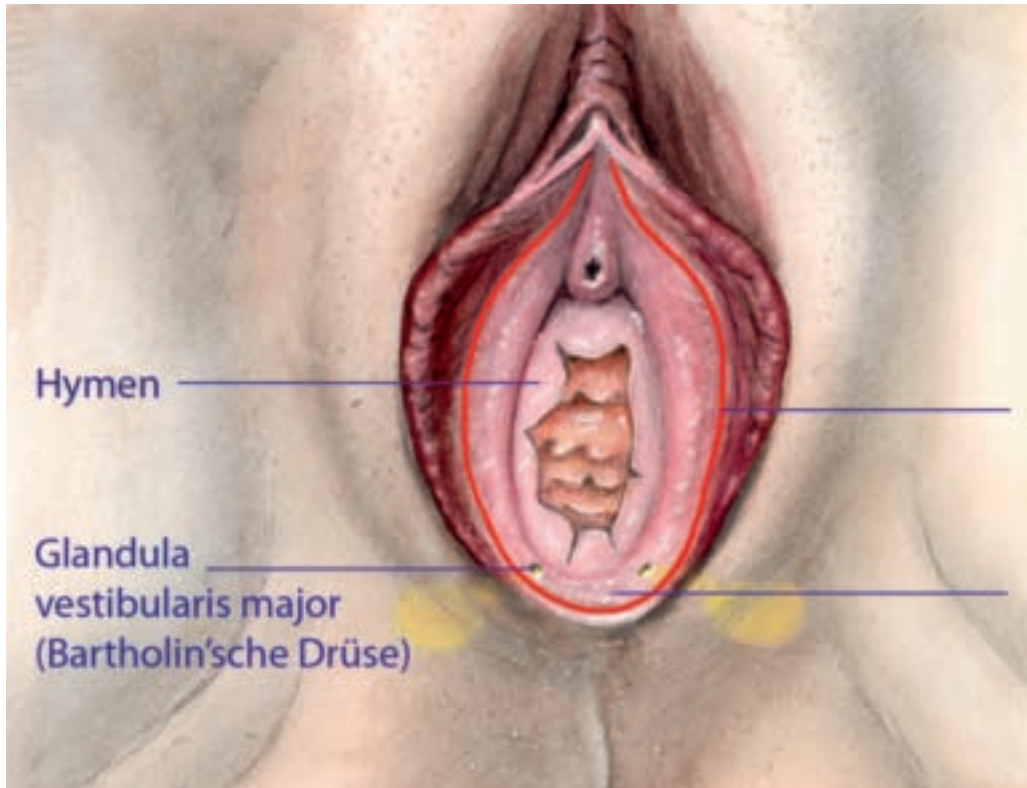




Schmerzhafte Vulva: Vulvodynie, Vestibulitis

weitere Themen

Alternative zur OP bei VIN/ APS in der Schwangerschaft/ Ulipristal beim Uterus myomatosus	17
Laparoskopische Cerclage	28
Senologie News	33
Pro und Contra: Elektive Salpingektomie	39
Internet-News	44
Fragebogen	49

in

- I-Pad Apps für wissenschaftliche Literatur
(*Lancet, J. Clin. Oncol. und viele andere*)
- Progesteronrezeptormodulator (Ulipristal) zur medikamentösen Behandlung von Myomen
(*N. Engl. J. Med. 2012, 366:409–420; 421–432*);
Für Sie kommentiert.
- Bariatrische Chirurgie bei obesen Typ2-Diabetikern
(Besser als Medikamente allein)
(*N. Engl. J. Med. March 26, 2012*) (10.1056.1200225)

out

- Ganzkörpervibrationstherapie verbessert die Knochendichte
(*Ann. Intern. Med. 2011; 155:668*).
- „Blinde Therapie“ beim metastasierten Mammakarzinom
(*Lancet, J. Clin. Oncol. 2012; 20:575–576*)
- Solarien (Melanomrisiko↑)
(*Cancer 2011; 128:2425–2435*)

Impressum

Herausgeber

Prof. Michael K. Hohl
Dr. Nik Hauser
Kantonsspital Baden
5404 Baden
Tel.: +41 56 486 35 02
Fax + 41 56 486 35 09
frauenklinik@ksb.ch
www.frauenklinik.ch

Prof. Bernhard Schüssler
Neue Frauenklinik
Luzerner Kantonsspital
6004 Luzern
bernhard.schuessler@ksl.ch
www.ksl.ch
Prof. H. Peter Scheidel
Mammazentrum Hamburg
DE-20357 Hamburg
scheidel@mammazentrum.eu
www.mammazentrum.eu

Prof. Michel Mueller
PD Annette Kuhn
PD Luigi Raio
Universitätsfrauenklinik Bern
3012 Bern
e-mail: michel.mueller@insel.ch
annette.kuhn@insel.ch
luigi.raio@insel.ch
www.frauenheilkunde.insel.ch

Die Realisierung von Frauenheilkunde aktuell wird mit der Unterstützung folgender Firmen ermöglicht:



Abonnementspreis

Ein Jahresabonnement (Kalenderjahr) kostet CHF 83,95 incl. MWSt. (8 %) und Versandkosten. Die Zeitschrift erscheint 4mal jährlich.

Für den Inhalt außerhalb des redaktionellen Teiles (insbesondere Anzeigen, Industrieinformationen, Pressezipitate 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: Die Hart'sche Linie bezeichnet die Trennlinie zwischen Endoderm und Ektoderm

Inhalt 21/1/2012

Betrifft	Quo vadis, Geburtshelfer? <i>Die Herausgeber</i>	3
Thema	Schmerzhafte Vulva: Vulvodynie, Vestibulitis <i>Prof. Michael K. Hohl, Dr. Gudrun Mehring</i>	4
Für Sie kommentiert	Alternative zur OP bei VIN / Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (APS) in der Schwangerschaft / Progesteronrezeptormodulatoren beim symptomatischen Uterus myomatosus	17
Wussten Sie schon...	Estringbehandlung genauso effektiv wie Oxybutin / Wi-Fi vermindert Motilität und vermehrt DNA Fragmentierung der Spermien / Uterusmorcellation beim Leiomyosarkom verschlechtert die Prognose / Verbesserte kognitive Fähigkeiten durch Rosmarinöl / Nach Sectiones weniger postpartale Inkontinenz / Mehr Komplikationen und reduziertes Überleben unter Hypothermie bei Debulking-Operationen beim Ovarialkarzinom / Narbendehiszenzen bei Sectiones häufig / Popcorn „Königin der Snackfoods“ / Junge Frauen leiden unter Menorrhagien, ohne dass sie es wissen / Bildgebende Diagnostik bei Schmerzen in der Brust wenig hilfreich	22
Forum	Laparoskopische Cerclage <i>Prof. Michel Mueller</i>	28
Senologie News	Duale Blockade der HER-Rezeptoren beim HER-2-neu positiven Mammakarzinom <i>Dr. Nik Hauser, Dr. Deivis Strutas</i>	33
Pro und Contra	Elektive Salpingektomie bei der Hysterektomie: Ja oder Nein? <i>Prof. Ingo B. Runnebaum, Dr. Marc P. Radosa, Prof. Michel Mueller</i>	39
Internet-News	https://www.ted.com / https://www.nspcc.org.uk / https://www.googleartproject.com/	44
Fragebogen	<i>Prof. Bernhard Schüssler</i>	49

Quo vadis, Geburtshelfer?

Dies ist sicherlich ein provokativer Titel für die aktuelle Ausgabe der FHA. Die Frage ist aber durchaus gerechtfertigt in einer Zeit, wo das Fachgebiet der Gynäkologie und Geburtshilfe fragmentiert wird in Subspezialitäten bzw. aufgeteilt wird unter Sub- und Superspezialisten. Dieser Trend ist in der Medizin nicht neu, und wir sind sicherlich nicht die einzigen, welche dieser Entwicklung ausgesetzt sind. Es ist eben ein Zeichen der Zeit, einer Zeit wo die Ressourcen knapp werden so wie die Hausärzte. Gibt es denn da einen Zusammenhang? Vielleicht. Es ist eben nicht mehr so attraktiv, diese ganzheitliche Art Medizin auszuüben und wahrscheinlich auch nicht so lukrativ. Vielleicht hat man in dieser Position halt auch nicht mehr so ein Ansehen in der Bevölkerung. Vielleicht! Ja, auch der Patient beeinflusst den Markt, diese zunehmende Diversifizierung unter den Ärzten. Die Patienten werden anspruchsvoller, sind informierter, kritischer und nicht zuletzt auch fordernder. Werden wir ihnen denn nicht mehr gerecht? Sind wir Ihnen nicht mehr gewachsen? Vielleicht!

Jedenfalls werden sie immer wie kränker, haben immer mehr Risikofaktoren. Werden auch immer wie älter, auch immer wie älter schwanger. Sie werden auch immer schwerer, das andere Problem! Der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Schwangerschaftskomplikationen und umgekehrt oder auch metabolischen Störungen und späterem Risiko für Diabetes zum Beispiel waren Themen in der letztjährigen Ausgabe dieser Zeitschrift. Diese Zusammenhänge müssen wir verstehen, und in der Schwangerschaft müssen wir die Hausärzte und internistischen Subspezialisten der Frauen sein. Wir dürfen nicht beim kleinsten internistischen Problem die schwangere Frau abweisen zu einem anderen, artfremden Spezialisten in der Meinung, dass diese es besser wissen als wir! Reicht denn unsere Ausbildung, die Ausbildung unserer jüngeren Kollegen denn nicht aus um auch diese Lücken zu schliessen? Vielleicht nicht! In der Ausbildung wird wenig Gewicht auf die sogenannte „normale“ Medizin gelegt. Zu viel Gewicht auf facheigene Medizin schränkt ein und es wird zu wenig auf Interaktionen geachtet. Wir sind alle „Superschaller“ geworden, wir können alle super schnell eine Sectio durchführen und fühlen uns dabei auch sehr gut.

Nicht gut fühlen wir uns, wenn plötzlich der Blutdruck ansteigt, ein Husten dazukommt oder die schwangere Frau Kopfschmerzen hat. Dann brauchen wir einen Kardiologen oder besser einen Nephrologen, einen Pneumologen bzw. einen Neurologen und übersehen, dass sie eine Präeklampsie hat mit Lungenödem und Hirnblutung. Vielleicht ist ja alles überspitzt aber die pointierte Art hilft, Schwachstellen aufzudecken. Vielleicht schaffen wir es ja, unserer Funktion als Hausarzt der schwangeren Frau durch eine bessere Ausbildung gerecht zu werden. Natürlich gilt das auch für unsere gynäkologischen Superspezialisten!

Die Herausgeber

Prof. Michael K. Hohl,
Dr. Gudrun Mehring
Frauenklinik
Kantonsspital Baden

Schmerzhafte Vulva: Vulvodynie, Vestibulitis

Vor genau 10 Jahren (FHA 12/1/2003:5–9) veröffentlichten wir an dieser Stelle einen Artikel über „Vestibulitis: das häufig übersehene Syndrom“. Eine Analyse unserer ersten Serie von 40 Patientinnen zeigte damals, dass die durchschnittliche Dauer bis zur Diagnosestellung 7,7 Jahre dauerte, die Mehrzahl der betroffenen Frauen hatte mehr als drei verschiedene Therapien ohne Erfolg durchgemacht und mehr als drei Ärzte konsultiert.

10 Jahre später hat sich die Situation nicht wesentlich geändert. In unserem aktuellen Kollektiv von 127 Patientinnen der Jahre 2003 bis 2012 war die Symptombdauer bis zur Diagnosestellung immer noch fast 5 Jahre. Dies hat uns bewogen die Thematik erneut aufzugreifen und etwas breiter darzustellen.

Wenn man die umfangreiche Literatur zur Vulvodynie und Vestibulitis analysiert, fällt auf, dass praktisch alle Publikationen aus den USA und Skandinavien stammen. Hingegen ist die deutschsprachige Literatur nur spärlich vertreten. Man gewinnt den Eindruck, dass das Thema Vulvodynie im deutschsprachigen Raum wenig Beachtung findet.

Dies erstaunt, da gerade in jüngster Zeit neue epidemiologische Studien zeigen, dass die „schmerzhafte Vulva“ ein relativ häufiges und wichtiges gynäkologisches Problem ist.

Epidemiologie

Eine umfangreiche demographische Studie beruhend auf einer Umfrage bei 2269 Frauen in Michigan, wurde erst im Februar dieses Jahres publiziert (Reed, B.D. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206:170.e1-9). Die Autorinnen kommen auf eine Prävalenz der Vulvodynie (mehr als 6 Monate Dauer) von 8,3 %. Die meisten Frauen wurden nicht diagnostiziert (nur 49 % gingen deswegen zum

Arzt). 65,8 % der Schmerzen traten auf Berührung auf, 20 % spontan und 15 % gemischt. Von den Frauen mit Vulvodynien hatten 42 % Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, 42 % Schmerzen beim ersten GV, 23 % Schmerzen beim Tampon einführen.

Eine weitere populationsbasierte Untersuchung aus dem Grossraum Boston kam zu ähnlichen Zahlen: 9 % Prävalenz, 5 % bei jungen Frauen unter 25!.

Diese Zahlen unterschätzen wahrscheinlich die echte Prävalenz (Harlow B.L. et al. Am. Med. Wom. Assoc. 2003; 58:82–88), das heisst, dass mindestens jede 10. Frau einmal im Leben eine längere Zeitspanne mit diesem Problem hatte, wovon 1 von 20 Frauen unter 25 ist. Diese Zahlen belegen, dass es sich um ein klinisch wichtiges, aber generell von der Ärzteschaft wahrscheinlich zu wenig beachtetes Problem handelt.

In einer dritten Studie (Nested case control Studie) kam man ebenfalls zu einer Lebenszeitprävalenz von 9,9 %. 45 % dieser Frauen mit Schmerzen berichteten über negative Auswirkungen auf die Sexualität und 27 % hinsichtlich Lifestyle (Arnold L.D. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196:128.e1-6).

Nomenklatur

Früher unterteilte man den Begriff Vulvodynie („Burning Vulva“) in zwei klinische Entitäten: Dysaesthetische Vulvodynie und Vestibulitis. Wegen widersprüchlicher Forschungsergebnisse zur Pathogenese liess die International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) den Begriff Vestibulitis fallen. Dies führte zur derzeit (seit 2003) gültigen Terminologie und Klassifikation (s. Tab 1).

Kommentar

Wenn wir nur die chronischen Vulvaschmerzen betrachten, finden wir nach unserer Erfahrung am häufigsten vulväre Schmerzen im Zusammenhang mit einem Lichen

Tab 1. Terminologie und Klassifikation von Vulvaschmerzen der „International Society for the Study of Vulvovaginal Disease“ (ISSVD)

A. Vulvaschmerzen assoziiert mit einer spezifischen Erkrankung	
1.	Infektiös (einschliesslich Candida, Herpes)
2.	Inflammatorisch (Lichen planus, immunobullöse Erkrankungen)
3.	Neoplastisch, Lichen sclerosus
4.	Neurologisch (Herpesneuralgie, Spinalnervkompression)
B. Vulvodynie	
1.	Generalisierte
a)	provoziert (sexueller Kontakt, nicht sexuell oder beides)
b)	unprovoziert
c)	gemischt (provoziert und unprovoziert)
2.	Lokalisiert (einschliesslich Vestibulodynie, Klitorodynie, Hemivulvodynie)
a)	provoziert (sexueller Kontakt, nicht sexuell oder beides)
b)	unprovoziert
c)	gemischt (provoziert und unprovoziert)

(Nach: Moyal-Barracco, M. et al. J. Reprod. Med. 2004; 49:772–777)

sclerosus (früher Vulvadystrophie). Infektiöse Ursachen sind wohl am häufigsten, aber nicht chronisch. Zu den neurologischen Ursachen gilt es zu bemerken, dass eine postherpetische Neuralgie fast immer nur beim Herpes Zoster auftritt, die Schmerzen bei Herpes Simplex (Genitalbereich) sind immer mit einer akuten Erkrankung verbunden.

Vulvodynie

Dies betrifft alle Patientinnen, bei welchen eine spezifische Ursache (Tab. 2) ausgeschlossen ist.

Aus praktischen, aber auch ätiologischen Überlegungen

Tab 2. Spezifische Ursachen für Vulvaschmerzen

- Akute Kontaktdermatitis
- Aphthöse Ulcera
- Atrophie
- Bartholini Empyem
- Candidiasis
- Karzinome
- Chronische Kontaktdermatitis
- Endometriose
- Herpes (simplex und zoster)
- Immunopulöse Erkrankungen
- Lichen planus
- Lichen sclerosus
- Prolabierte Urethra
- Sjögren's Syndrom
- Trauma
- Trichomaniasis
- Vulväre intraepithelialen Neoplasien

macht es Sinn die spontane von der provozierten und bei dieser wiederum die provozierte Vestibulodynie (PVD, früher Vestibulitis vulvae Syndrom, VVS) separat zu betrachten.

Generalisierte Vulvodynie

Dies sind Frauen, welche zyklisch verstärkt oder unabhängig vom Zyklus über meist brennende, eventuell stechende Schmerzen im Bereich der Vulva berichten („burning vulva“). Dabei handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, das heisst, diverse Schmerzen verursachende andere Ätiologien sollten durch Anamnese, klinische Untersuchung und eventuell Hautbiopsien ausgeschlossen sein (Tab. 2).

Tab 3. Empfohlene Therapien bei der generalisierten Vulvodynie

Life-Style-Änderungen
• Vermeidung enger Hosen • Unterwäsche aus Baumwolle • Vermeidung von reizenden Chemikalien (Verwendung von körperfreundlichen Duschmitteln und Seifen) • Verwendung von Gleitmitteln beim Geschlechtsverkehr
Physikalische und alternative Therapien
• Weichteilmassage • Akupressur • Akupunktur • Elektrostimulation • Beckenbodentraining • Biofeedback • Therapeutischer Ultraschall • Yoga • Autogenes Training • Meditation
Lokale Therapien
• Lidocain-Gel oder -Salbe • Aminotriptylin 2 % • Östrogen • Petrolatum • Gabapentin-Salbe
Oral wirksame Medikamente
<u>Trizyklische Antidepressiva</u> • Amitriptylin • Nortriptylin • Desipramin <u>Andere Antidepressiva</u> • Duloxetine • Venlafaxine <u>Antikonvulsiva</u> • Gabapentin • Pregabalin • Topiramate

Bei der generalisierten Vulvodynie findet man nicht selten Co-Morbiditäten wie chronische Kopfschmerzen, Colon irritabile, interstitielle Zystitis, chronische Blasen-schmerzen, chronische Fibromyalgien, chronisches Fatigue-Syndrom welche alle mit dem psychosomati-schen Formenkreis assoziiert sind.

Wie bei allen chronischen Schmerzsyndromen lässt sich auch eine enge Beziehung zu Depressionen herstellen. So fand man bei Patientinnen mit chronischen Vulvo-dynien vermehrt Depressionen und Angststörungen (Sadovnik, LA J Reprod Med 2000;45:679). Deshalb sollten alle Patientinnen mit chronisch, generalisierten Vulvodynien auf Depressionen und Angststörungen gescreent werden.

Entsprechend der unklaren Ätiologie gibt es eine grosse Liste empfohlener Therapien (Tab. 3) Dazu gehören Life-Style-Änderungen, physikalische, sowie insbesondere auch alternative Therapien.

Kommentar

Wie bei vielen chronischen Schmerzsyndromen gibt es kaum etwas, was die Patientinnen nicht schon ausprobiert haben. In unserer Erfahrung haben sich insbesonde-re Akupunktur, Yoga, Autogenes Training, eventuell Meditation bewährt. Empfehlenswert ist die Kombination mit oral wirksamen trizyklischen Antidepressiva und Antikonvulsiva. Lokale Therapien haben bei unseren Patientinnen selten etwas gebracht.

Bei den **medikamentösen Therapien** stehen trizyklische Antidepressiva und in jüngster Zeit auch Antikonvulsiva (z. B. Gabapentin) im Vordergrund. Unter den trizyklischen Antidepressiva gilt Amitriptylin und Nortriptylin als „first line Therapie“. Es empfiehlt sich die Dosierung langsam zu steigern, (z.B. 10 mg abends, wöchentliche Verdoppelung der Dosis bis zu einer Maximaldosis von 150 mg) Bei Patientinnen über 60 Jahre beginnt man mit

der halben Dosis. Kein abruptes Stoppen der Therapie, sondern ausschleichen. Vorsicht mit alkoholischen Getränken.

Kommentar

In der Vergangenheit wurden trizyklische Antidepressiva bei neuropatischen Schmerzen meist unterdosiert. Oft sind Dosen von 100–150 mg/die nötig.

*Zunehmend werden auch **Antikonvulsiva** empfohlen. Diese sind im Allgemeinen besser verträglich als trizyklische Antidepressiva und vor allem bei Patientinnen ohne Depressionen wirkungsvoll. Neben Gabapentin haben sich auch Pregabalin und Topiramat bei generalisierten Vulvodynie als wirksam erwiesen. Wichtig ist auch hier eine langsam einschleichende Dosissteigerung: z. B. Gabapentin 1 × 100 mg/die, jeweils um 100 mg alle 3 Tage steigern, dann 2 × 300 – 3 × 300 mg/die. Diese Dosis reicht im Allgemeinen, im Einzelfall kann aber auch auf bis zu 3 × 1200 mg/die gesteigert werden.*

Provozierte Vestibulodynie (PVD), früher Vestibulitis vulvae Syndrom (VVS)

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass lokalisierte, provozierte, Vestibulodynien (PVD) über 2/3 der Fälle mit schmerzhafter Vulva ausmachen. Dies entspricht auch unserer eigenen Erfahrung. Ein fokal schmerzhaftes Vestibulum (bei Berührung und Geschlechtsverkehr) wurde bereits im 19. Jahrhundert erwähnt. (Thomas 1880) und vom berühmten Gynäkologen H.A. Kelly (Gynecology New York; D. Appleton, 1928:236) beschrieben. Der Begriff Vestibulitis vulvae geht auf Woodruff, Parmley und Friedrich zurück, welche entzündliche Veränderungen in den Vestibulardrüsen endodermalen Ursprungs nachwiesen (Woodruff J.D. Infection of the minor vestibular gland Obstet. Gynecol. 1983; 26:609; Friedrich E G. The vulvar vestibulum. J. Reprod. Med. 1983; 38:773) Die ersten klinischen Serien

wurden in der 80-er Jahren von B. M. Peckham, (67 Patientinnen) (Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 154:855) und M.F. Goetsch (31 Patientinnen) (Am. J. Gynecol. 1991; 164:1609) publiziert.

Das klar umschriebene Syndrom des bei Berührung schmerzhaften Vestibulums blieb ausserhalb der USA und Skandinavien aber weitgehend unbeachtet.

Dies gilt im Besonderen auch für die deutschsprachigen Länder wo man kaum Publikationen zu diesem Thema findet.

Neuere Forschungsergebnisse deuten wieder vermehrt auf Entzündungsprozesse bei Patientinnen mit fokaler Vestibulodynie hin, verbunden mit einer Hyperplasie von Schmerznerven im Vergleich zu Kontrollen, so dass der Begriff „Vestibulitis“ wahrscheinlich doch zutreffend ist. (Goetsch, MF et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 202:614.e1-8) Der Grund weshalb eine beträchtliche Zahl, vor allem jüngerer Frauen eine fokale Vestibulodynie entwickeln, die Mehrheit der Frauen jedoch nicht, bleibt bis heute ungeklärt.

Kommentar

An gleicher Stelle berichteten wir vor 10 Jahren über unsere Erfahrungen mit dem Vestibulitis vulvae Syndrom (VVS) anhand von 40 eigenen Patientinnen der Jahre 1997–2002 (Knüsel P, Das vulväre Vestibulitis Syndrom, Med. Diss Basel 2004). In den Jahren 2003–2011 haben wir weitere 127 Patienten prospektiv verfasst.

Klinik der provozierten Vestibulodynie (PVD, bzw. Vestibulitis Syndrom VVS)

Die **primäre PVD/VVS** ist durch Schmerzen gekennzeichnet, die sich bereits bei der ersten Introitusberührung bemerkbar machen. Viele Patientinnen verbinden diesen Schmerz mit dem erstmaligen Einführen eines Tampons oder dem ersten Geschlechtsverkehr. Bei der **sekundären**



Abb. 1. Kartographieren der Schmerzzonen mittels Wattstäbchentest

PVD/VVS war die erste sexuelle Aktivität oder Berührung des Vestibulums schmerzfrei und ging gelegentlich oder plötzlich in einen schmerzhaften Zustand über. In unserem ersten Kollektiv dauerte es durchschnittlich 7.7 Jahre, im zweiten 4.6 Jahre bis die Diagnose gestellt wurde. Bei beiden Kollektiven haben die Patientinnen mehrere Ärzte konsultiert und 50 % der Patientinnen 3 und 25 % mehr als 5 Therapien erfolglos über sich ergehen lassen.

Bei der Mehrzahl der Patientinnen wurden immer wieder Behandlungen gegen wahrscheinlich nicht vorhandene Pilze verabreicht. Viele erhielten östrogenhaltige Salben und es wurden Entspannungstherapien und psychologische Betreuung empfohlen. Nicht selten wurden die Patientinnen frustriert durch die Feststellung der Ärzte: „**Ich finde nichts, alles ist normal.**“

In den letzten Jahren haben die Zuweisungen, vor allem von Ärztinnen und Ärzten zur Abklärung wegen Verdacht auf Vestibulitis zugenommen. Bei der Mehrheit der Patientinnen handelt es sich jedoch um Direktkontakte via Internet, wo sich die verzweifelten Patientinnen über ihre Symptome informiert hatten.

Diagnostik

Die Beobachtung, dass die Dauer bis zur Diagnosestellung einige Jahre beträgt, weist auf diagnostische Probleme hin. Die Diagnostik ist in erster Linie klinisch. Die Veränderungen im Vestibulumbereich sind jedoch oft diskret. Sie können aber, unserer Erfahrung nach, deutlich unter **kolposkopischer Sicht** identifiziert werden. Wir empfehlen deshalb grundsätzlich bei der Abklärung vulvärer Probleme die Verwendung des Kolposkops. Bereits das Spreizen der Vulva kann schmerzhaft sein und nicht selten treten spontan Rhagaden auf, die sich oft auch in den ektodermalen Bereich ausdehnen.

Mit Hilfe des Wattestäbchentests (Abb. 1) ist die Patientin in der Lage exakt die schmerzempfindlichen Bezirke anzugeben. Durch eine Kartographie des gesamten Vestibularbereiches können die Patientinnen erstaunlich genau die exquisit schmerzhaften Stellen angeben. Da die Befunde nicht immer so typisch sind, sondern oft nur diskret, wird die richtige Diagnose sehr häufig nicht gestellt und der Patientin unter Umständen mitgeteilt, dass anatomisch alles in Ordnung sei und das Problem wohl psychologischer Natur sei.

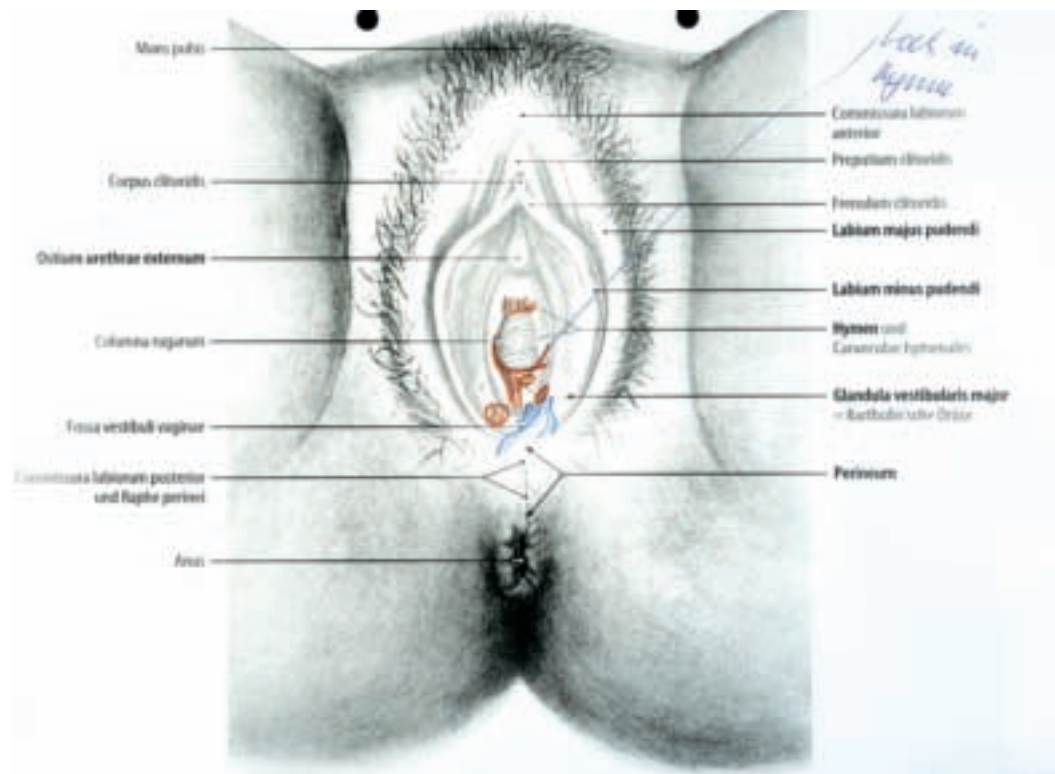


Abb. 2. Dokumentierung des Befundes

In Tabelle 4 sind die Diagnose Kriterien der PVD bzw. VVS dargestellt.

Uns hat sich die kartographische Darstellung der Symptome und Aufzeichnung der kolposkopischen Befunde in einer vorgedruckten Skizze bewährt (Abb. 2).

Assoziation mit anatomischen Anomalien

Wir fanden relativ häufig anatomische Anomalien, die einen Hinweis auf die Entstehung der PVD/VVS geben, die bisher aber noch nicht beschrieben worden sind (Tab. 5).

Am Häufigsten fanden wir ein ausgeprägtes, sogenanntes Frenulum vestibuli (Abb. 3). Die zweithäufigste Anoma-

Tab 4. Diagnosekriterien der PVD bzw. VVS nach Friedrich

- Starker Schmerz nach Berührung des Vestibulums oder bei versuchter vaginaler Penetration
- Empfindlichkeit gegenüber Druck innerhalb des Vestibulums vulvae
- Vestibuläres Erythem insbesondere im Bereich des dorsalen Vestibulums
- Fehlende aktive Infektion

lie betrifft das Hymen: ein insbesondere dorsal erhöhtes Hymen (Hymen altus basale). Die Aussenfläche dieses Hymenteiles ist in den meisten Fällen sehr stark gerötet und druckdolent (Abb. 4).

Diese Beobachtungen und die Tatsache, dass wir bei



Abb. 3. Anatomische Anomalie bei Vestibulitis Querfrenulum mit Rhagadenbildung

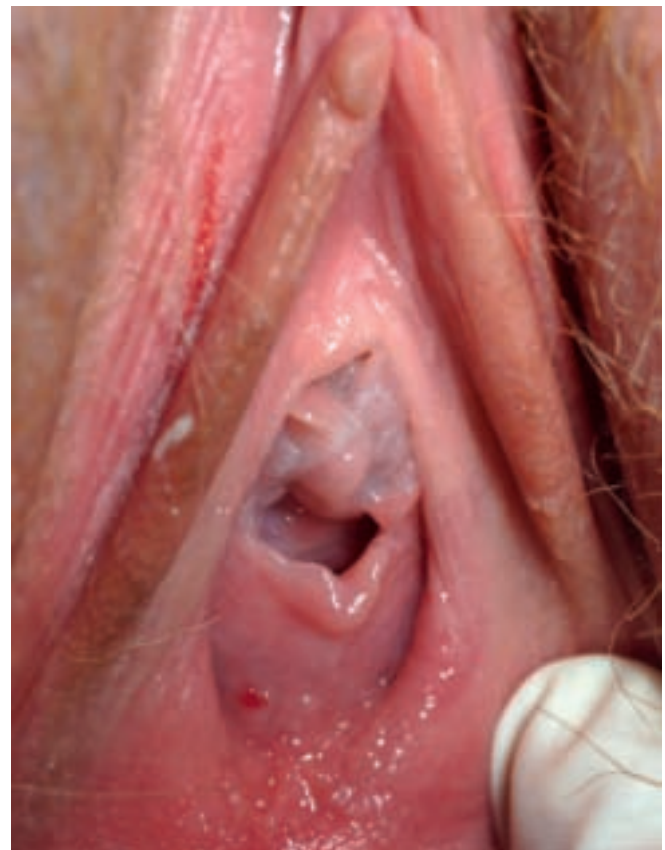


Abb. 4. Hymen altus mit entzündlichem Vestibulum.

Tab 5. Assoziation der PVD, bzw. Vestibulitis vulvae mit anatomischen Anomalien bei 147 Patientinnen

Frenulum Vestibuli	42	(28.5%)
Hymenanomalie (z. B. Hymen altus)	18	(12.2%)
Kombination Frenulum plus Hymenanomalie	18	(12.2%)
Beteiligung der Orificien der Bartholinidrüsen	10	(6.8%)
Keine anatomischen Besonderheiten	59	(40%)

sämtlichen 147 operierten Patientinnen bei der histologischen Analyse des Exzidates chronisch entzündliche Veränderungen (Plasmazellen, Lymphozyten) nachweisen konnten führte uns zu einer eigenen Hypothese der möglichen Entstehung einer PVD, bzw. VVS (Tab. 6).

Entsprechend dieser Hypothese stehen bis heute unbekannte Faktoren, sowie anatomische Anomalien am Anfang, sowie das anatomisch wenig widerstandsfähige Gewebe des Vestibulum (endodermaler Ursprung, deshalb wenig bis gar nicht verhornt). Auf dieser Basis führt eine

Tab 6. Eigene Hypothese der Pathogenese der PVD, bzw. VVS

Terrain	• Vestibulum innerhalb der Hart'schen Linie (siehe Titelbild) ist endodermalen Ursprungs und deshalb schlecht bis gar nicht verhornt • Anatomische Anomalien (Hymen altus, frenulum vestibuli) begünstigen eine Irritation bei Penetration • Andere unbekannte Faktoren
Irritation	• Geschlechtsverkehr • Tampongebrauch • Eventuelle Infektionen
Circulus vitiosus	Irritation → Hyperplasie von Schmerznerve → Sensibilität ↑↑ → Irritation ↑



Abb. 5. Typisches Bild einer Vestibulitis (PVD) mit schmalen Perineum

Irritation (Geschlechtsverkehr, eventuelle Infekte, eventuell Ovulationshemmer) zu einer vermehrten Proliferation von Schmerzfasern, was die Sensibilität erhöht und letztlich zu einem Circulus vitiosus führt.

Die Hart'sche Linie (s. Titelbild) zeigt die Grenze zwischen „Innen“- und „Außenwelt“ (Endoderm und Ektoderm).

Therapie

Verschiedene, **nichtchirurgische** Therapiemodalitäten sind empfohlen worden (Tab. 7).

Kommentar

Handelt es sich um ein noch nicht chronifiziertes Leiden (Anamnese kürzer als 6 Monate) kann man durchaus mit den angegebenen nicht chirurgischen Therapien zum Ziel kommen. In unserer eigenen Erfahrung hat sich besonders Repair-A-Salbe bewährt. Im Internet unter www.repair.a.ch erhältlich.

Ist aber das Leiden chronifiziert (Symptombdauer meistens über ein Jahr) sind konservative Therapien leider nicht mehr zielführend. Vorausgesetzt natürlich, dass es sich eindeutig um ein PVD/VVS und nicht um ein anderes vulvares Leiden (z. B. Lichen sclerosus o.ä.) handelt.



Abb. 6. Einzeichnen der Resektionsfigur und sagittales Spalten des Frenulum

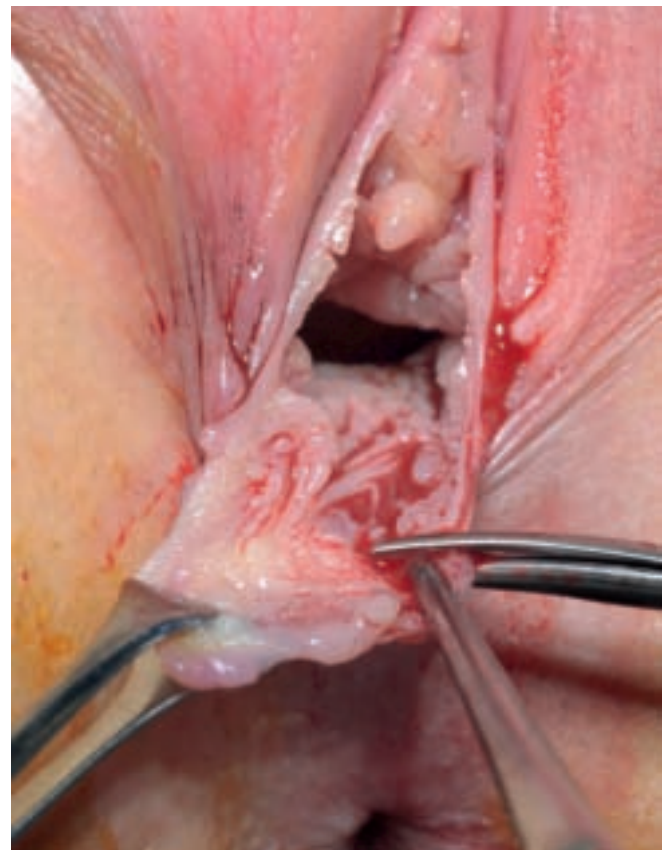


Abb. 7. Resektion des Hymen altus

Tab 7. Empfohlene nichtchirurgische Therapien bei der PVD/VVS

- Orale medikamentöse Therapien wie bei der generalisierten Vulvodynie
- fettende Salben
- Lidocain-Gel
- Capsicainhaltige Salbe
- Cinnarizin Salbe
- Botox-Injektionen
- Repair-A-Salbe (offenbar immunmodulierend)

Die modifizierte Vestibulektomie bei PVD/VVS

Auf Grund unserer langjährigen Erfahrung muss, je nach Lokalbefund, individualisiert vorgegangen werden. Dabei geht es um die chirurgische Entfernung des betroffenen Bezirkes mit Längspaltung eines eventuell vorhandenen Frenulum vestibuli (Abb. 6) mit gleichzeitiger Entfernung des dorsalen Hymenalsaumes (Abb. 7).

In den meisten Fällen ist die chirurgische Entfernung des Bezirks im dorsalen Bereich des Vestibulums zwischen



Abb. 8. Ziehen des mobilisierten Scheidenlappens ans Perineum

16 und 20 Uhr notwendig. Nicht selten sind die Ausführungsgänge der Bartholinischen Drüsen, (kolposkopisch gut erkennbar) besonders exquisit dolent, entzündlich verändert und müssen (ohne Spätfolgen) mit entfernt werden.

Die Operation sollte mit Lupenvergrößerung durchgeführt werden, um möglichst exakt die betroffenen Bezirke zu erkennen. Von grosser Bedeutung ist ein spannungsfreies Vernähen am Damm. Deshalb muss der Scheidenlappen oft relativ stark mobilisiert werden. Nur so ist eine



Abb. 9. Ausgreifende Donati Nähte mit Monocryl 3-1

ungestörte Wundheilung zu erwarten (Abb. 10 und 11). Bei Rezidiven und wenig beweglicher Vestibular- und Perinealhaut hat sich uns in mehreren Fällen die Anwendung eines Transpositionslappens, welcher frisches Gewebe ohne Spannung ans dorsale Vestibulum bringt bewährt (Abb. 12–14). Alternativ kommt die Bulbocavernosusplastik (Martius) in Frage.

Die Wundheilung ist relativ heikel und dauert im Allgemeinen 6 Wochen.



Abb. 10. Endbild



Abb. 11. 8 Wochen nach der Operation



Abb. 12. Transpositionsflächenplastik rechts bei Rezidiv VVS



Abb. 13. Endbild



Abb. 14. Transpositionslapplastik links nach 8 Wochen (andere Patientin)

Ergebnisse

Im ersten Kollektiv waren über 90 % der Patientinnen mit der Operation zufrieden, 90 % hätten sich wieder operieren lassen. Die Auswertung des grösseren, zweiten Kollektivs ist derzeit im Gange und die Ergebnisse werden an anderer Stelle publiziert werden. Grundsätzlich können die Resultate des ersten Kollektivs jedoch bestätigt werden (hohe Zufriedenheit nach chirurgischer Therapie). Allerdings sind in 6 % der Fälle Rezidive zu erwarten und Re-Operationen notwendig. Unsere Technik der modifizierten Vestibulektomie mit und ohne Verwendung eines Transpositionslapplens ist im Internet abrufbar. (www.frauenheilkunde-aktuell.ch)

Kernaussagen

- Die Vestibulodynie (PVD bzw. Vestibulitis vulvae) ist nicht selten, wird jedoch oft nicht diagnostiziert.
- Die Schmerzsymptomatologie ist ein zentrales Merkmal. Die Histopathologie zeigt bei allen eigenen Patientinnen chronisch entzündliche Veränderungen.
- Medikamentöse Behandlungen sind bei chronifiziertem PVD/VVS nicht zielführend.
- Eine Operation ist die Therapie der Wahl mit hoher Erfolgsrate.
- Die Berücksichtigung assoziierten Anomalien (Hymenalanomalien, Frenulum vestibuli) ist wichtig.
- Einem spannungsfreien Wundverschluss kommt grösste Bedeutung zu.
- Die postoperative Phase ist heikel, in mindestens 6 % kommt es zu p.s. Heilungen

Fazit

Diese detaillierte Darstellung, die auf langjähriger Erfahrung mit vielen Patientinnen, die oft von weither kommen, beruht, soll den Zweck haben für dieses häufige, chronische, die Betroffenen in ihrer Lebensqualität sehr stark beeinträchtigende Problem der PVD/VVS zu sensibilisieren. Eine immer genaue, ausführliche Schilderung der Leiden durch die Patientin selbst, verbunden mit einer kolposkopischen, genauen Inspektion und Testung lässt dieses Krankheitsbild ohne Mühe von anderen, anders zu manifestierenden Vulvaproblemen unterscheiden. Wenn in der Zukunft die Dauer bis zur richtigen Diagnose und Therapie von derzeit 5 Jahren deutlich gesenkt werden kann, hat dieser Artikel seinen Zweck erfüllt.

Bilder von **Stefan Wey**, Fotograf Kantonsspital Baden

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 (Daa-yana, 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- β 2-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- β 2-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 before 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 Cornier) 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

..., dass eine kontinuierliche Estring® Behandlung (7.5 µg 17-Beta-Estradiol Gabe/Tag) im Vergleich mit der Gabe von Oxybutynin (5 mg 2 × täglich) genauso effektiv sein könnte, wenn es um die Behandlung der hyperaktiven Harnblase bei postmenopausalen Frauen geht?

In einer Industrie gesponserten Studie über 12 Wochen, wurden insgesamt 59 postmenopausale Frauen mit einer hyperaktiven Harnblase (**allerdings ohne begleitende Inkontinenz**) entweder einer Behandlung mit 2 × 5 mg Oxybutynin per oral oder einer Estring® Therapie zugeteilt. In beiden Gruppen ergab sich ein signifikanter Benefit bezogen auf die 24-Stunden Miktions-Frequenz (Estring® 14.9/Tag auf 10.4; Oxybutynin 14.7 auf 11.7) und auch eine Verbesserung der Lebensqualität. 85 % der Frauen waren bereit, den Ring am Ende der Studie weiterzunehmen, bei der Oxybutynin Gruppe waren es 59 % (Menopause 2011;18: 962). „This study documents the effectiveness of the ultralow-dose estradiol vaginal ring for treating women with overactive bladder“, kann man im Kommentar zu dieser Studie im J.Watch 2011; Vol. 31 No.21 nachlesen.

Kommentar

Zum Einen weiss man seit langem, dass die Oestrogentherapie bei der hyperaktiven Blase per se einen

Effekt haben könnte, zum anderen ist der hier gezeigte Effekt denkbar schwach. Ein Rückgang der Tagesmiktionsfrequenz um 3 bis 4 bei einer Ausgangssituation von 14.9 bzw. 14.7 Tagesmiktionsepisoden dürfte kaum besser sein als ein Placeboeffekt. Und dass die Estring® Patientinnen diesen lieber weiter nehmen möchten als Frauen die 2 × 5 mg Oxybutynin erhalten, liegt wegen den Nebenwirkungen des Oxybutynin auch auf der Hand. Dass man zusätzlich noch eine Gruppe ausgewählt hat, bei denen lediglich eine Frequency-Urgency-Syndrom beseht und nicht einmal eine begleitende Harninkontinenz zeigt ebenfalls, wie dürftig das Ganze ist. In seriösen Journals hätte diese Studie ohne einen Placeboarm und gleichzeitig wahrscheinlich noch hochkarätig unterpowered, keine Chance. b.s.

..., dass bei Spermien suspensionen, die einem Laptop mit Wi-Fi Verbindung ausgesetzt waren, die Motilität zurückging und vermehrt DNA Fragmentierungen auftraten?

Spermienproben von 29 Samenspendern wurden 3 cm unterhalb eines Laptops mit und ohne Wi-Fi-Verbindung während 4 Stunden exponiert. Die Kontrollen ohne Laptop wurden unter gleichen Bedingungen in einem Nebenraum aufbewahrt. Die elektromagnetischen Strahlen (Abb. 1) wurden mit und ohne Wi-Fi und im Nebenraum gemessen. Die elektromagnetische Strahlung ohne Wi-Fi war 3 × höher als im Kontrollraum mit Wi-Fi 7–15 × höher. Die progressive Motilität der Spermien war nach 4 Stunden signifikant erniedrigt. Unter Wi-Fi-Laptop

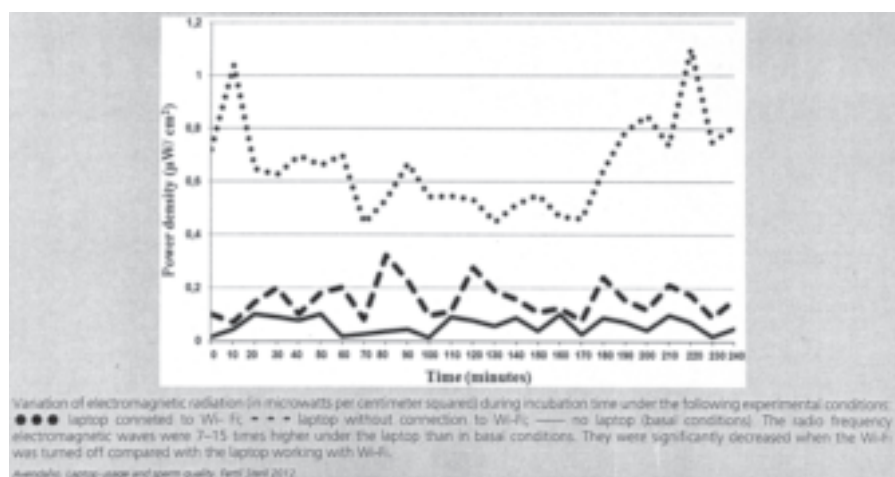


Abb. 1. Elektromagnetische Strahlung mit und ohne Wi-Fi

nahm auch die DNA-Fragmentierungsrate signifikant zu (Avandano, C. et al., Fertil. Steril. 2012; 97:39–45).

Kommentar

Dies ist die erste Studie, die den Einfluss von Laptops auf Spermatozoen in vitro getestet hat. Dass Mikrowellen (vor allem durch Wi-Fi) einen Einfluss auf Spermatozoen haben wird durch die vorliegenden Ergebnisse deutlich gezeigt. Durch die experimentellen Bedingungen wurde hier eine thermische Wirkung ausgeschlossen (Laptops können auch die Skrotaltemperatur erhöhen!). Deshalb kommen die Autoren zum Schluss, dass elektromagnetische Felder direkt toxisch auf Spermatozoen sein könnten. Die Aussagekraft der Untersuchung ist natürlich eingeschränkt durch den in vitro Charakter. Zweifellos wird sie aber zu weiteren Untersuchungen über den Einfluss von Laptops auf die Fertilität von Männern führen.

m.k.h.

..., dass das Morcellieren des Uterus beim Vorliegen eines Leiomyosarkoms möglicherweise die Prognose verschlechtert?

In einer retrospektiven Untersuchung wurden insgesamt 56 Patientinnen mit einem „early stage“ Leiomyosarkom, (auf den Uterus beschränkt Stadium I und II) in zwei

Gruppe unterteilt und miteinander verglichen. In der einen Gruppe (n = 31) war die Gebärmutter im Rahmen einer abdominalen Hysterektomie komplett entfernt worden. In der anderen Gruppe (n = 25) wurde der Uterus anlässlich einer vaginalen Hysterektomie morcelliert (n = 19) oder es fand eine Myomektomie statt (n = 6). Interessanterweise waren beide Populationen sehr gut ausbalanciert und zwar in Bezug auf Alter, Parität, Menopausenstatus, uterinem Leiomyosarkomkarakteristika sowie Anzahl Mitosen sowie Grading. In der Morcellierungsgruppe waren die Uterustumore kleiner, auch wurden meistens beidseits die Ovarien belassen. Gleichwohl war die Rezidivrate mit 52 % gegenüber 23 %, (44 % versus 13 %) bei intra-abdominaler Sarcomatosis und des „Disease free“ bzw. Overall survival, signifikant schlechter. Eine Multivarianzanalyse zeigte nur für das Stadium und das Morcellieren eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben (Gynecol. Oncol. 2011, doi: 10.1016/j.ydynon.2011.04.021.)

Kommentar

Vermutet hat man einen solchen Zusammenhang zwischen Morcellierung und Rezidiv beim Leiomyosarkom eigentlich schon immer. Jetzt gibt es erstmals handfeste Hinweise, dass diese Vermutung ihre Berechtigung hat. Einfache Konsequenzen ergeben sich daraus nicht, würde es

doch bedeuten, dass man für die paar wenigen Leiomyosarkome das gesamte Management beim Uterus myomatosus neu hinterfragen müsste. Auch wäre es das Ende Uterus erhaltender Myombehandlung beispielsweise beim bestehenden Kinderwunsch. Andere Strategien sind also gefragt, wie z.B. der vermehrte Einsatz des MRI's oder aber eine adjuvante Chemotherapie. Bevor das wiederum zum Standard wird, braucht es prospektiv erarbeitete Daten und diese sind anscheinend derzeit unterwegs.

b.s.

..., dass Rosmarinduftöl die kognitiven Fähigkeiten verbessern kann?

In der Versuchsanordnung wurde die Wirkung von 1-8-Cineol (Hauptbestandteil von Rosmarinöl) auf die Fähigkeit arithmetische Aufgaben zu lösen und visuelle Informationsverarbeitung getestet. Dazu wurde die Stimmung der Probanden getestet. Hohe 1-8-Cineol-Blutspiegel waren mit besseren kognitiven Leistungen assoziiert und einer positiveren Stimmung. (Medscape 8.3.2012)

Kommentar

Ob dieses Experiment praktische Bedeutung hat bleibt offen. Offenbar steckt in ätherischen Ölen mehr als Skeptiker bisher zugestanden haben

m.k.h

..., dass acht bis neun Sectiones notwendig sind, um eine postpartale Inkontinenz zu vermeiden?

Eine Fragebogenstudie, die die Inkontinenzrate zwanzig Jahre nach Geburt untersuchte, verglich die Häufigkeit von Inkontinenz nach vaginalen Geburten und Sectio. Die Gruppe der Vaginalgeburten zeigte eine Inkontinenzrate von 40,3% gegenüber der Sectiogruppe von 28,8% (OR 1.67). Zehn Jahre nach Geburt betrug die Rate der Inkontinenz 10,1% in der Gruppe der Vaginalgeburten verglichen mit 3,9% nach Sectio (OR 2.75).

In dieser Studie gab es keinen Unterschied zwischen primären und sekundären Sectiones. Die Autoren berechneten aus diesen Daten, dass acht bis neun Sectiones notwendig sind, um eine postpartale Inkontinenz zu verhindern. Angesichts der Pathologien, die wir durch die Sectio verursachen, sicherlich eine hohe Anzahl.

Zusätzliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Inkontinenz war der BMI: pro BMI-Einheit erhöhte sich das Inkontinenzrisiko immerhin um 8%! Diese Tatsache ist wichtig, weil der BMI einer der wenigen Faktoren ist, den Patientinnen selber beeinflussen können. (Gyhagen M. et al. BJOG. 2012 Mar 14. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012)

a.k.

..., dass eine Hypothermie im Rahmen einer Debulking-Chirurgie beim Ovarialkarzinom mit signifikant mehr Komplikationen und einem reduzierten Überleben verbunden war?

In einer Kohortenstudie aus der Mayo-Klinik mit 146 Patientinnen, die wegen Ovarialkarzinom Stadium IIIc oder IV operiert wurden, verglich man Patientinnen, die am Ende der Operation eine Hypothermie hatten (weniger als 36°C) mit solchen, die normothermisch blieben. Eine Hypothermie war mit einer signifikant erhöhten Zahl von Komplikationen verbunden (42% versus 17%); OR3,40 (CI 1.48–8.32). Einzeln betrachtet traten unter Hypothermie signifikant häufiger thromboembolische Komplikationen (OR 3,53), Infektionen (OR2,90) und Re-Operationen (OR 4,96) auf. Das overall survival war nach optimalem Debulking unter Hypothermie signifikant reduziert (40 statt 48 Monate) (Moslemi-Kebria M. et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 119:590–6)

Kommentar

Eine intraoperative Hypothermie erwies sich in dieser Studie als unabhängiger Risikofaktor. Dies ist von erheblicher, praktischer Bedeutung, da man diese mit geeigneten Massnahmen heute weitgehend verhindern kann. Mehr Daten über die Folgen einer perioperativen Hypothermie gibt es in der Kolorektalchi-

rurgie. Eine Hypothermie verändert die Immunfunktion (Infektionen↑, Wundheilung↓), führt zu Vasokonstriktion (→Gewebehypoxie) und auch zu einer erhöhten Thrombozytenaggregation. So können erhöhte TEK-Risiken zum Teil erklärt werden. Die erniedrigte Thrombinproduktion unter Hypothermie führt zu einer Koagulopathie, vermehrtem intraoperativem Blutverlust und erhöhtem Transfusionsbedarf.

Welche Möglichkeiten haben wir heute, eine intraoperative Hypothermie zu verhindern? Verbreitet sind Warmluftgebläse (z. B. Bearhugger) Flüssigkeitserwärmer und geheizte Matratzen auf dem Op-Tisch. Bereits vor Narkosebeginn eingesetzte Wärmesysteme sind sehr wirksam. Sie verhindern die Postinduktionshypothermie, intraoperative Hypothermie und postoperatives vermehrtes Zittern. m.k.h.

..., dass Narbendehiszenzen bei Sectio caesarea sehr häufig beobachtet wurden?

Frauen mit Status nach Sektio wurden prospektiv im ersten Trimenon (11.–13. SSW) sonographisch untersucht. Bei 59 (48%!) von 123 Schwangeren fand man eine Narbendehiszenz. 11 (9%) cranial des Zervikalkanals und 46 (38,3%) innerhalb des Zervikalkanals. (Stirnermann. J.J. et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 205:551-e1-6)

Kommentar

Überraschenderweise waren die Narbendefekte überwiegend im Zervikalkanal lokalisiert. Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Beobachtung im Zusammenhang mit Trophoblastinvasion bei tiefsitzender Plazenta von Bedeutung sein könnte. So müsste man das Augenmerk lediglich auf Schwangere mit Defekt oberhalb des Zervikalkanals konzentrieren, da nur diese ein erhöhtes Accreta-Risiko hätten.

Etwas anderes gibt mir zu denken: Die hohe Inzidenz der Dehiscenzen und deren Lage müsste uns – falls sich diese Zahlen bestätigen – Anlass geben, die Sektortechnik grundsätzlich zu hinterfragen.

m.k.h.

..., dass jetzt Popcorn als „Königin der Snackfoods“ bezeichnet wurde?

Beim Jahreskongress der American Chemical Society (März 25–29 in San Diego) berichtete Prof. Vincent, Pennsylvania, über seine Untersuchungen an Popcorn. Vier verschiedene Brands wurden untersucht. Überraschenderweise fand man relativ hohe Polyphenolwerte. Polyphenole sind Antioxidantien, die schädliche freie Radikale neutralisieren. Diese kommen sonst auch in Früchten vor, ein Grund für die Empfehlung viel Obst zu essen. Die Werte, pro Portion, im Popcorn waren 242–

363 mg, höher im Vergleich zu nur 160 mg bei einer Portion Früchten! Experten bezeichnen Popcorn außerdem als „wunderbaren high fibre snack“.

Kommentar

So weit so gut. Nur sollten im Popcorn nicht so viel Butter und Salz/Zucker sein, wenn es auch um ein gutes Kalorien-Gewissen geht, beim Verzehren im Kino.

m.k.h.

..., dass vielen jungen Frauen eine Menorrhagie vorliegt, ohne dass es ihnen bewusst ist?

Dadurch wird nicht nur eine suffiziente Therapie verhindert, auch Anämien bleiben unentdeckt. Eine aktuelle Studie (Revel-Vilk S. et al. Underdiagnosed Menorrhagia in Adolescents is Associated with Underdiagnosed Anaemia. J. Pediatr. 2012; 160:466–72) zu diesem Thema ergab, dass bei einer formlosen Befragung von 705 jungen Frauen (Durchschnittsalter 17 Jahre) nur 15 % berichteten, sie hätten heftige Monatsblutungen. Bittet man die Frauen jedoch einen detaillierten Fragebogen auszufüllen (Pictorial Blood Loss Assessment Chart. PBAC) zeigt sich, dass 36 % der Mädchen eine Menorrhagie (Menstruation mehr als 80 ml Blut oder die Blutung über mehr als sieben Tage) aufweisen. Ein Drittel von ihnen war

sich dessen gar nicht bewusst – die Frage, ob sie glaubten, starke Blutungen zu haben, hatten sie verneint. Bei knapp zehn Prozent der Frauen ließ sich eine Anämie diagnostizieren, ihr Hämoglobinwert lag unter 12 g/dl. Alle anämischen Studienteilnehmerinnen wiesen weitere Blutungssymptome auf, neben einer Menorrhagie berichteten sie über verlängerte Blutungszeiten nach operativen Eingriffen oder häufiges bzw. anhaltendes Nasenbluten. Das Risiko für Gerinnungsstörungen war bei den Frauen mit Menorrhagie allerdings nicht erhöht.

Kommentar

Die Frage nach der Regelblutung wird häufig mit „normal“ beantwortet. Damit sollte man sich nicht zufrieden geben. Ob man einen standardisierten Fragebogen benutzt oder gezielt nachfragt (Welche Tampongröße, wie oft pro Tag gewechselt etc.) ist nebensächlich. Im Zweifelsfall ist ein ergänzendes Blutbild sinnvoll. Wenn man sich dafür sensibilisiert mehr auf Menorrhagien zu achten, kann man viel für die Lebensqualität junger Frauen tun.

h.p.s.

..., dass bei Schmerzen in der Brust die bildgebende Diagnostik meist wenig hilfreich ist?

Häufig sehen wir Patientinnen mit unklaren nicht zyklusabhängigen

Scherzen in der Brust zur Konsultation. Veranlasst man nach der klinischen Untersuchung bei unauffälliger Brust dann Mammografie und/oder Ultraschall zur Abklärung, wird dabei nur selten ein pathologischer Prozess entdeckt. Dies bestätigt eine Studie aus Boston (The Effect of Imaging on the Clinical Management of Breast Pain. Howard, M. B. et al., J. Gen. Intern. Med. 2012 Jan. Epub ahead of print). Zwischen 2006 und 2009 waren 916 Frauen (mittleres Alter 39 Jahre) zur Abklärung von Schmerzen in der Brust überwiesen worden. Die klinische Untersuchung ergab bei 512 Frauen keinerlei Auffälligkeiten. Bei 229 Frauen wurde eine Mammografie, ein Ultraschall oder ein MRT angefertigt, darunter waren 75 Frauen ohne Tastbefund. Obwohl nur bei 25 % der Frauen nach der Bildgebung zusätzlicher Abklärungsbedarf bestand, nahmen 97 % weitere ärzt-

liche Leistungen (klinische Untersuchungen, Mammografien, Biopsien) in Anspruch. Damit lag der Anteil deutlich höher als in der Patientinnengruppe ohne initiale Bildgebung (26 %). Die bildgebende Diagnostik eignet sich offenbar nicht, beunruhigte Patientinnen der gutartigen Ursache ihrer Schmerzen zu versichern. Ein Mammakarzinom wurde bei sechs Frauen (0,6 %) diagnostiziert. Bei fünf von ihnen war vorher eine tastbare Raumforderung oder eine lokale Druckempfindlichkeit festgestellt worden, allerdings fand sich der Tumor bei zwei Frauen in der kontralateralen Brust. Von den Frauen mit unauffälligem Tastbefund hatte nur eine ein Mammakarzinom – dieses wurde jedoch im Rahmen der üblichen altersabhängigen Screening-Untersuchung entdeckt und seine Lokalisation korrelierte nicht mit den Schmerzen.

Kommentar

Folgt man den Empfehlungen der Kollegen aus Boston ist bei einer Frau mit unklarem Schmerz in einer Brust und unauffälliger klinischer Untersuchung keine diagnostische Bildgebung erforderlich – weder um ein Karzinom auszuschließen noch um die Patientin zu beruhigen. Theoretisch klingt das gut und aus der eigenen Erfahrung kann den Kollegen nicht widersprochen werden. Nur wer erklärt das den Patientinnen? Die Aussage. „Brustkrebs macht keine Schmerzen“ ist einerseits nicht ganz richtig und andererseits nicht geeignet die Patientinnen zu beruhigen. Vielleicht kann die Arbeit aber in forensischer Hinsicht hilfreich sein, wenn die Patientin ihrem Gynäkologen vorwirft trotz ihres Wunsches keine bildgebende Diagnostik veranlasst zu haben.

h.p.s.

Prof. Michel Mueller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Inselspital Bern

Die laparoskopische Cerclage

Eine Zervixinsuffizienz kommt in ungefähr 0,1 % bis 1,0 % aller Schwangerschaften vor. Die klassische Therapie der Zervixinsuffizienz besteht im Anlegen einer zirkulären Naht um den Gebärmutterhals, traditionell von vaginal her. Über die Erfolgsraten der vaginalen Cerclage zur Prävention bzw. Reduktion von Frühgeburten wird in der Literatur sehr unterschiedlich berichtet [1]. Bei Patientinnen mit einer sehr kurzen, verformten, vernarbten oder fehlenden Zervix und bei jenen wo eine vaginale Cerclage fehlgeschlagen ist, wurde in verschiedenen Arbeiten eine abdominale Cerclage empfohlen. Die Erfolgsrate der abdominalen Cerclage, welche eine Laparotomie erfordert, liegt bei 85 % bis 90 % [2, 3].

Im Zeitalter der minimal-invasiven Chirurgie stellt sich die Frage, ob der Eingriff nicht endoskopisch, während einer Schwangerschaft oder noch besser im Intervall, durchgeführt werden kann. Leider gibt es keine randomisierten Studien, welche die Wertigkeit des Eingriffes untersucht haben. In kleinen Fallserien wird die Erfolgsrate der laparoskopischen Cerclage mit 79 bis 100 % angegeben [6–8]. Die Technik ist anspruchsvoll und verlangt laparoskopische Erfahrung. Beim respektieren von spezifischen Schritten ist sie jedoch sicher und effektiv. Im fol-

genden werden die Technik beschrieben, die eigenen Resultate vorgestellt und eine Übersicht der Literatur gegeben.

Technik der laparoskopischen Cerclage

(ein beschreibendes Video finden Sie auf der Homepage von www.frauenheilkunde-aktuell.ch)

Bei schwangeren Frauen wird am Vorabend des Eingriffes eine perioperative Tokolyse mit Indocid® begonnen und bis 48 Stunden nach der Operation weitergeführt. Auf die Einlage eines intrauterinen Manipulators wird in dieser Gruppe natürlich verzichtet. Wird der Eingriff im Intervall durchgeführt, so wird ein zehner Hegarstift verwendet um den Uterus zu manipulieren. Der Hegarstift verhindert auch, dass die Naht der Cerclage zu fest angezogen wird und den inneren Muttermund ganz verschliesst. Nach Einführen einer 30° Optik in den umbilikalischen Trokar werden unter Sicht drei 5 mm Trokare an üblicher Stelle in den Unterbauch plziert. Nach unauffälliger Inspektion des Abdomens wird das Peritoneum der Fossa vesico-uterina inzidiert und die Rami ascendentes der Arteriae uterinae beidseits dargestellt. Dabei ist darauf zu achten, dass die Präparation zervixnah durchge-

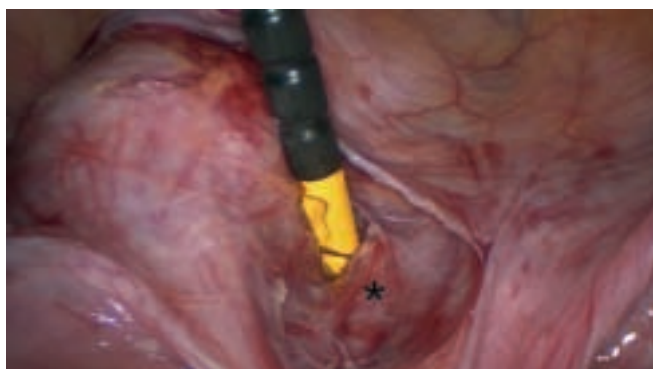


Abb 1. Einbringen eines stumpfen Instruments (im Bild ein Goldfinger®) von ventral nach dorsal durch den avaskulären Raum medial der Arteria uterina (*) und durchdringen des Parametrium.



Abb 2. Fassen eines Mersilene® Bandes und durchziehen des selben durch das Parametrium nach vorne in die Plica vesico-uterina gezogen.

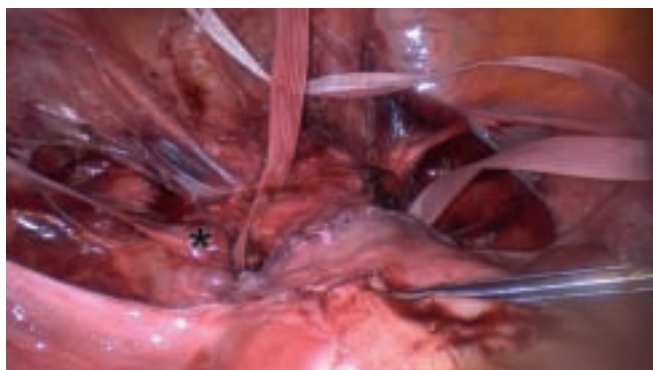


Abb 3. Das Mersilene® Band wird auf der Gegenseite ebenfalls medial der Arteria uterina (*) in die Plica vesico-uterina gebracht.



Abb 4. Intrakorporelles Knoten des Mersilen® Bandes

führt wird, da eine zu laterale Präparation die Ureteren gefährden würde. Das Peritoneum der Hinterwand des Parametriums wird, nach Identifikation des Ureters, postero-medial und oberhalb des Ligamentum sacro-uterinum über 5 mm eröffnet. Ein 5 mm breites Mersilene® Band wird anschliessend über den Optik Trokar in den Bauch eingebracht und in den Douglasraum plaziert. Mit einem stumpfen Instrument, welches von ventral durch den avaskulären Raum medial der Arteria uterina durch das Parametrium geführt wird (Abb. 1), wird ein Ende des Mersilene® Bandes gefasst und durch das Parametrium nach vorne in die Plica vesico-uterina gezogen (Abb. 2).

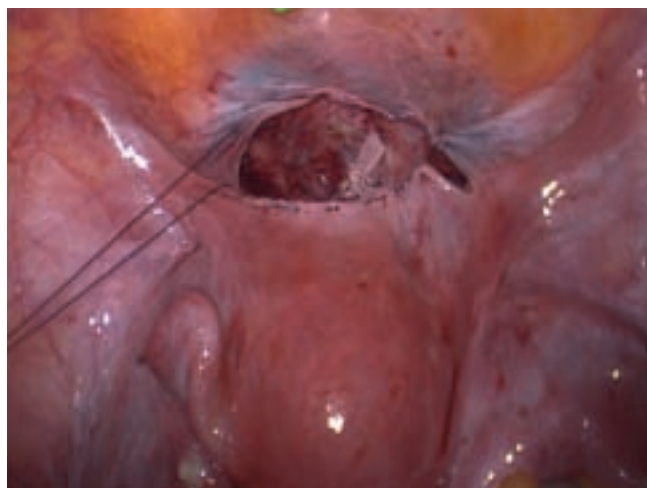


Abb 5. Verschluss des Peritoneums über dem geknoteten Mersilene® Band

Das gleiche Vorgehen wird auf der kontralateralen Seite wiederholt (Abb. 3). Durch das antero-posteriore Einführen des Instrumentes nach Identifikation der Arteria uterina von ventral her wird die Gefahr einer Ureterverletzung minimiert. Die beiden nun vor der Zervix liegenden Enden des Mersilen Bandes werden nun intrakorporell verknüpft (Abb. 4) und das darüberliegende Peritoneum mit einer Tabaksbeutelnaht verschlossen (Abb. 5).

Resultate

Bis anhin haben wir bei 13 Frauen eine laparoskopische Cerclage durchgeführt, fünf während einer Schwangerschaft und acht im Intervall. Anamnestisch hatten alle Patientinnen mindestens schon einen Spätabort nach einer vaginalen Cerclage durchgemacht. Weder intra- noch postoperativ traten Komplikationen auf. Alle Patientinnen konnten nach Durchführung einer unauffälligen Doppler-Untersuchung, einer unauffälligen Nierensonographie, Kontrolle der Lage des Mersilen® Bandes (Abb. 6) und Kontrolle der Vitalität der Schwangerschaft, am ersten

Tab 1. Übersicht über Arbeiten welche die laparoskopische Cerclage analysiert haben. (SSW: Schwangerschaftswoche)

Autor (Jahr)	Studien Design	Anzahl Patientinnen	Anzahl Eingriffe im Intervall (%)	SSW zum Zeitpunkt der OP	Follow-up, Monate
Carter JF (2009)	Prospektive Kohortenstudie	14	8 (57.1)	9	12–60
Whittle WL (2009)	Prospektive Kohortenstudie	65	34 (52.3)	14	12–72
Nicolet G (2009)	Retrospektive Kohortenstudie	14	14 (100)	NA	24–48
Cho CH (2003)	Retrospektive Kohortenstudie	20	0 (0)	12	60
Mingione MJ (2003)	Retrospektive Kohortenstudie	11	11 (100)	NA	After pregnancy
Liddell MS (2008)	Kohortenstudie	11	11 (100)	NA	24



Abb 6. Ultraschallsonographische Kontrolle der Lage des Mersilene® Bandes. Die Pfeile (→) zeigen auf das Band, welches an optimaler Stelle, direkt am isthmo-zervikalen Übergang gelegen ist. (Bild L. Raio)

postoperativen Tag entlassen werden. In der Gruppe der Frauen bei welchen die Cerclage in der Schwangerschaft erfolgte, wurde bei einer Patientin, in der 20. SSW, ultrasonographisch eine Verkürzung der Zervix mit Trichter-

bildung nachgewiesen, weshalb zusätzlich eine vaginale Cerclage eingelegt wurde. Alle Patientinnen konnten ihre Schwangerschaft austragen. Bei allen wurde eine primäre Sectio in der 38. bis 39. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Sechs der acht Patientinnen bei welchen eine laparoskopische Cerclage im Intervall durchgeführt wurde, wurden schwanger. In einem Fall kam es zu einem frühen kompletten Abort, in allen anderen Fällen konnten die Schwangerschaften ausgetragen werden und es wurde eine Sectio nach der 39. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Insgesamt konnten alle elf Frauen die schwanger wurden ihre Schwangerschaft austragen. Bei der Sectio wurde das Mersilene® Band in situ belassen, eine Patientin ist zur Zeit zum zweiten Mal schwanger.

Diese guten Resultate entsprechen auch jenen die in der Literatur beschrieben werden. Wie in der Einleitung erwähnt, gibt es nur wenige Indikationen für eine abdominale Cerclage. Deshalb gibt es keine randomisierte Studien, welche die Wertigkeit der laparoskopischen im Vergleich zur klassischen abdominalen Cerclage verglichen haben. In der Literatur wurden bis anhin die Resultate von insgesamt 135 laparoskopischen Cerclagen publiziert (Tab. 1). Die perioperative Komplikationsrate war in allen publizierten Serien niedrig. In 57 Fällen erfolgte der Eingriff in der Schwangerschaft (9. bis 14. Schwangerschaftswoche). Bei den 78 Fällen welche im Intervall operiert wurden, kam es zu 58 (74,4%) Schwangerschaften. In 89.6% aller Fälle konnte eine Sectio caesarea nach

der 34. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden, nur in 1.5 % der Fälle musste diese vor der 28. Schwangerschaftswoche erfolgen. Die Resultate der laparoskopischen Cerclage sind im direkten Vergleich gleich gut wie jene welche nach abdominaler Cerclage publiziert wurden. Leider gibt es auch keine Studien, welche untersucht haben, ob die Resultate nach einer laparoskopischen Cerclage im Intervall gleich gut sind, wie jene welche während einer Schwangerschaft durchgeführt wurden.

Die publizierten Arbeiten lassen jedoch vermuten, dass die Resultate vergleichbar sind. Dank der Einlage eines uterinen Manipulators ist die laparoskopische Cerclage im Intervall technisch einfacher durchzuführen. Nach einer laparoskopischen Cerclage muss zwingend ein primäre Sectio cesarea durchgeführt werden. Zum Zeitpunkt der Sectio caesarea kann das Cerclage Bändchen jedoch in situ belassen werden, so dass die Cerclage auch für eine folgende Schwangerschaft ihre Funktion behalten kann.

Kernaussagen

- Bei Patientinnen mit einer sehr kurzen, verformten, vernarbten oder fehlenden Zervix und bei denjenigen mit fehlgeschlagener vaginaler Cerclage, sollte eine laparoskopische Cerclage vorgeschlagen werden.
- Eine laparoskopische Cerclage kann während einer Schwangerschaft (bis 14. Schwangerschaftswoche) oder im Intervall durchgeführt werden.
- Die perioperative Morbidität der laparoskopischen Cerclage ist niedrig.
- Die Erfolgsrate der laparoskopischen Cerclage liegt bei 89 % bis 95 %.

Fazit für die Praxis

Bei sorgfältiger Indikation und entsprechender endoskopischer Erfahrung ist die laparoskopische Cerclage ein Eingriff mit niedriger perioperativer Morbidität und grosser Effektivität. Eine laparoskopische Cerclage ist in mehr als 89 % der Patientinnen mit Zervixinsuffizienz erfolgreich.

Literatur

- 1 Simcox R, Shennan A. Cervical cerclage in the prevention of pre-term birth. *Best Pract. Res Clin. Obstet. Gynecol.* 2007; 21:831–842.
- 2 Novy MJ. Transabdominal cervicoisthmic cerclage: a reappraisal 25 years after its introduction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164:1635–1641.
- 3 Witt MU, Joy SD, Clark J, Herring A, Bowes WA, Thorp JM. Cervicoisthmic cerclage: transabdominal vs transvaginal approach. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201:105.e1–105.e4.
- 4 Carter JF, Soper DE, Goetzel LM, Van Dorsten JP. Abdominal cerclage for the treatment of recurrent cervical insufficiency: laparoscopy or laparotomy? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201: 111.e1–111.e4.
- 5 Whittle WL, Singh SS, Allen L, et al. Laparoscopic cervico-isthmic cerclage: surgical technique and obstetric outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201: 364.e1–364.e7.
- 6 Nicolet G, Cohen M, Begue L, Reyftmann L, Boulot P, Dechaud H. Laparoscopic cervico-isthmic cerclage evaluation. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2009; 37:294–299.
- 7 Cho CH, Kim TH, Kwon SH, Kim JI, Yoon SD, Cha SD. Laparoscopic transabdominal cervicoisthmic cerclage during pregnancy. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2003; 10:363–366.
- 8 Mingione MJ, Scibetta JJ, Sanko SR, Phipps WR. Clinical outcomes following interval laparoscopic transabdominal cervico-isthmic cerclage placement: case series. *Hum. Reprod.* 2003; 18:1716–1719.
- 9 Liddell HS, Lo C. Laparoscopic cervical cerclage: a series in women with a history of second trimester miscarriage. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2008; 15:342–345.

Dr. Nik Hauser
Dr. Deivis Strutas
Frauenklinik, Kantonsspital Baden

Duale Blockade der HER-Rezeptoren beim HER-2-neu positiven Mammakarzinom

Aktuelle Ergebnisse von zwei neoadjuvanten Studien, vorgestellt in San Antonio: NeoSphere und TRYPHAENA

Die duale anti-HER Blockade unter Einsatz von Trastuzumab und Pertuzumab ist eine valide Therapieoption beim Vorliegen eines HER-2-neu positiven Mammakarzinoms – sie ist signifikant der Mono-Blockade des HER-2 Signalwegs mit Trastuzumab überlegen. Wie die Ergebnisse der zwei neoadjuvanten Studien zeigen, wird die kardiale und allgemeine Toxizität nicht signifikant erhöht.

Eine Überexpression des HER-2-neu Rezeptors kann in ca. 15% aller Mammakarzinome nachgewiesen werden und wird mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Die Therapieoption mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie verbessert signifikant das disease free survival (DFS) und das overall survival (OS) sowohl im metastasierten als auch im adjuvanten Stadium. Pertuzumab, ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, verhindert die Dimerisierung des Her-2 und Her-3 Rezeptors. Somit zeigen Trastuzumab und Pertuzumab einen komplementären Wirkungsmechanismus.

Nachdem ein positiver Effekt durch den Einsatz der Kombination dieser beiden Antikörper im metastasierten Setting nachgewiesen werden konnte, werden nun erweiterte Studienergebnisse für die neoadjuvante Situation vorgestellt. Neoadjuvante Studien bieten die Möglichkeit die Antitumor-Aktivität neuer Substanzen oder Kombinationen direkt am Gewebe zu untersuchen. Dies ermöglicht, Teile der Wirkungsweisen früher zu erfassen als dies mit dem klassischen adjuvanten Studiendesign möglich ist. Die Erfassung der pathologischen Komplettremission (pCR) basiert auf der histopathologischen Eradikation des invasiven Karzinoms durch den Einsatz der neoadjuvanten Therapie und kann eventuell als Surrogat-Parameter für die Langzeitprognose herangezogen wer-

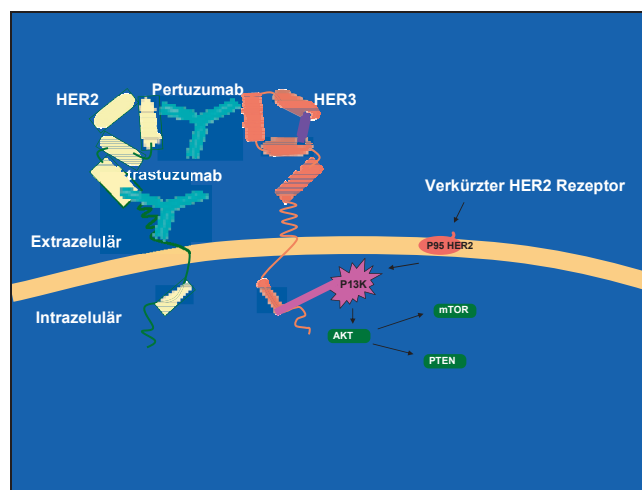


Abb. 1. Angriffspunkte von Trastuzumab und Pertuzumab zur dualen Hemmung des Signalwegs.

den. Die direkte Übertragung in eine Verbesserung des DFS und OS wird aktuell weiter diskutiert.

Die Neo-Sphere-Studie

Die Ergebnisse zum primären Studienziel der pathologischen Komplettremission der NeoSphere-Studie wurden am 7. Dezember 2011 online in The Lancet Oncology publiziert (Gianni L, et al: *Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011 Dec 6*). Parallel zu dieser Publikation wurden am San Antonio Breast Cancer Symposium die Biomarkeranalysen dieser Studie, die als sekundäres Studienziel definiert waren, präsentiert. Es wurden Biomarker aus diversen Stufen des HER-2 Signalweges untersucht, wie z.B. die PIK3CA Mutationen, der Einfluss von HER-2 mRNA auf die pCR-Rate, die Verteilungsmuster verschiedener Biomar-

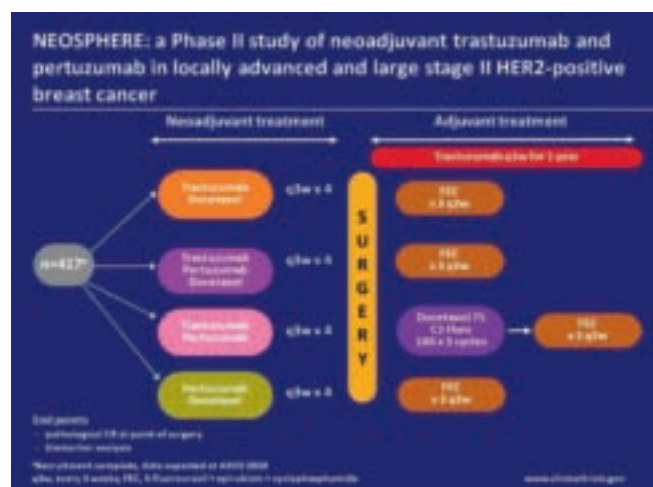


Abb. 2. Studiendesign der NeoSphere-Studie.

ker wie IGF-1R, HER-3, PTEN, EGFR in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus oder verkürzte Formen des HER-2-neu Rezeptors inklusive p95^{HER2}.

Die NeoSphere-Studie ist eine randomisierte, multizentrische Phase-II Studie, mit dem Ziel die Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab und Trastuzumab in der neoadjuvanten Therapiesituation bei Patientinnen mit frühem, lokal fortgeschrittenem oder inflammatorischem HER-2-neu positivem Mammakarzinom zu untersuchen. Die Patientinnen wurden in vier Studienarme randomisiert und erhielten jeweils vier neoadjuvante Therapiezyklen, gefolgt von der operativen Therapie und weiterführender adjuvanter Systemtherapie. **Arm A** wurde in der neoadjuvanten Phase mit Trastuzumab (8mg/kg Initialdosis, konsekutiv 6mg/kg alle drei Wochen) plus Docetaxel (75mg/m², Eskalation bis 100mg/m² alle drei Wochen), **Arm B** mit Pertuzumab (Initialdosis 840mg mit konsekutiv 420mg alle drei Wochen) in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, **Arm C** mit Pertuzumab plus Trastuzumab, **Arm D** mit Pertuzumab plus Docetaxel behandelt.

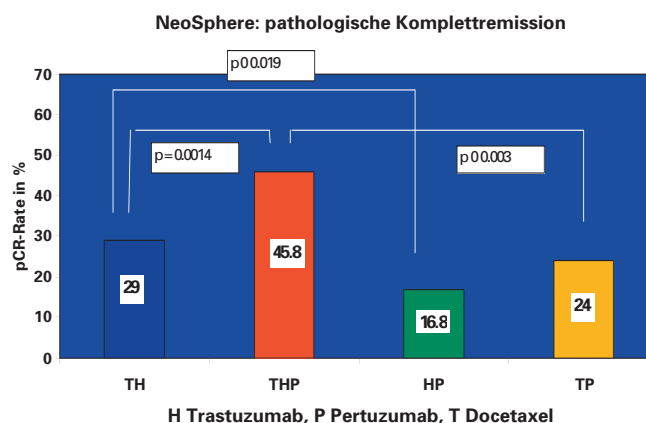


Abb. 3. Pathologische Komplettremissionsraten in den vier Armen der neoadjuvanten NeoSphere-Studie.

Das primäre Studienziel war die Wirksamkeit gemessen als pathologische Komplettremission und die sekundären Studienziele waren die Biomarker-Analyse, die Rate der brusterhaltenden Operationen, sowie das krankheitsfreie Überleben. Es konnten 417 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Der Standardarm mit Trastuzumab plus Docetaxel als neoadjuvantes Therapieregime zeigte eine Rate an pathologischen Komplettremissionen von 29%. Die Hinzugabe von Pertuzumab in Arm B erhöhte die pCR-Rate signifikant auf 45.8%. Mit der Kombinationstherapie von Pertuzumab und Docetaxel wurde eine pCR-Rate von 24% erreicht – und somit ein ähnlicher Effekt wie mit der konventionellen Kombination von Trastuzumab und Docetaxel nachgewiesen. Interessanterweise zeigten die beiden monoklonalen Antikörper Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination eingesetzt, als Chemotherapie-freies Regime, mit 16.8% pCR-Rate eine klinisch relevante Wirkung.

Der PI3K (Phosphatidylinositol 3-Kinase) -Signalweg spielt eine zentrale Rolle im Metabolismus und der Proliferation von Karzinomzellen. Mutationen in diesem Sig-

nalweg führen zu Resistenzen gegenüber anti HER-2-neu spezifischen Therapien und womöglich auch gegenüber antihormonellen Therapien. Diese Mutationen treten mit einer Inzidenz von 20–25 % auf und sind somit häufig. Auch beim HER-2-neu positiven Mammakarzinom sind in 25 % Mutationen beschrieben. Die meisten bekannten Mutationen kommen in drei „hot spots“ die in den Exonen 9 und 20 lokalisiert sind vor. In der durchgeführten Mutationsanalyse der NeoSphere-Studie konnte keine Korrelation und kein Trend zwischen den nachgewiesenen Mutationen und dem Therapieansprechen in den verschiedenen Therapiearmen nachgewiesen werden.

Eine Verkürzung des HER-2-neu Rezeptors wurde als weiterer möglicher Mechanismus für eine Resistenz gegenüber Trastuzumab analysiert. Die resistenten Tumoren exprimieren an ihrer Oberfläche eine verkürzte Form des HER-2-neu Rezeptors inklusive p95^{HER2}. Diese Rezeptoren haben eine Tyrosinkinase-Aktivität und können somit die Signale zur Induktion einer Zellproliferation über diesen HER-2-neu Rezeptor weiterleiten. Diese Rezeptoren beinhalten jedoch keine Bindungsstelle mehr für Trastuzumab. Die Bestimmung dieser verkürzten Rezeptoren ist sowohl in vitro als auch in vivo möglich und könnte somit ein interessanter Parameter zur Vorhersage für eine Resistenz gegenüber Substanzen sein, die über eine Blockade durch Bindung an den HER-2-neu Rezeptor wirken. In der NeoSphere-Studie konnte jedoch kein prädiktiver Aussagewert für verkürzte Formen des HER-2-neu Rezeptors nachgewiesen werden.

Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom sprechen signifikant besser auf eine gegen den HER-2-neu Rezeptor gerichtete Therapie an. Dies konnte sowohl im Rahmen der NeoALLTO-Studie (Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom zeigten eine pCR-Rate von 41.6 %, Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Karzinom 61.3 %), der TRYPHAENA-Studie, und der NeoSphere-Studie gezeigt werden. Im Rahmen der NeoSphere-Studie wurden

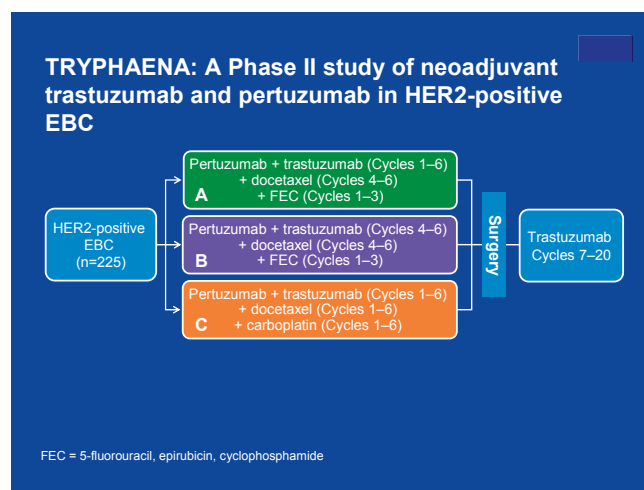


Abb. 4. Studiendesign der TRYPHAENA-Studie.

die Verteilungsmuster der Expression verschiedener Biomarker wie IGF-1R, HER-3, PTEN, EGFR und andere in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus untersucht. Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Expression bei 10 von 16 Biomarkern zwischen den Subgruppen der Hormonrezeptor-positiven und Hormonrezeptor-negativen Karzinome gefunden werden. Leider konnte jedoch aus diesen Daten bisher keine relevante klinische Bedeutung hergeleitet werden. Ebenso konnte mit der Markeranalyse im Rahmen der NeoSphere-Studie kein klinisch relevantes Vorgehen abgeleitet werden, das für die Entscheidung zu einem spezifischen Therapieregime ein zusätzliches Selektionskriterium zur konventionellen Beurteilung des HER-2-neu Status mittels IHC und FISH beitragen kann.

Die TRYPHAENA-Studie

Die zweite neoadjuvante Therapiestudie mit Einsatz von Trastuzumab und Pertuzumab mit dem Ziel der doppelten Blockade des HER-2-neu Rezeptors ist die TRYPHAENA-

NA-Studie. Diese Phase-II Studie hat drei experimentelle Arme bestehend aus zwei Anthrazyklin-haltigen Armen mit einem Therapieregime mit 3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel mit durchgehender Pertuzumab- und Trastuzumab-Gabe (Arm A), sowie 3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel mit einer Pertuzumab- und Trastuzumab-Therapie mit Beginn erst nach Abschluss des Anthrazyklin-haltigen Therapieteils (Arm B). Der dritte Arm ist Anthrazyklin-frei und besteht aus 6 Zyklen Docetaxel und Carboplatin mit paralleler Pertuzumab- und Trastuzumab-Therapie (Arm C).

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die kardiale Sicherheit, gemessen als linksventrikuläre systolische Dysfunktion (LVSD) und linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Als sekundäre Endpunkte wurden die Toxizität und die Rate der pathologischen Komplettremissionen sowie die Anzahl der möglichen brusterhaltenden Operationen (falls vor Beginn der neoadjuvanten Therapie eine Brustentfernung notwendig gewesen wäre) definiert.

Ergebnisse zum Disease Free Survival und Overall Survival liegen aktuell aufgrund des zu kurzen Follow up noch nicht vor. Das eingeschlossene Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von 49–50 Jahren zeigt einen marginalen Unterschied betreffend dem Hormonrezeptor-Status mit 53 % Hormonrezeptor-negativen Karzinomen in Arm B und 47–48 % Hormonrezeptor-negativen Karzinomen in den beiden anderen Armen.

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt zeigen eine insgesamt geringe Kardiotoxizität. Der Nachweis von kardialen Ereignissen war im Anthrazyklin-freien Arm (Arm C) mit 2.6 % LVSD und 3.9 % LVEF-Senkung >10 % am geringsten. Die beiden Anthrazyklin-haltigen Arme zeigten 5.6 % und 4 % LVSD sowie 4.2 % und 5.3 % LVEF-Senkung >10 %. In der NeoSphere-Studie war die Kardiotoxizität vergleichbar gering und lag bei 4–5 % in allen vier Therapiearmen. Es wurde keine signifikante Verän-

derung nach zusätzlicher Gabe von Pertuzumab festgestellt.

Die als sekundäre Endpunkte erfassten häufigsten Toxizitäten mit CTC-Grad ≥ 3 waren Neutropenie mit 47 % (Arm A), 43 % (Arm B) und 46 % (Arm C), febrile Neutropenie mit 18 % (Arm A), 9 % (Arm B) und 17 % (Arm C) und Diarrhoe mit 4 % (Arm A), 5 % (Arm B) und 12 % (Arm C). Anämien traten mit 1 % (Arm A), 3 % (Arm B) und am ausgeprägtesten mit 17 % im Anthrazyklin-freien Arm auf.

Als weiterer sekundärer Endpunkt der Studie wurde die pathologische Komplettremission definiert. Unabhängig von der gewählten Chemotherapie und der Verabreichungssequenz zeigte die Kombinationstherapie von Trastuzumab und Pertuzumab hohe Raten an pCR mit 62 % (Arm A), 57 % (Arm B) und 66 % (Arm C).

Zusammenfassung und Ausblick

Weitere in San Antonio vorgestellte Ergebnisse aus neoadjuvanten Therapiestudien, wie z.B. die NeoALLTO-Studie und die GeparQuinto-Studie, zeigen vergleichbare Ergebnisse. In beiden Studien wurde die duale Blockade des HER-Rezeptors unter Verwendung von Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib geprüft. In der NeoALLTO-Studie zeigte sich eine pCR-Rate mit Trastuzumab alleine von 29.5 % und in Kombination mit Lapatinib von 51 %. Die eingesetzte neoadjuvante Chemotherapie beinhaltete in dieser Studie vier Zyklen Docetaxel in wöchentlicher Verabreichung. Die Anthrazyklintherapie erfolgte im postoperativen, adjuvanten Teil. In der mehrarmigen GeparQuinto-Studie wurde unter anderem neoadjuvant Trastuzumab parallel mit vier Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid gefolgt von vier Zyklen Taxan-haltiger Chemotherapie verglichen mit Lapatinib das mit analogem Chemotherapieschema verabreicht wurde. Die pCR-Raten waren im Trastuzumab-Arm mit 50.4 % dem

FRAUENGESUNDHEIT

Lapatinib-Arm mit 35.2 % statistisch signifikant überlegen. Es ist zu beachten, dass ein direkter Vergleich der pCR-Raten zwischen den einzelnen Studien nicht zulässig ist, da verschiedene Definitionen der pCR-Raten zugrunde gelegt wurden. Die Studienergebnisse zu den Nebenwirkungen bei der dualen Hemmung des HER-Rezeptors in Kombination mit Trastuzumab zeigen Vorteile zugunsten von Pertuzumab im Vergleich zu Lapatinib.

Die duale anti-HER Blockade unter Einsatz von Pertuzumab ist eine valide Therapieoption beim Vorliegen eines HER-2-neu positiven Mammakarzinoms. Sie zeigt eine signifikant höhere Rate an pathologischen Komplettremissionen im Vergleich zur Mono-Blockade des HER-2 Signalwegs mit Trastuzumab alleine ohne die kardiale und allgemeine Toxizität signifikant zu erhöhen. Sogar eine Chemotherapie-freie Gabe von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab führt bei einem Teil der Patientinnen zu einer pCR. Dieser Therapieansatz kann für eine Subgruppe von Patientinnen eine interessante, praktisch Nebenwirkungs-freie Option darstellen. Eine Kombinationstherapie von Pertuzumab mit Trastuzumab mit und ohne Chemotherapie hat sich im neoadjuvanten Therapieansatz innerhalb der Studien als möglich und effektiv gezeigt. Die Ergebnisse der adjuvanten APHINITY-Studie, eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Phase-III Studie mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie, müssen abgewartet werden.

Literatur bei den Verfassern



NovaSure® Endometriumablation

Erfolgreich

- 98% Erfolgsquote und 75% Amenorrhoe-Rate¹

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

Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum

Dr. med. Marc P. Radosa

Universität Frauenklinik Jena

Prof. Michel Mueller

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Inselspital Bern

Elektive Salpingektomie bei der Hysterektomie: Ja oder Nein?

In der letzten Ausgabe von FHA (20/4/2011) erörtern wir im Dialog mit Prof. Singer neue Erkenntnisse zur Pathogenese des Ovarialkarzinoms. Da es so aussieht, dass eine erhebliche Zahl der Ovarialkarzinome aus den Eileitern stammen ergeben sich daraus Ansätze zu einer Primärprävention.

Macht es Sinn, bei einer Hysterektomie die Eileiter generell zu entfernen? Wie sieht die Abwägung zwischen Nutzen und potenziellem Risiko (z. B. Beeinträchtigung der Ovarialfunktion) aus? Für Prof. Runnebaum und Dr. Radosa (Jena) überwiegt der Nutzen. Prof. Michel Mueller (Bern) äussert demgegenüber Bedenken und vertritt die Contraposition.

Pro

Elektive Salpingektomie bei der Hysterektomie: Kleiner Aufwand – grosser Nutzen!

Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum, Dr. med. Marc P. Radosa

Kasuistik

Im vergangenen Monat stellte sich in unserer Klinik eine 60-jährige Patientin mit unklaren Unterbauchschmerzen vor. Diagnostik und nachfolgende Explorativlaparotomie ergaben ein fortgeschrittenes Tubenkarzinom mit peritonealer Aussaat. Bei der Patientin war vor 7 Jahren extra muros eine vaginale Hysterektomie wegen therapieresistenter Blutungen durchgeführt worden. Leider wurden seinerzeit beide Tuben belassen – vielerorts (noch) eine gängige Praxis. Technische Schwierigkeiten sollten intraoperativ bei der Entscheidung keine Rolle gespielt haben: Nach unserer Erfahrung lässt sich eine synchrone elektive beidseitige Salpingektomie (eSE) insbesondere laparoskopisch (bei TLH, LAVH, LASH, LRH) aber

auch vaginal oder abdominal komplikationsfrei durchführen – auch in einer Ausbildungsklinik mit Kolleginnen und Kollegen in der Weiterbildung viele hundert Mal pro Jahr.

Technik der elektiven Salpingektomie

Technisch führen wir die eSE so durch: Atraumatisches Fassen der Tube, kleinstreckiges Koagulieren der ovariellen Fimbrien, scharfes Abtrennen der distalen Tube von der Ovaroberfläche in kleinen Schritten, unter ständigem Zug der Tube Koagulieren der Mesosalpinx unmittelbar an der Tube, wobei ein breiter Koagulationssaum peinlich vermieden wird, um die Ovarica-Gefässe nicht zu kompromittieren. Uterusnahe wird die Tube am Uterus belassen. Die eSE gestaltet sich synchron wohl daher so einfach, da sich Salpinx und Uterus als embryologische Einheit gemeinsam aus dem Müller-Gang entwickeln. Intraoperative Morbidität und Operationszeit bleiben durch die gleichzeitige eSE unbeeinflusst.

Die Kontroverse

Trotzdem wird die Frage der elektiven eSE bei der Hysterektomie weiterhin kontrovers diskutiert. Der Fokus der wissenschaftlichen, gelegentlich emotional geführten Debatte liegt bei der postoperativen Morbidität: Gegner der elektiven eSE fürchten eine Beeinträchtigung der ovariellen Durchblutung und damit die Gefahr eines chirurgisch induzierten Klimakterium präcox. Aufgrund der anatomischen Nähe von Blutversorgung und Innervation von Tube und Ovar, leitete Cattanaach 1985 die These ab, dass eine eSE die Ovarfunktion negativ beeinflussen könne. Chang und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die ovarielle Durchblutung nach einseitiger eSE nach ektopter Gravidität in der Folge zu einer verminderten ipsilateralen Ovardurchblutung führt (Chang 2003). Ob diese Beobachtung jedoch auf die Situation der Hysterektomie

Kernaussagen

- Elektive Salpingektomie bei Hysterektomie senkt das Tuben- und wahrscheinlich auch das Ovarial-Ca-Risiko.
- Elektive Salpingektomie bei Hysterektomie senkt die Rate von Tubarkomplikationen nach Hysterektomie.
- Verminderung der ovariellen Reserve durch die Salpingektomie scheint unbegründet.

übertragen werden kann, erscheint nach derzeitigem Forschungsstand äußerst zweifelhaft: Bei einer Reihe von Arbeiten zeigten sich nach erfolgter Hysterektomie mit eSE keine signifikanten Veränderungen in der postoperativen ovariellen Durchblutung (Bredkjaer, Strandell). Eine Arbeitsgruppe in Italien (Ghezzi) untersuchte 2009 die ovarielle Hormonsekretion bei Patientinnen mit und ohne beidseitige eSE nach erfolgter Hysterektomie; sechs Monaten postoperativ fanden sich für beide Gruppen vergleichbare Serumwerte für FSH und LH (Ghezzi). Einige Studien weisen sogar eine Verbesserung der ovariellen Durchblutung 6 bis 12 Monate postoperativ für Patientinnen mit Hysterektomie und elektiver eSE nach (Sezik). Dieses Ergebnis kann möglicherweise durch eine physiologische Umverteilung der postoperativen Durchblutung und Rekanalisierung in den Stromgebieten von Arteria ovarica und Arteria uterina mit nachfolgender Volumenzunahme des Ovars erklärt werden (Nahas). Die Vorbehalte gegen eine elektive eSE unter der Annahme einer durch die eSE verursachten Verschlechterung der Ovarfunktion erscheinen uns daher unbegründet, insbesondere wenn bei der Präparation auf eine Schonung des Gefäßarkadensystems in der Mesosalpinx und am Ovar geachtet wird, welche durch das oben beschriebene Absetzen eng an der Tube erreicht werden kann (Morse 2006).

Benefit

Unbestritten sind dagegen die Vorteile der elektiven eSE als ergänzende Maßnahme zur Hysterektomie: Werden Salpingen in situ belassen, kann sich die blind endende Tubenschlinge zur einer postoperativen Infektionslokalisierung entwickeln. Arbeiten, welche den Verlauf von Patientinnen mit und ohne eSE bei gleichzeitiger Hysterektomie verglichen, fanden eine erhöhte Inzidenz unmittelbarer postoperativer Infektionen bei belassenen Salpingen (Ghezzi 2009). Im weiteren Verlauf können die belassenen Salpingen aufgrund entzündlicher und nicht entzündlicher Pathologien Grund für einen erneuten operativen Eingriff sein, als Salpingitis nach HE, gelegentlich nach vaginal prolabierend, oder als Hydrosalpinx, eventuell mit akuter Torsionssymptomatik. Das Risiko der Re-Intervention wegen Tubenkomplikationen nach HE wird mit einer Häufigkeit von bis zu 35 % angegeben (Morse, Repasy). Wir meinen: Dieses Zweiteingriffsrisiko muss nicht sein.

Eine besondere Bedeutung kommt der elektiven eSE bei der Verhinderung maligner Neoplasien an Tube, Ovar und Peritoneum zu. Die Diagnosestellung primäres Tubenkarzinom ist selten (Takeshima 2000). Die elektive eSE dürfte jedoch auch das Erkrankungsrisiko für Karzinome des Ovars und des Beckenperitoneums senken lassen: Die Tubenligatur senkt nach einer aktuellen Metaanalyse das relative Risiko für Ovarialkarzinom um 34 % (Cibulla), insbesondere für endometrioide und serös-papilläre Karzinome. Für Ovarialkarzinome gehaltene Karzinome können ihren Ausgang vom Fimbrienende der Tuba uterina nehmen (Kindelberger, Crum, Carlson) (s. auch FHA 20/4/2011). Durch eine beidseitige eSE unter Mitnahme beider Fimbrientrichter könnte somit das Risiko für die Entstehung von Ovarialkarzinomen oder Peritonealkarzinomen verringert werden. Eventuell führt die histologische Aufarbeitung der Tuben nach dem eSEE-FIM Protokoll zum Nachweis von sonst okkulten Tubenkarzinomen (Callaghan).

Fazit

Wir können also eine klare Empfehlung **pro elektive eSE bei Hysterektomie** ableiten: Die Sorge um Verminderung der ovariellen Reserve nach eSE erscheint unbegründet, wenn anatomisch präpariert und in Ovarnähe zurückhaltend koaguliert wird.

Durch eine elektive eSE lässt sich die Rate postoperativer infektiöser Komplikationen senken und erneute operative Behandlungen aufgrund nachfolgender symptomatischer Tubenpathologien vermeiden. Durch eine elektive eSE kann das Erkrankungsrisiko für ein Karzinom der Tube sicherlich gesenkt werden.

An der Universitätsfrauenklinik Jena erfolgt daher nach entsprechender Aufklärung der Patientin seit 10/2005 die elektive beidseitige eSE routinemäßig bei allen Hysterektomien.

Literatur

- Bredkjaer, H. E., S. Ziebe, et al. „Delivery rates after in-vitro fertilization following bilateral salpingectomy due to hydrosalpinges: a case control study.“ Hum. Reprod. 1999; 14:101–105.
- Callahan MJ, Crum CP, et al. „Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction.“ J. Clin. Oncol. 2007; 25:3985–90.
- Carlson, J. W., A. Miron, et al. „Serous tubal Intraepithelial carcinoma: Its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention.“ J. Clin. Oncol. 2008; 26:4160–4165.
- Chan, C. C. W., E. H. Y. Ng, et al. „Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy.“ Hum. Reprod. 2003; 18:2175–2180.
- Cibula D, Widschwendter M, et al. „Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis“ Hum. Reprod. Update. 2011; 17:55–67.
- Crum, C. P., R. Drapkin, et al. „The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis.“ Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2007; 19:3–9.
- Ghezzi, F., A. Cromi, et al. „Infectious morbidity after total laparoscopic hysterectomy: does concomitant salpingectomy make a difference?“ Bjog Intern. J. Obst. Gynecol. 2009; 116:589–593.
- Kindelberger, D. W., Y. Lee, et al. „Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship.“ Am. J. Surgic. Pathol. 2007; 31:161–169.

- Morse, A. N., C. B. Schroeder, et al. 2006. „The risk of hydrosalpinx formation and adnexectomy following tubal ligation and subsequent hysterectomy: A historical cohort study.“ Am. J. Obstet. Gynecol. 2006; 194:1273–1276.
- Nahas, E. A. P., A. Pontes, et al. „Effect of total abdominal hysterectomy on ovarian blood supply in women of reproductive age.“ J. Ultrasound in Medicine 2005; 24:169–174.
- Repasy, I., V. Lendvai, et al. „Effect of the removal of the Fallopian tube during hysterectomy on ovarian survival: The orphan ovary syndrome.“ Europ. J. Obstet. & Gynecol. Reprod. Biol. 2009; 144:64–67.
- Sezik, M., O. Ozkaya, et al. „Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow.“ J. Obstet. Gynaecol. Res. 2007; 33:863–869.
- Strandell, A., A. Lindhard, et al. „Prophylactic salpingectomy does not impair the ovarian response in IVF treatment.“ Hum. Reprod. 2001; 16:1135–1139.
- Takeshima, N. and Hasumi K. „Treatment of fallopian tube cancer – Review of the literature.“ Arch. Gynecol. Obstet. 2000; 264:13–19.

Contra

Beidseitige Salpingektomie während der Hysterektomie: eher sinnlos als harmlos !

Prof. Michel Mueller

Die Diskussion, man könnte sogar sagen der Enthusiasmus, welcher sich in den letzten Monaten betreffend der routinemässigen bilateralen Salpingektomie bei jeder Hysterektomie ausgebreitet hat kann ich leider nicht teilen.

Eine beidseitige Salpingektomie ist kein harmloser Eingriff, und der Zusatzeingriff macht insbesondere statistisch keinen Sinn. Es ist erstaunlich, dass im Zeitalter der Evidence Based Medicine ein angeblich harmloser Zusatzeingriff ohne jegliche wissenschaftliche Grundlage eingeführt wird, welche die Notwendigkeit dieses Zusatzeingriffes begründen könnte. Im Folgenden soll erläutert werden, warum die bilaterale Salpingektomie bei jeder Hysterektomie eher sinnlos als harmlos ist.

Gemäss Bundesamt für Statistik beträgt die Inzidenz des Ovarialkarzinoms in der Schweiz 11,5 neue Fälle / 100 000 Frauen pro Jahr. Dank der verbesserten Therapiemöglichkeiten ist die Mortalität des Ovarialkarzinoms in den letzten Jahren zurückgegangen. Bei den Genitaltumoren weist das Ovarialkarzinom jedoch immer noch die höchste Mortalität auf. Deshalb wäre eine Massnahme, welche die Häufigkeit des Ovarialkarzinoms senken könnte, sicher sinnvoll und von allen erwünscht. Entsprechend neuesten Erkenntnissen weiss man, dass die serösen Ovarialkarzinome ihren Ursprung wahrscheinlich in den Tuben haben (FHA 20/4/2011), deshalb entstand auch die mechanistische Idee, dass eine beidseitige prophylaktische Salpingektomie die Häufigkeit des Ovarialkarzinoms senken würde. Nach dem sechzigsten Lebensjahr müsste die Diskussion auf eine beidseitige Salpingoophorektomie erweitert werden, denn bei BRCA-1/2 Patientinnen konnte klar gezeigt werden, dass eine Oophorektomie die Häufigkeit des Ovarialkarzinoms bei diesen Patientinnen senkt. Der Sinn einer alleinigen Salpingektomie müsste also nur bei Frauen diskutiert werden, die eine Hysterektomie vor dem 60. Lebensjahr haben. Entsprechend dem Bundesamt für Statistik gehören nur 22 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom zur Gruppe der Frauen unter 60 Jahren. Wenn man annimmt, dass eine bilaterale Salpingektomie die Häufigkeit des Ovarialkarzinoms in dieser Altersgruppe senkt, könnten so nur 2.53 Ovarialkarzinome / 100 000 Frauen pro Jahr verhindert werden.

Von den verschiedenen histologischen Typen von Ovarialkarzinom geht man davon aus, dass die serösen Karzinome ihren Ursprung wahrscheinlich in den Tuben haben, für die anderen Formen werden andere Aetiopathogenesen diskutiert. Ungefähr 40 % der Ovarialkarzinome gehören zu dieser Gruppe. Von den errechneten 2.53 verhinderte Karzinome könnten also nur 40 % verhindert werden, das heisst 1.012 Ovarialkarzinome. Die ersten Erkenntnisse, dass ein Teil der Ovarialkarzinome ihren Ursprung in der Tube haben, kamen aus Studien über

familiäre Ovarialkarzinome bei Patienten mit BRCA 1 und BRCA 2 Mutationen. Bei diesen Patientinnen wurde in 50 % der Fälle kleine Karzinome am Fimbrienende und auch auf der Ovaroberfläche gefunden. Man geht davon aus, dass in den restlichen 50 % das Tubenepithel, auch normales Tubenepithel oder bereits schon verändertes Tubenepithel sich im Ovar implantiert hat. Bei einer allfälligen Hysterektomie würde also wahrscheinlich in 50 % der Fälle die Salpingektomie zu spät durchgeführt werden, so dass schlussendlich nur 0.5 Ovarialkarzinome verhindert werden könnten. Oder anders ausgedrückt: es müssten 200 000 Frauen salpingektomiert werden oder besser 400 000 Tuben entfernt werden, um ein Ovarialkarzinom zu verhindern!

In mehreren früheren Studien konnte eine direkte Korrelation zwischen einem Status nach Tubensterilisation und früher Menopause nachgewiesen werden. In einer Kohorte von postmenopausalen englischen Frauen konnten Pokoradis und Mitarbeiter diese Feststellung bestätigen. Die Odds-Ratio (OR), an einer frühzeitigen Menopause zu leiden betrug 2.17 (CI: 1.73–2.72; adjusted OR: 1.38) wenn die Gruppe der Patientinnen nach Sterilisation mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde (Pokoradis AJ et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 34e 1–13). Wenn nach einer einfachen Tubensterilisation das Risiko an einer frühzeitigen Menopause zu erkranken doppelt so hoch wie ohne Sterilisation ist, darf mit an Wahrscheinlichkeit grenzender Sicherheit angenommen werden, dass dies auch nach einer Salpingektomie der Fall ist. Wenn die oben erwähnten Zahlen betreffend der Vermeidung eines Ovarialkarzinomes angenommen werden und entsprechend der Zahlen von Pokoradis AJ et al., müssten 87 868 Frauen eine frühzeitige Menopause erleiden, um ein einziges Ovarialkarzinom zu verhindern.

Natürlich kann argumentiert werden, dass die Salpingektomie sorgfältig durchgeführt werden muss, um die Durchblutung der Ovarien nicht zu kompromittieren, aber es gibt bis anhin keine einzige Studie, die zeigt, dass eine

schonende Technik eine Menopause verhindern kann. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass entsprechend dem aktuellen Wissen keine Rationale eine bilaterale Salpingektomie untermauert.

Wird diese jedoch einer Patientin vor einer Hysterektomie empfohlen, so sollte mit der Patientin die Möglichkeit einer frühzeitigen Menopause nach dem Eingriff besprochen werden.





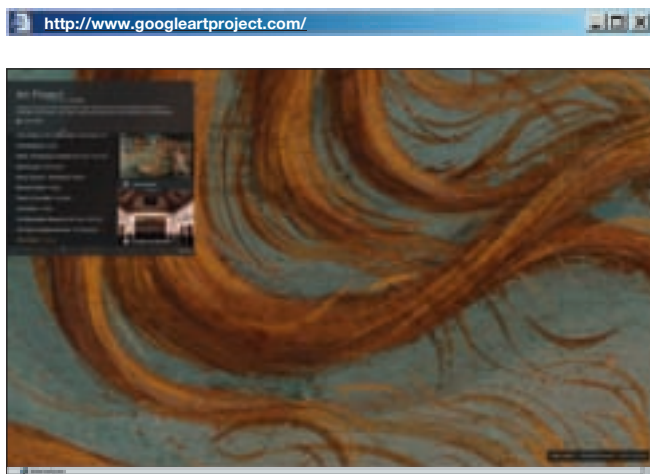
Auf dieser Homepage können Sie spannende wissenschaftliche Vorträge aus den verschiedensten Bereichen genießen. TED steht für „Technology, Entertainment, Design“ und ist eine jährliche Konferenz, bei welcher sich über 1 000 Kluge Köpfe aus allen Branchen und Wissenschaftszweigen treffen, um über ihre neuesten Forschungen zu berichten. Auf ted.com können kurze Videoaufzeichnungen dieser Vorträge kostenlos angeschaut werden. Da diese Konferenz seit fast 30 Jahren besteht, ist die Zahl der verfügbaren Videos sehr gross und der Wissensschatz riesig. Die Videos dauern zwischen 10 und 20 Minuten. Die Redner konzentrieren sich darauf die Ergebnisse ihrer Forschung und/oder Gedanken konzis und unterhaltsam mitzuteilen. Ein Besuch lohnt sich, denn die Homepage ist amüsant und trotzdem sehr lehrreich. Achtung Suchtgefahr!

m.m.



Schwanger sein ist zur Zeit ist absolut hipp, das Geburts-erlebnis gehört definitiv auch dazu. Etwas trister sieht es dann aus, wenn das Ganze vorbei ist und die frisch-gebackenen Eltern auf ihre neue Rolle als Familie sich zu besinnen beginnen. Genau an diesem Punkt setzt eine Broschüre aus England an, die Support für die Eltern neugeborener Babys gibt. Wen es interessiert, der kann diese Broschüre unter **National Society for the Prevention of Cruelty to Children: www.nspcc.org.uk/inform/publications/all-babies-count-support-for-parents_wda86489.html** auch für seine Patientinnen herunterladen.

m.m.



Das Google Art Project ist eine weitere Homepage mit Suchtpotential. Google hat in Zusammenarbeit mit 17 Museen aus der ganzen Welt, mit Hilfe seiner Street-View Technologie, 385 Räume, 1 061 Kunstwerke von 486 verschiedenen Künstlern digitalisiert und so eine virtuelle Kunstgalerie in hoher Auflösung kreiert. Die Liste der Museen ist beeindruckend und umfasst beispielsweise das MoMa, das Tate Britain, das Schloss Versailles, das Museum Reina Sofia, das Museum Thyssen-Bornemisza, die National Gallery in London usw. 17 Gemälde, jeweils eines pro Museum, wurden besonders aufwendig, mit einer Kamera, welche Bilder mit einer Auflösung von mehreren Gigapixeln produziert, digitalisiert. Die kleinsten Details der Kunstwerke können somit bewundert und studiert werden. Ein Teil der Bilder ist auch von Multi-Media Dateien begleitet, so dass mehr zum Bild oder zum Künstler erfahren werden kann. Zudem bietet Google den Benutzern im Rahmen seines Projekts die Möglichkeit, eine persönliche Galerie zusammenzustellen.

Die Benutzung der Website ist simpel. Bei jedem Museum bieten sich dem Besucher zwei Möglichkeiten: „View Artwork“: Hier können Sie die Gemälde nacheinander betrachten.

„Explore the Museum“: Mit dieser Option können Sie sich in den verschiedenen Räumen des Museums bewegen. Wenn Sie sich für ein Bild interessieren, können Sie dieses anklicken und vergrößern. Im rechten Teil des Bildschirms können unter „i“ Informationen zum Künstler oder zum Werk gewonnen werden.

Der Besuch auf dieser faszinierenden Homepage ist lehrreich und entspannend zugleich.

m.m.

Corrigendum

In Heft 20/4/2011 unter der Rubrik „Der spezielle Fall“ ging der Autor vergessen. **Prof. Michel Mueller** ist der Verfasser des Artikels „Retrorektale Epidermoidzyste“.

FALLBERICHT

PD Dr. Michael P. Lux, MBA
Universitäts-Brustzentrum Franken
Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen
Deutschland



Fulvestrant 500mg – eine effektive Therapie mit hoher Lebensqualität in der first-line Situation der postmenopausalen Frauen mit einem hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom

Eine postmenopausale Patientin erkrankte im Alter von 61 Jahren an einem Mammakarzinom der rechten Brust. Nach neoadjuvanter Chemotherapie konnte eine brusterhaltende Therapie durchgeführt werden. Unter adjuvanter Therapie mit einem Aromatasehemmer entwickelte die Patientin asympotische hepatische und pulmonale Metastasen. Unter Betrachtung der Lebensqualität und dem positiven Hormonrezeptorstatus wurde eine endokrine Therapie first-line Situation disponiert und Fulvestrant 500mg begonnen. Hierunter zeigten sich nach 12 Monaten eine Komplettremission der Leber und eine durchgehend hohe Lebensqualität.

JUNI 2008

Eine 61 jährige postmenopausale Patientin stellte sich mit einer selbst getasteten Raumforderung der rechten Mamma in der Brustsprechstunde des Universitäts-Brustzentrums Franken vor. Klinisch zeigte sich eine 4 x 3 cm große Raumforderung rechts oben außen, cT2 cN+, bei einer Körbchengröße von Cup C. Es bestand kein V.a. eine Hautinfiltration. In der Bildgebung mittels Mammasonographie und Mammographie konnte ein Herd von 33 x 30 x 25 mm diagnostiziert werden, BIRADS V. In der weiteren Anamnese ließen sich keine Begleiterkrankungen erheben. Die Familienanamnese

erbrachte eine Mammakarzinomerkrankung der Großmutter mütterlicher Seiten im Alter von 65 Jahren. Die durchgeführte Stanzbiopsie bestätigte die Diagnose eines Mammakarzinoms rechts (invasiv-duktales Karzinom, G3). Die Immunhistochemie zeigte ein hormonrezeptor-positives, Her2neu-negatives Karzinom mit einem Ki67 von 40% (ER 30%, PR 20%, Her2neu 1+).

JULI 2008

Das weitere Staging erbrachte keinen Anhalt für eine Fernmetastasierung. Aufgrund der Tumorgöße in Relation zur Brust, dem Grading und der hohen Proliferation in Bezug auf das Ki67 wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz eine neoadjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen EC, q21d, und 12 Zyklen Paclitaxel, q7d, disponiert und folgend begonnen.

OKTOBER 2008

Nach vier Zyklen EC zeigte sich in der Bildgebung eine Tumorregression um 50%. Der Allgemeinzustand war weiterhin gut (ECOG 0). Die neoadjuvante Therapie mit Paclitaxel weekly wurde fortgesetzt.

JANUAR 2009

Nach abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie zeigte sich in der Bildgebung der V.a. eine Komplettremission. Es wurde die brusterhaltende Therapie mit Axilladisektion durchgeführt. Das abschließende Tumorstadium war: ypT1 (6 mm) y pN0 V0 L0 R0 RDCIS0. In der interdisziplinären Tumorkonferenz wurde die

Radiatio bei Z.n. BET und eine endokrine Therapie mit dem Aromatasehemmer Anastrozol disponiert. Eine zuvor durchgeführte Kontrolle der Knochendichte mittels DXA-Scan zeigte einen T-Score von 1,4. Begleitend wurde Vitamin D und Calcium empfohlen.

MAI 2010

Bei zunächst unauffälliger Nachsorge stellte sich die Patientin im Mai 2010 in der Spezialambulanz für Brusterkrankungen vor. Es bestand weiterhin ein guter Allgemeinzustand (ECOG 0) und keine Symptome. Jedoch wurde bei einem Ultraschall durch den betreuenden Hausarzt der V.a. eine hepatische Metastasierung gestellt. Im folgend durchgeführten Ganzkörper-CT zeigten sich V.a. multiple hepatische Metastasen bis zu 1,5 x 1,5 cm und pulmonale noduläre Läsionen bis zu 1 cm. Unter dem Aspekt des möglichen Wechsels der immunhistochemischen Charakteristika im Rahmen einer Metastasierung (in der Literatur Wechsel der Östrogenrezeptorexpression von positiv auf negativ zwischen 11-36% als auch des Her2neu-Rezeptors von negativ auf positiv in 5-7%) wurde eine Leberstanzbiopsie eines Herdes durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung erbrachte den Nachweis einer hepatischen Metastase vereinbar mit einer Metastase des Mammakarzinoms, weiterhin hormonrezeptor-positiv, Her2neu negativ (ER 30%, PR 20%, Mib 30%, Her2neu IHC 1 +). Die Skelettszintigraphie zeigte keinen Anhalt für ossäre Metastasen.

JUNI 2010

Aufgrund der fehlenden Symptomatik und des weiterhin positiven Östrogenrezeptors wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz gemäß den Leitlinien auf eine Chemotherapie verzichtet und die endokrine Therapie disponiert. Bei Metastasierung unter einer Aromatasehemmertherapie wurde der Einsatz von Exemestan zurückgestellt, und Fulvestrant gegen Tamoxifen abgewogen. Aufgrund guter Erfahrungen mit Fulvestrant wurde die Therapie mit Fulvestrant 500mg, Tag 0, 14 und 28, folgend q28d, entsprechend den Daten der CONFIRM-Studie begonnen.

SEPTEMBER 2010

Die erste Evaluierung mittels CT-Thorax/Abdomen zeigte eine Remission der Lungen- und Leberherde, unter anderem der hepatischen Leitmetastase auf 11 x 9 mm. Die Patientin berichtete über eine leichte Gewichtszunahme von 2 Kilogramm. Ansonsten ließen sich keine Nebenwirkungen erheben. Der Allgemeinzustand war weiterhin sehr gut (ECOG 0). Die Therapie wurde fortgesetzt. Für die weiteren Evaluierungen wurde die hepatische Leitmetastase sonographisch vermessen.

DEZEMBER 2011

In den dreimonatigen Re-Evaluierungen durch die Leber-sonographie zeigte sich eine weitere schrittweise Remission. Im September 2011 konnte erstmalig eine Komplettremission diagnostiziert werden. Fulvestrant wurde folgend als Erhaltungstherapie fortgesetzt. Bis auf leichte Schlafstörungen und gelegentliche milde Hitzewallungen im Sinne einer Hormonentzugs-symptomatik traten keine Nebenwirkungen auf. In der aktuellen Kontrolle zeigte sich weiterhin eine Komplettremission.

AUTOREN-KOMMENTAR

Bei fehlender Symptomatik einer Metastasierung eines hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms sollte der endokrinen Therapie immer der Vorzug gegeben werden. Fulvestrant 500 mg, q28d, nach Loadingdose kann hier eine sehr gute Effektivität bei hoher Lebensqualität erzielen – letzteres sollte immer das primäre Ziel der palliativen Therapie sein.

Prof. Bernhard Schüssler



Curriculum Vitae

Name	Bernhard F. Schüssler
Geboren am	13. 08. 1947
Geburtsort	Kronberg/Taunus
Zivilstand	Verheiratet, 2 Kinder

Schulen und Universitäten

1966	Abitur, Gymnasium Kronberg/Taunus
1966–1973	Studium in Mainz und München
1974	Approbation
1974–1991	Medizinalassistent/Assistenzarzt/

Oberarzt an der Uni-Frauenklinik Mainz (Prof. Friedberg), DRK-Klinik Berlin (Dr. Rust), Urolog. Uni-Klinik Berlin (Prof. Nagel), UFK Homburg und München (Prof. Hepp)

1982	Facharztprüfung
1983	Habilitation für das Fach Frauenheilkunde (Homburg/Saar)
1987	Ernennung zum C2 Professor durch den Kultusminister des Landes Bayern
seit 1991	Chefarzt der Neuen Frauenklinik im Luzerner Kantonsspital, Luzern
seit 2004	Mitglied der Geschäftsleitung LUKS

Mitgliedschaften

Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, International Continence Society, International Urogynecological Association, American Urogyn. Society

Editorial Board

Am. Journal of Obstetric and Gynecology (bis 2008);
Neurourology and Urodynamics

Scientific Reviewer

Am. Journal of Obstetric and Gynecology, Brit. J. of Obstet. and Gynecol., J. of Neurourology and Urodynamics, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, International Urogynecology Journal

Bücher

Prostaglandine in Gynäkologie und Geburtshilfe,
H. Hepp, B. Schüssler Springer Verlag 1981

Gynäkologische Standardoperationen H. Hepp,
P. Scheidel, B. Schüssler Enke-Verlag 1991

Pelvic Floor Re-education: Principles and Practice,
B. Schüssler, J. Laycock, P. Norton and S. Stanton (Eds)
Springer-Verlag 1994

Second Edition: 2008

Section Editor: Textbook of female Urology and
Urogynecology: Cardozo, Staskin

Award Lectures

All India Obstetrics and Gynecology Congress:
Silver Jubilee Oration 1986; University of Texas,
Temple/USA: Wayne Baden Lecturer 1996; Marion Sims
Lecture: American Urogynecology Society 1998

Fragebogen**1. Wo möchten Sie leben?**

*Im Jetzt und im Hier, am Fusse des Berges, am Ufer
des Sees mit schneller Fluchtmöglichkeit in den Rest
der Welt.*

2. Welche Fehler entschuldigen Sie am ehesten?

*Tragfähige Fehlerkultur scheint mir sinnvoller als
eine Wertkategorisierung von Fehlern.*

**3. Welche Eigenschaften schätzen Sie an einem Mann
am meisten?**

Authentizität und Personality.

**4. Welche Eigenschaften schätzen Sie bei einer Frau
am meisten?**

Charme und Authentizität.

5. Ihre Lieblingstugend?

Begeisterungsfähigkeit.

6. Ihre Lieblingsbeschäftigung?

Zur Zeit den Fragebogen ausfüllen.

7. Wer oder was hätten Sie sein mögen?

*Bin im Moment mit meiner persönlichen Historie
versöhnt.*

8. Ihr Hauptcharakterzug?

*Gelassenheit und Ruhe, wenn's ernst wird (sagt
meine Sekretärin).*

9. Was schätzen Sie an Freunden am meisten?

*Die Bereitschaft, auch Sorgen zu teilen (und umge-
kehrt).*

10. Wer war Ihr wichtigster Lehrer?

*Rupert Lay: Für meine Persönlichkeitsentwicklung
Hermann Hepp, weil er Vertrauen und Verantwor-
tung gegeben hat.*

**11. Welcher Teil der Arbeit bringt Ihnen die meiste
Freude?**

Das Lösen komplexer Probleme.

12. Ihr grösster Fehler?

Die Summierung vieler kleiner Fehler.

13. Was verabscheuen Sie am meisten?

Mediokres Essen und Trinken.

**14. Was halten Sie für den grössten Fortschritt in der
Frauenheilkunde?**

Nobelpreis gewürdigte HPV-Forschung.

-
15. Welches Ereignis hat Ihre Arbeit am meisten beeinflusst?
Die Geburt von „Frauenheilkunde aktuell“ und ergo ein über 20-jähriger intensiver „Trialog“ der Herausgeber.
16. Was halten Sie für den grössten Irrweg in unserem Fachgebiet?
Das dogmatische Festhalten an der Einheit des Faches (eher DE spezifisch).
17. Welches Problem in der Frauenheilkunde halten Sie für besonders lösungsbedürftig?
Für einmal sollte die dritte Welt erste Priorität haben: HPV und Zervixkarzinom, geburtshilfliche Fisteln, HIV und wahrscheinlich Vieles mehr.
18. Welches Medizinische Fachbuch halten Sie für besonders lesenswert?
Aller guten Dinge sind drei:
 1. Ernst Wertheim's „Die erweiterte abdominale Operation (1911)“, weil es zeigt, dass chirurgischer Fortschritt nicht zwingend an randomisiert kontrollierte Studien gebunden ist.
 2. Ober-Meinrenkens „Operationslehre“: Messerscharfe Analyse als Grundlage überlegener operativer Technik (1964).
 3. Halban-Tandler: „Anatomie und Ätiologie der Genitalprolapse“ (1907): Wegen seiner wunderbaren Illustrationen.
19. Welches aktuelle Forschungsprojekt würden Sie unterstützen?
Weniger gern Projekte als Persönlichkeiten mit überzeugenden Konzepten.
20. Gibt es eine wesentliche Entscheidung in Ihrem medizinischen Leben, die Sie heute anders treffen würden?
Nein (s. Frage 7).
21. Welches ist Ihr bisher nicht verwirklichtes Ziel/Ambition?
Weisshornüberschreitung von der Tracuithütte aus (leider bereits aufs nächste Leben vertagt).
22. Welchen Rat würden Sie einem jungen Kollegen geben?
Auf keinen Fall einen ungefragten.
23. Welche natürliche Gabe möchten Sie besitzen?
Ein mathematisch-physikalisches Verständnis für die Welt der Teilchen und das Ende des Weltalls.
24. Wen oder was bewundern Sie am meisten?
Vieles, z.B. Schriftsteller, die Weltliteratur in einer andern Sprache verfassen, als in der, in welcher sie aufgewachsen sind (z.B. Nabokov, Josef Conrad).
25. Ihre gegenwärtige Geistesverfassung?
Neugierig auf das, was kommt.
26. Ihr Motto?
Nur wenn das, was ist, änderbar ist, war das, was ist, nicht alles (Theodor W. Adorno).

Die neue Generation des Gonal-f® Pens ist da

Rekombinantes humanes FSH – noch einfacher in der Anwendung

Seit Juni 2011 ist in der Schweiz Gonal-f®, das rekombinate humane FSH von Merck Serono, in einem neuen Pen erhältlich.^{1,2}

Der neue Gonal-f® Pen wird gebrauchsfertig geliefert und kann sofort angewendet werden. Kein mühsames Einsetzen einer Kartusche ist erforderlich. Während der Behandlungsdauer kann der Pen bei Raumtemperatur gelagert werden.²

Den neuen Gonal-f® Pen gibt es in den Dosierungen 300 IE, 450 IE und 900 IE.²

Neu können alle drei Dosierungen in Dosisschritten von 12.5 IE eingestellt werden.³ Das ermöglicht eine präzise und auf die Patientin individuell angepasste Therapie. Davon profitieren insbesondere Patientinnen, die monofollikulär stimuliert werden.

Um Anwendungsfehler zu minimieren, hat der Gonal-f® Pen eine Verabreichungs-Kontrollanzeige. Dadurch kann die Patientin nach jeder Injektion überprüfen, ob sie die vollständige Dosis appliziert hat. Sollte die Dosis nicht vollständig verabreicht worden sein, ist klar erkennbar, wieviel noch injiziert werden muss.^{2,3}

Neu ist auch eine sichtbare Skala auf dem Ampullengehäuse, welche die noch verfügbare Restmenge anzeigt.³

Eine Studie belegt, dass Patientinnen und Krankenschwestern, welche die Patientinnen instruieren, die einfache Handhabung des neuen Gonal-f® Pens sehr schätzen.⁴

Nachdem früher nur urinäres humanes FSH zur Behandlung der Infertilität eingesetzt werden konnte, gelang Merck Serono die Herstellung von rekombinatem humanem FSH. Bereits 1998 wurde Gonal-f® in der Schweiz eingeführt.¹ Durch das biotechnologische Herstellungsverfahren konnten zwei grosse Nachteile der Aufreinigung von FSH aus menopausalem Urin beseitigt werden: Die unvollständige Nachvollziehbarkeit der Spenderquellen und der hohe Anteil von Verunreinigungen in urinären Produkten. In massenspektroskopischen Untersuchungen der beiden Produktgruppen konnten keine Fremdproteine in rekombinanten Produkten nachgewiesen werden, während bis zu 34 verschiedene Verunreinigungen u.a. Prionen-Proteine in urinären Produkten festgestellt wurden.⁵

Gonal-f® ist zudem das einzige FSH in der Schweiz, welches nach Masse eingewogen wird.²

Gonal-f® „filled-by-mass“ bedeutet, dass für die Abfüllung nicht erst die Aktivität in Raten getestet werden muss, sondern die Wirkstoffmenge nach Masse eingewogen wird. Dies bietet den Vorteil, dass Dank der hohen Konsistenz des biotechnologischen Prozesses die Variabilität in der Aktivität der unterschiedlichen Chargen viel geringer ist als bei anderen Gonadotropinen.⁶ Dadurch sind Dosisanpassungen wegen Schwankungen des Wirkstoffgehalts nicht mehr nötig.⁷

Referenzen

1. Spezialitätenliste des BAG 2012.
2. Arzneimittelkompendium 2012.
3. Christen M et al. The redesigned follitropin a pen injector for infertility treatment. Expert Opin. Drug deliv.2011; 8(6):833–839.
4. Schertz JC et al. The redesigned follitropin alfa pen injector: results of the patient and nurse human factors usability testing. Expert Opin. Drug deliv.2011; 8(9):1111–1120.
5. Van Dorsselaer A et al. Detection of prion protein in urine-derived injectable fertility products by targeted proteomic approach. PloS ONE 2001; 6(3); e17815.
6. Drieberger R, Baer G. Quantification of follicle stimulating hormone (follitropin alfa): is in vivo bioassay still relevant in the recombinant age? Curr Med Res Opin 2003; 19:41–46.
7. Bassett R, Drieberger R. Continued improvements in the quality and consistency of follitropin alfa, recombinant FSH. Reprod Biomed Online 2005; 10(2):169–177.

Gonal-f® PEN (300 IE / 450 IE / 900 IE Follitropin alfa (r-FSH)). **Gonal-f®** Injektionslösung (75 IE / 450 IE / 1050 IE Follitropin alfa (r-FSH)).
I: Frauen: Ovarielle Stimulation. Männer: Stimulation der Spermatogenese. **D:** Frauen: Individuell, subkutan. Männer: 150 IE 3 mal pro Woche subkutan zusammen mit hCG während mind. 4 Monaten. **KI:** Überempfindlichkeit auf einen Inhaltsstoff, Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse. Frauen: Schwangerschaft, Stillzeit, Ovarvergrösserungen, Zysten, gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache, Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom, unbehandelte Endokrinopathie der Schilddrüse oder Nebenniere, primäre Ovarialinsuffizienz, Missbildungen der Geschlechtsorgane oder Uterusmyome, die eine Schwangerschaft unmöglich machen. Männer: Primäre testikuläre Insuffizienz. **V:** Frauen: Überwachung der Ovarialantwort, engmaschige Überwachung bei Vorliegen einer Porphyrurie oder Porphyrurie in der Familienanamnese, Auftreten eines OHSS, erhöhtes Thromboembolierisiko. Männer: Spermauntersuchung 4–6 Monate nach Behandlungsbeginn. **IA:** Bisher keine. Häufigste **UAW:** leichte bis schwere Reaktionen an der Injektionsstelle. Frauen: Kopfschmerzen, Gastrointestinale Symptome, Ovarialzysten, leichtes bis mässiges OHSS. Männer: Akne, Gynäkomastie, Varikozelen, Gewichtszunahme. **P:** Gonal-f® PEN 300 IE, 450 IE, 900 IE je 1. Injektionslösung 75 IE: Durchstechflaschen mit Pulver und Fertigspritzen mit 1 ml Lösungsmittel je 1 oder 10. Injektionslösung 450 IE, resp. 1050 IE: Je 1 Durchstechflasche mit Pulver und Fertigspritze mit 1 ml resp. 2 ml Lösungsmittel sowie Einwegspritzen zur Injektion. [A]. Für detaillierte Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. NOV11 Merck (Schweiz) AG, Merck Serono, Chamerstrasse 174, 6300 Zug, www.merckserono.ch