfung (Virales Onkoprotein E6 und E7) nach Applikation von Imiquimod auf das Immunsystem ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Die ersten Zwischenergebnisse sind vielversprechend (Daayana, et al., Br. J. Cancer 2010; 102:1129–36). Es bleibt zu hoffen, dass sich die erfreulichen Resultate vom Einsatz von Imiquimod bei intraepithelialen Neoplasien reproduzieren lassen und sich eine neue Therapieoption zum Einsatz in der täglichen Praxis etablieren wird.

Dr. Caroline Eggemann,
Dr. Nik Hauser

Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (APS) in der Schwangerschaft

Das Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (APS) stellt eine komplexe Autoimmunerkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis dar, charakterisiert durch das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern (aPL) assoziiert mit venösen und/oder arteriellen Thrombosen und/oder Schwangerschaftskomplikationen. Diese diagnostischen Kriterien wurden 2006 revidiert. Zu den schwangerschaftsassozierten Komplikationen im engeren Sinne gehören habituelle Aborte (≥ 3 , < 10 Wochen), Aborte > 10 Wochen eines normalen Feten oder eine oder mehrere Geburten < 34 Wochen infolge Präeklampsie oder schwerer Plazentainsuffizienz. Labormässig müssen

im Plasma der Frau aPL (Anticardiolipin-Ak IgG/IgM u/o anti-β2-Glykoprotein I-IgG/IgM-Antikörper und Lupus antikoagulans) wiederholt im Abstand von mindestens 12 Wochen nachweisbar sein.

Das Risiko einer Komplikation in der Schwangerschaft ist nicht bei allen Frauen mit APS gleich hoch. Solche mit Zustand nach Thrombosen, Positivität für Lupus antikoagulans oder Frauen mit einer Triplepositivität (Anticardiolipin-Ak IgG/IgM, anti-β2-Glykoprotein I-Antikörper und Lupus antikoagulans) sind einem höheren Risiko ausgesetzt. Wahrscheinlich spielt aber auch die Höhe der Antikörpertiter eine Rolle wie in einer kürzlich erschienen Studie postuliert worden ist. Simchen MJ et al. (Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2011; 90:1428–33) konnten zeigen, dass Frauen mit präkonzeptionell aPL-Titer von mindestens dem 4-fachen der Norm, signifikant mehr Schwangerschaftskomplikationen zu verzeichnen hatten als solche mit tieferen Werten. Bi- und Tripelpositivität war in dieser Gruppe prävalenter als bei denjenigen mit nur erhöhten Titern. Frauen mit hohen Titern hatten mehr fetale Komplikationen (65 % vs. 22.3 %, $p < 0.01$). Die Abortrate war beim „hochtitrigen“ AP-Syndrom höher (35 % vs. 14.3 %; $p = 0.09$) mit tendenziell mehr Spätaborten. Auch die mütterlichen Komplikationen waren, wenn auch statistisch nicht signifikant, mehr vertreten in dieser Gruppe und dies obschon alle mit der Standardbehandlung – Aspirin und niedermolekularem Heparin – therapiert wurden.

Kommentar

In dieser kleinen Studie von lediglich 51 Frauen konnte gezeigt werden, dass neben der Anamnese einer Thrombose oder eines ungünstigen Ausgangs einer Schwangerschaft die Höhe der Antikörpertiter wichtig ist in der Beratung und Betreuung. In einer ähnlichen Arbeit von Ruffati et al. (J. Thromb. Haemost. 2008; 10:1693–6) konnte ebenfalls gezeigt werden, dass ein cut-off der aPL >99. Perzentile die Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen besser erfasst als wenn man den Titer auf >40IU/ml festlegt, wie das in den revidierten Sapporo-

Kriterien von 2006 (Miyakis S et al. J Thromb Haemost 2006; 4:295–306) empfohlen worden ist. Diese Studie zeigt auch, wie wichtig es ist diese Definition eines APS „à la lettre“ zu nehmen da die Diagnose und Therapie einschneidend ist in einer Schwangerschaft bzw. im Leben der Frau. Sie zeigt auch, dass solche Frauen zusammen mit den Rheumatologen und Hämatologen betreut werden müssen. Eine klare Kommunikation, ein reger Austausch zwischen ebenbürtigen Partner sind elementare Massnahmen um bei dieser komplexen Erkrankung katastrophale Verläufe rechtzeitig zu erkennen und wenn möglich vorzubeugen. Diese Arbeit gibt uns leider keine Hinweise ob und wie man Frauen mit hochtitrigem APS anders behandeln sollte. Jedenfalls reicht offensichtlich die Standardtherapie nicht um Komplikationen auf ein vernünftiges Niveau zu drücken. Vielleicht sind es diese Frauen welche von höheren LMWH-Dosen bis hin zur Antikoagulation, Steroiden, Immunglobulinen oder Plasmapheresen profitieren. Diese Fragen können nur in einem Team von erfahrenen und interessierten Subspezialisten beantwortet werden.

Luigi Rajo

Progesteronrezeptormodulatoren beim symptomatischen Uterus myomatosus

Im renommierten New England Journal of Medicine wurden die Resultate von 2 prospektiv randomisierten Studien über die Wirksamkeit von Ulipristal (Esmaya®) einem Progesteronrezeptormodulator veröffentlicht. In beiden ging es um die Behandlung symptomatischer Myome vorgängig zur chirurgischen Behandlung.

In der ersten Studie wurde Ulipristal mit Placebo verglichen bei Frauen mit Myomen und Hypermenorrhoe/Menorrhagie. In der zweiten wurden Ulipristal mit den, in dieser Indikation erprobten GnRH-Analog (Leuproli-deacetat) verglichen.

Ulipristal führte in beiden Dosierungen (5 mg / 10 mg/die) zu signifikanten Reduktionen der Blutungen. 73 % der Frauen (5 mg) und 82 % (10 mg) Ulipristal wurden amenorrhöisch. Ulipristal führte rascher zu einer Amenorrhöe als das GnRH-Analog. Die Patientinnen mit Ulipristal hatten deutlich weniger Nebenwirkungen als mit GnRH-Analog, signifikant weniger Wallungen (10 % gegenüber 40 %), signifikant weniger Veränderungen der Marker des Knochenstoffwechsels. Unter Therapie verbesserte sich das Hämoglobin signifikant im Vergleich zum Placebo. Das Volumen der Uteri/Myome reduzierte sich bei beiden Therapien (mit GnRH-Analog ausgeprägter). Die meisten Patientinnen wurden nach der Therapie (ca. 13 Wochen Dauer) operiert.

Bei der Untergruppe, die sich nicht einer Operation unterzog, blieb die Uterusvolumenreduktion über längere Zeit (6 Monate) erhalten mit Ulipristal im Vergleich zu GnRH-Analog, wo dieses rasch wieder anstieg.

Nach drei Monaten Ulipristal fand man bei 60 % der Frauen Zeichen der Endometriumhyperplasie, die 6 Monate nach Therapieende nicht mehr nachweisbar war. (Donnez J. et al. Ulipristal versus Placebo for fibroid treatment bevor surgery *New Engl. J. Med.* 2012; 366:409–20) (Donnez J. et al Ulipristal versus Leuproli-deacetat for uterine fibroids, *N. Engl. J. Med.* 2012; 366:421–32).

Kommentar

Bereits früher konnte für den in der Schweiz verbreiteten Progesteronrezeptormodulator Mifepristone (Mifegyne®) eine ganz ähnliche Wirkung beim Uterus myomatosus nachgewiesen werden. Unter 5 bzw. 10 mg Mifepristone reduzierte sich bei dieser Studie innerhalb 3 Monaten das Uterusvolumen um 50%, 90 % der Frauen wurden amenorrhöisch (Esteve, J. L. C. et al. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112:1029–36).

Nun erwies sich das sehr ähnliche Ulipristal (in der EU als ellaOne®, bisher als „Pille danach“ angewendet),

im Vergleich zu Placebo und GnRH-Analog, als vorteilhaft.

In den vorliegenden Studien waren die Medikamente nur als Vorbereitung zur definitiven Operation gedacht.

Ulipristal, (wohl auch Mifepristone) darf als sehr wirksam (hohe Amenorrhöe-Rate bzw. Normalisierung der Blutungsintensität in 90%, Reduktion des Uterusvolumens) bezeichnet werden. So können anämische Frauen ihre Ec-Werte deutlich verbessern. Im Vergleich zum GnRH-Analog mit signifikant weniger Nebenwirkungen.

Interessant wird es sein zu prüfen, ob Progesteronrezeptormodulatoren eventuell eine chirurgische Therapie ganz ersetzen können. Dazu gibt die vorliegende Studie keine Antwort. Die Frage stellt sich ob Progesteronrezeptormodulatoren einen „carry over“ Effekt haben. Hinweise dafür gibt es. Dieser „carry over“ Effekt fehlt ja den GnRH-Analoga völlig und macht diese deshalb auch wegen den Nebenwirkungen als Langzeittherapie nicht brauchbar.

In weiteren Studien wird zu prüfen sein, wie lange der „carry over“ Effekt anhält und ob eine on-/off-Therapie (z. B. 3 Monate Ulipristal, bzw. Mifepristone, dann Pause (Dauer), dann erneute medikamentöse Therapie) praktikabel ist.

Dabei muss die Wirkung der Progesteronrezeptormodulatoren aufs Endometrium im Auge behalten werden (Cave Hyperplasie, ev. mehr). Dies könnte durch wenig invasive Endometriumbiopsien (Pipelle de Cormier) erfolgen.

Auf jeden Fall haben Progesteronrezeptormodulatoren das Potential eine dringend erwünschte, nicht chirurgische Therapieoption beim symptomatischen Uterus myomatosus sei es als Überbrückung, sei es als Mittel- bis Langzeittherapie zu sein.

Michael K. Hohl