…, dass eine wöchentliche Therapie mit Fluconazol bei rezidivierender vulvovaginaler Candidose wirksam ist?

Eine rezidivierende vulvovaginale Candidose ist in der Praxis eine häufig gestellte Diagnose. Verschiedene, zum Teil kleinere Arbeiten haben gezeigt, dass die wöchentliche Einnahme von Fluconazol in dieser, für die Patientinnen lästigen Situationen, hilfreich ist. In dieser Meta-Analyse wurden alle Arbeiten eingeschlossen, welche bei rezidivierender vulvovaginaler Candidose die Wirksamkeit einer wöchentlichen Einnahme von 150 mg Fluconazol während 6 Monaten im Vergleich zu Plazebo untersucht haben. Von 1980 bis März 2012 wurden 249 Studien zum Thema publiziert, jedoch konnten nur zwei randomisierte plazebokontrollierte Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Die Metaanalyse zeigte deutlich, dass im Vergleich zu Plazebo, die Häufigkeit von symptomatischen Episoden von vulvovaginalen Candidosen nach einer wöchentlichen Verabreichung von 150 mg Fluconazol während 6 Monaten signifikant auf 87.9 % reduziert war (OR 0.10, 95 % CI 0.03–0.34). Der Vorteil einer Dauertherapie mit Fluconazol im Vergleich zu Plazebo konnte nicht nur unmittelbar nach der Therapie, sondern in 64,3 % auch 3 Monate (OR 0.23, 95 % CI 0.07–0.74) und in 61,3 % 6 Monate nach Therapie (OR 0.39, 95 % CI 0.24–0.64) nachgewiesen werden. (Europ. J. Obstet. Gynecol. and Reprod. Biol. 2013; 167:132–136).

Kommentar
Triazole wie das Fluconazol zeichnen sich durch eine hohe Affinität für mykotische Enzyme aus. Sie wirken über eine Inhibition des Cytochrom P450. Der Hauptnachteil einer Langzeittherapie ist, dass die Pilze unterdrückt aber nicht eliminiert werden, so dass nach Sistieren der Langzeittherapie ein Rezidiv nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Therapie des Partners kann zum Teil sinnvoll sein.

m.d.m.

…, dass der künstliche Blasensprung (KBS) am Termin als Einleitungsverfahren bei multiparen Frauen mit einem reifen Vaginalbefund (Bishop-Score ≥6) und einer Muttermundsweite ≥2cm mit einer vaginalen Entbindungsrate von 94.8–96.8 % innerhalb von 12h assoziiert ist?

In einer doppelblind randomisierten Studie (Tan et al. Obstet. Gynecol. 2013; 121:253–9) erhielten 206 Frauen, welche bereits mindestens einmal geboren hatten, nach KBS eine Syntocinon-Infusion oder ein Placebo. Nach 4h wurde diese abgesetzt und die geburtshilfliche Situation nochmals beurteilt. Bei Bedarf wurde dann Syntocinon als open-label verabreicht. Ziel der Arbeit war es, herauszufinden, ob die Kombination von KBS mit sofortiger Syntocinongabe versus KBS mit expektativem Verhalten (4h) besser ist. Frauen mit sofortiger Synto-Gabe haben schneller geboren und die PDA-Rate war niedriger (2.9 % vs. 9.9 %). Beim expektativen Verhalten war eine sekundäre Syntostimulation in über 35 % der Fälle unnötig und CTG-Auffälligkeiten waren seltener. Das kindliche Outcome und die Sectiorate (8.6 % vs. 6.9 %) waren gleich gut.

Kommentar
Für mich ist diese Studie insofern interessant, da uns die Amerikaner hier zeigen, dass es in einer juristisch durchseuchteren Geburtshilfe möglich ist, auch in einem Risikokollektiv die Sectiorate <10 % zu halten bei einer PDA-Rate von ebenfalls unter 10 %. Dies lässt sich sicherlich auch damit erklären, dass die geburtshilfliche Ausgangssituation für die Einleitung günstig ist. Man fragt sich zu Recht, ob im Zeitalter der effektiven Prostaglandine eine solch invasive Einleitung noch Platz hat. Eine kürzlich erschienene Cochrane-Analyse (Howarth G. et al. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour) zeigt auch, dass solch „invasive" Einleitungen wohl ihre signifikanten Resultate zeigen aber die Wahrscheinlichkeit, dass die Frau unzufrieden ist, 53 mal

höher als bei Prostaglandinen ist. Jedenfalls würde ich meinen, dass bei Frauen mit Zustand nach Sectio und vergleichbaren Befunden wie in dieser Studie, ein solches Vorgehen durchaus Sinn macht.

l.r.

…, dass in San Francisco auf der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie experimentelle Ergebnisse vorgestellt wurden, wonach Bazedoxifen nicht nur verhindert, dass Östrogen am Rezeptor das Wachstum von Brustkrebszellen fördert, sondern auch den Rezeptor abbaut (sog. „one-two punch“)?

Bazedoxifen gehört wie Tamoxifen zu den spezifischen Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM). Im Gegensatz zu Tamoxifen hat Bazedoxifen aber zusätzlich einige Eigenschaften einer neueren Gruppe von Medikamenten, die als selektive Östrogen-Rezeptor Abbauer oder SERDs bekannt sind und deren Wirkung auch auf den Abbau von Östrogenrezeptoren zielt. In Tier- und Zellkulturen hemmte das Medikament deshalb nicht nur das Wachstum der östrogenabhängigen Brustkrebs-Zellen sondern auch von Zellen, die eine Resistenz auf die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen und / oder den Aromatase-Inhibitoren entwickelt haben. Hinzu kommt, dass Bazedoxifen nahezu keinem Cytochrom P450 (CYP)-vermittelten Metabolismus unterliegt; daher ist das Auftreten von Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln über einen CYP-Metabolismus unwahrscheinlich. Die Forscher des Duke Cancer Institutes testeten eine Vielzahl von Brustkrebszelltypen, auch primär Tamoxifen-sensitive HER 2 positive Zellen, die gegen Lapatinib resistent wurden. Diese Zellen hatten zuvor gezeigt, dass sie den Östrogenstoffwechsel aktivieren und damit nicht mehr auf Tamoxifen ansprechen. In diesem Zelltyp inhibiert Bazedoxifen ebenfalls das Zellwachstum.

Kommentar
*Bislang steht mit Fulvestrant nur ein **S**elektiver **E**strogen **R**eceptor **D**ownregulator (SERD) für den klinischen Einsatz zur Verfügung. Bazedoxifen ist in Europa bereits zur Behandlung der Osteoporose zugelassen. Die vorliegende Studie wurde durch ein Forschungsstipendium von Pfizer Pharmaceuticals, Hersteller von Bazedoxifen (Handelsname: Conbriza®) finanziert. Weil für Bazedoxifen bereits Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien zur Behandlung von Osteoporose vorliegen, wäre es eine Option kurzfristig mit klinischen Studien zu beginnen, um die Zulassung von Bazedoxifen um die Indikation Brustkrebs zu erweitern. Bei dem geringen Preis für Bazedoxifen ist zu befürchten, dass von Seiten des Herstellers wegen des hohen Aufwands kein großes Interesse besteht.*

h.p.s.

…, dass Ursodeoxycholsäure (DeUrsil©, Ursofalk©) tatsächlich den Pruritus bei intrahepatischer Cholestase in der Schwangerschaft signifikant zu verbessern scheint?

Dies konnte nun in einer Cochrane-analyse bestätigt werden (Gurung V. et al. Intervention for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane database systemic reviews 2013, Issue 6). Dieser positive Effekt bleibt signifikant verglichen auch gegenüber anderen Medikamenten. Frauen unter dieser Medikation haben nicht nur weniger Pruritus, sondern das kindliche outcome scheint auch tendenziell besser zu sein.

Kommentar
De Ursil© oder Ursofalk© werden in Bern seit Jahren im Rahmen der Behandlung der Cholestase verwendet. Auch wir fanden in eigenen Untersuchungen eine Verbesserung der Symptome in 75 % der Frauen und dies Korrelierte auch mit dem Abfall der Gallensäuren im Blut unter Medikation. Man sollte 10–15 mg/kg KG geben bis zu einem Maximum von 1.5 g tgl. in 1 bis 3 Dosen verteilt. Die Inzidenz dieser enigmatischen Krankheit des dritten Trimenons variiert zwischen 0.5–1.5 %. Es ist eine

Ausschlussdiagnose und das Leitsymptom Pruritus ist extremitätenbetont. Das Erkennen dieser Problematik ist wichtig da das Risiko einer Frühgeburt, von „fetal distress" oder gar intrauterinem Fruchttod in der Spätschwangerschaft erhöht ist. Man geht davon aus, dass schädigende fetale Gallensäuren, welche normalerweise transplazenar via Mutter abtransportiert werden – bedingt durch die mütterliche Cholestase – auf der fetalen Seite akkumulieren und einerseits eine Art kardiotoxischen Effekt auf das fetale Herz ausüben und andererseits vasokonstriktorische Eigenschaften auf das Plazentabett haben. Ursodeoxycholsäure scheint u.a. auch durch die Senkung der mütterlichen Gallensäuren diesen transplazentaren Transport der Gallensäuren vom Fetus zur Mutter zu begünstigen.

l.r.

…, dass subfertile Endometriose-Patientinnen ein 3 bis 8 Mal erhöhtes Risiko haben ein Ovarialkarzinom zu entwickeln?

In den letzten Jahren wurden mehrere Arbeiten publiziert, welche auf eine erhöhte Inzidenz von Ovarialkarzinomen bei Patientinnen mit Endometriose hingewiesen haben. Meistens handelte es sich um epidemiologische Arbeiten, welche kontrovers diskutiert wurden. Eine holländische Kohorten Studie bringt nun klare Beweise. Der Verlauf von 8 904 Frauen, welche zwischen 1980 und 1995 wegen unerfülltem Kinderwunsch behandelt wurden, wurde, im Median über 15,2 Jahre, analysiert.
Die Häufigkeit des Auftretens eines Ovarialkarzinoms wurde bei 3 657 Frauen mit Subfertilität und Endometriose (78 % histologisch nachgewiesen, 22 % anamnestisch angegeben) mit jener bei 5 247 Patientinnen mit Subfertilität ohne Endometriose (männlicher Faktor, idiopathisch) verglichen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms (= hazard ratio (HR)) war in der Gruppe der Endometriose-Patientinnen mit 8.2 (95 % confidence interval CI: 3.1–21.6) deutlich erhöht.
Bei Frauen mit histologisch nachgewiesener Endometriose betrug die HR 12.4 (95 % CI: 2.8–54.2) für das Ovarialkarzinom und 5.5 (95 % CI: 1.5–20.2) für Borderlinetumoren des Ovars. Wenn die Patientinnen bei welchen die Endometriose anamnestisch erwähnt, aber histologisch nicht verifiziert wurde eingeschlossen wurden, dann betrug die HR nur noch 3.0 (95 % CI: 1.5–6.1); für Ovarialkarzinome 4.3 (95 % CI: 1.6–11.2) und 1.9 (95 % CI: 0.6–5.8) für Borderline Ovarialtumoren. Eine Analyse der verschiedenen Endometrioseformen zeigte, dass das Risiko sowohl bei Patientinnen mit ovarieller wie bei Patientinnen mit extraovarieller Endometriose deutlich erhöht war. (Hum. Reprod; Sep. 2013).

Kommentar
Diese Arbeit zeigt deutlich, dass wenn nur Patientinnen mit histologisch verifizierter Endometriose analysiert werden, die Inzidenz eines Ovarialkarzinoms bei Patientinnen mit Endometriose viel höher ist als in einem Kontrollkollektiv. Wie in FHA 2/2013 schon erwähnt, muss diese erhöhte Inzidenz den Patientinnen mitgeteilt werden.

m.d.m.

…, dass bei Patientinnen nach einer linksseitigen Thoraxwandbestrahlung innerhalb von fünf bis zehn Jahren nach der Behandlung strahleninduzierte Herzerkrankungen beobachtet werden?

Das Risiko ist abhängig von allgemeinen Risikofaktoren, der Gesamtstrahlendosis, Bestrahlungsart und wird durch eine zusätzliche Chemotherapie noch erhöht. Als Folge können unterschiedliche kardiale Schädigungen von Perikarditis, KHK, Herzklappenerkrankungen und Rhythmus- und Leitungsstörungen bis hin zum Herzinfarkt auftreten. Zwar kann durch eine moderne Bestrahlungsplanung das Risiko durch die Bestrahlung vermindert werden, dennoch wird von Experten eine konsequente kardiale Kontrolle bei besonders gefährdeten Patientin-

nen für notwendig erachtet, um Herzschäden schnell aufzuspüren und die Patientinnen entsprechend früh zu behandeln (Lancellotti, P. et al.; EHJ Cardiovasc Imaging 2013; 14:721–740). In diesem Konsensuspapier werden Risikofaktoren benannt und es wird eine Strategie zur Früherkennung vorgeschlagen.

Kommentar
Noch ist es nicht gelungen den Nutzen der Empfehlungen in prospektiven Studien zu überprüfen, deshalb gibt es bislang auch keine akzeptierten Leitlinien zum Vorgehen. Um das Risiko für Herzschäden zu vermindern, empfehlen die kardiologischen Fachverbände (EACVI und ASE) klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren aggressiv zu behandeln, also auf eine gute Einstellung von Hypertonikern und Diabetikern achten, Rauchern einen Tabakverzicht nahelegen und Cholesterinwerte niedrig zu halten. Dem kann man sicher zustimmen. Auch die Empfehlung bei Risikopatientinnen vor Beginn der Radiatio eine Basisuntersuchung per Echokardiografie durchzuführen, um bereits bestehende Herzschädigungen zu erfassen, ist durchaus nachvollziehbar. MRT und CT sollten nicht zum Screening (asymptomatische Patientinnen) verwendet werden. Derzeit gib est keine Daten, die eine Verwendung solcher Verfahren rechtfertigen würden.

h.p.s.

…, dass die Analyse der im Blut vorhandenen zirkulierenden Tumor-DNA nicht nur ein inhärent spezifischer, sondern auch ein hoch sensitiver Biomarker ist um den Verlauf bei metastasierendem Mammakarzinom zu monitorisieren?

Die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms verlangt regelmässige Kontrollen der Tumorausdehnung um die Antwort auf die durchgeführten Therapien zu bewerten. In den letzten Jahren wurde deshalb die Wertigkeit verschiedener Biomarker wie das CA 15-3 oder zirkulierende Tumorzellen engmaschig analysiert. In einer spannenden prospektiven Arbeit über 30 Patientinnen konnte eine englische Gruppe nachweisen, dass im Vergleich zu Bildgebenden Verfahren, zur Bestimmung des CA-15-3 oder von zirkulierenden Tumorzellen, die Analyse der frei zirkulierenden Tumor-DNA, mit den entsprechenden tumorspezifischen DNA-Veränderungen, ein viel präziseres Monitoring erlaubt. Zirkulierende Tumor-DNA konnte in 29 von 30 Frauen (97 %) erfolgreich nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu konnten ein erhöhtes CA 15-3 oder zirkulierende Tumorzellen in 21 von 27 (78 %) und 26 von 30 (87 %) nachgewiesen werden. Die Messungen der zirkulierenden Tumorspezifischen-DNA zeigten eine bessere Korrelation zu Ausdehnung des Tumorleidens und ermöglichten am schnellsten die Antwort auf eine Therapie nachzuweisen. (N. Engl. J. Med. 2013; 368:1199–209).

Kommentar
In der gynäkologischen Onkologie ist die individualisierte Therapie bei Tumorpatientinnen zum Standard geworden. Die Bestimmung von zirkulierender Tumor-DNA wird in den nächsten Jahren, nicht nur beim Mammakarzinom, an Bedeutung gewinnen. Nebst der genauen molekularbiologischen Analyse des Primärtumors (FHA 2/2013) wird möglicherweise der Nachweis von zirkulierender Tumor-DNA bei klinischen Frühstadien in die Entscheidung, ob eine adjuvante Therapie notwendig ist oder nicht, miteinbezogen.

m.d.m.