

In dieser Ausgabe:

Thema

Epitheliale Ovarialkarzinome:
Wo haben sie ihren Ursprung
und was ist der erste Schritt in
der Tumorigenese?

Fachliteratur

Tumorheterogenität bei der
In-vitro-Chemoresistenz des
Ovarialkarzinoms

Isolierung von Methicillin-re-
sistenten *Staphylococcus au-
reus* aus Vulvaabszessen

Behandlungsmanagement
von *Trichomonas vaginalis* bei
Patientinnen mit Verdacht auf
Metronidazol-Allergie

Einfluss des väterlichen Alters
auf das Geburtsergebnis

Botulinumtoxin A bei idiopa-
thisch hyperaktivem Blasen-
detrusor



auch im Internet: www.topgyn.info

Anzeige



Hildegard von Bingen (1098-1179) wurde in Bermersheim v.d.H., Rheinland-Pfalz, als zehntes und letztes Kind eines Grafen geboren. Sie zählt zu den herausragenden Frauen des Mittelalters und gilt als erste Naturforscherin, erste Ärztin. Sie war

Dichterin, Komponistin und eine der größten Mystikerinnen. Die Äbtissin des Benediktinerinnenklosters auf dem Rupertsberg bei Bingen schuf ein natur- und heilkundliches Werk, das heute zu den bedeutendsten Zeugnissen der so genannten Klostermedizin zählt.

Das natur- und heilkundliche Werk Hildegards (zwischen 1150–1160 verfasst) trägt den Titel „Liber subtilitatum diversarum naturarum creaturarum“ (Das Buch von den Geheimnissen der verschiedenen Naturen der Geschöpfe) und wurde in die „Physica“ (Naturkunde) und in die „Causae et curae“ (Heilkunde) aufgeteilt. In diesen Schriften versuchte sie neben der christlichen Krankheitsvorstellung auch naturalistische Ideen einzubringen.

Als Grundlage dienten volkskundliche Erfahrungen, antike Überlieferungen, benediktinische Tradition, Begegnungen mit anderen Menschen sowie auch ihre eigene Erfahrung: Hildegard litt zeitlebens unter starker Migräne.

Obwohl Hildegard von Bingen glaubte, dass allein Gott heilt, empfahl sie zur Stärkung des Leibs im Krankheitsfalle doch die Einnahme von Heilmitteln.

Sie beschreibt neben heilsam wirkenden Medikamenten aus Mineralien und Tier-substanzen auch etwa 300 Arten pflanzlicher Mitteln. Die Anwendung der Heilmittel war für Hildegard von Bingen jedoch nicht entscheidend für die Gesundheit eines Menschen. Die Wiederherstellung verlangte vielmehr die Mitwirkung der ganzen Person. Sie selbst praktizierte auch die verschiedenen Methoden der religiösen und magischen Heilkunde wie Handauflegen und Beten, Übersendung heilkräftiger Gegenstände und Teufelsaustreibung.

1970 wurden Hildegards medizinische Lehren von dem Arzt Gottfried Hertzka wieder entdeckt und unter dem Begriff „Hildegard-Medizin“ verbreitet. Heutzutage erfreuen sich die Rezepturen der heiligen Hildegard bei naturheilkundlich interessierten Ärzten einer großen Beliebtheit.

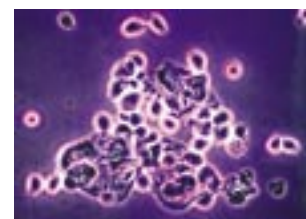
nk ◀

Thema: Gynäkologische Onkologie

- 108_Epitheliale Ovarialkarzinome:
Wo haben sie ihren Ursprung
und was ist der erste Schritt
in der Tumorigenese?

Fachliteratur

- 114_Tumorheterogenität bei der In-vitro-Chemoresistenz des Ovarialkarzinoms
- 116_Behandlungsmanagement von *Trichomonas vaginalis* bei Patientinnen mit Verdacht auf Metronidazol-Allergie
- 116_Außerhalb des Krankenhauses erworbene MRSA-Infektion bei Patientinnen mit puerperaler Mastitis
- 117_Isolierung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* aus Vulvaabszessen
- 118_Einfluss des väterlichen Alters auf das Geburtsergebnis
- 120_Botulinumtoxin A bei idiopathisch hyperaktivem Blasendetrusor



Pharmaforum

- 121_Möglichkeit der antiemetischen Prophylaxe
- 122_Dranginkontinenz: Inwieweit spielen frauenspezifische Aspekte eine Rolle?
- 124_Optimale Prävention in der Mutterschaftsvorsorge mit Metafolin und DHA
- 125_OAB: Das Blasenproblem behandeln, ohne die Hirnleistung zu mindern
- 126_Prävention durch Ernährung und Hormone



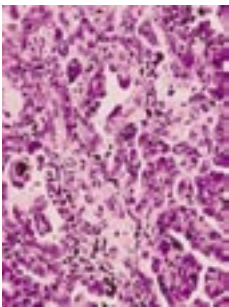
Meldungen

- 127_Auszeichnung für Gardasil mit dem Prix Galien International

Impressum

Epitheliale Ovarialkarzinome

Wo haben sie ihren Ursprung und was ist der erste Schritt in der Tumorigenese?



Ovarialkrebs ist eine sehr heterogene Krankheit. In der Mehrzahl der Fälle lassen sich frühe Stadien, die Aussicht auf Heilung hätten, nicht entdecken. Unter den epithelialen Tumoren sind insbesondere die histologisch ungünstigen serösen Ovarialkarzinome, die sich bei ihrer Entdeckung ausnahmslos bereits über benachbarte peritoneale Oberflächen ausgebreitet haben, mit einer sehr hohen Letalität behaftet. Demzufolge finden sich seröse Karzinome im Becken in unterschiedlicher Lokalisation – der ovariellen Oberfläche (einschließlich „Müller“-Inklusionszysten), dem distalen Tubenepithel und der peritonealen Auskleidung. Von solchen pelvinen serösen Karzinomen wird heute vielfach angenommen, dass sie Varianten ein und desselben malignen Tumors sein könnten. Ihre Entwicklungsbiologie ist aktuell Gegenstand intensiver Forschungstätigkeit. So wurde in den letzten Jahren insbesondere gezeigt, dass die Ovarien vielfach nicht der Entstehungsort seröser Ovarialkarzinome sind, und der Begriff Ovarialkrebs vielfach auf ovarielle Metastasen eines anderen im Becken lokalisierten primären serösen Karzinoms angewandt wird. Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen aus molekularbiologischen Studien und klinischen wie auch histopathologischen Befunden haben dazu geführt, dass ein neues Modell der Pathogenese von Ovarialkrebs mit zwei unterschiedlichen Entwicklungsgängen entwickelt wurde.

Nach dem neuen Modell der ovariellen Karzinogenese lassen sich nach Kurman et al. (2008) alle epithelialen Tumoren der ovariellen Oberfläche nach histologischen Gesichtspunkten in zwei Gruppen mit deutlich unterschiedlicher Aggressivität einteilen [1, 2]:

Typ I umfasst endometroide, muzinöse, Klarzell- und gut differenzierte mikropapilläre, seröse Karzinome, die vorwiegend in der ovariellen Rindenzone entdeckt werden, häufig auf eine oder zwei Zysten beschränkt sind, und deren Entwicklung oft „gemächlich“ stufenweise aus gut charakterisierten Vorstufen von benignen zu malignen voranschreitet. Diese Tumoren zeichnen sich durch relative genetische Stabilität aus. Definier-

te Mutationen treten in bestimmten Onkogenen und Tumorsuppressorgenen auf.

Zu Typ II zählen mäßig und schlecht differenzierte seröse Karzinome, von denen die meisten auf der ovariellen Oberfläche entdeckt werden, und bei denen häufig die Tuben, die Mesenterien und das Omentum involviert sind. Ferner gehören auch maligne gemischte mesodermale Tumoren und undifferenzierte Karzinome in die Gruppe der Typ-II-Tumoren. Kennzeichnend für diese Tumoren sind Auftauchen „wie aus dem Nichts“, rasantes Wachstum, p53-Mutationen und genetische Instabilität.

Die Propagierung eines zweistufigen Systems für Ovarialkarzinome, das nur noch zwischen gut und

schlecht differenzierten Tumoren unterscheidet – wie es bereits Malpica et al. (2004) anhand der Bewertung

Das Zweistufen-System für epitheliale Ovarialkarzinome unterscheidet zwischen endometroiden, muzinösen, Klarzell- sowie gut differenzierten serösen Tumoren einerseits und den schlecht differenzierten serösen Tumoren andererseits.

zytologischer Atypien für ausschließlich seröse Ovarialkarzinome ange-

regt hatten [3] – wird auch durch Untersuchungen von Vang et al. (2008) unterstützt. Deren Ergebnisse legen nahe, dass die traditionelle Untergruppierung in mäßig (G2) und schlecht differenzierte (G3) Tumoren biologisch nicht valide ist. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Häufigkeit von Mutationen im Tumorsuppressor-Gen p53 und extremer Chemoresistenz (extreme drug resistance = EDR) feststellen [4]. Im Gegensatz dazu haben gut differenzierte mikropapilläre seröse Karzinome unterschiedliche molekulargenetische und klinische Merkmale sowie differente EDR-Profile, was die Einstufung als eigenständige Tumorentitäten rechtfertigt [5].

Molekulare Signaturen bei epithelialer Karzinogenese lassen zwei unterschiedliche Entwicklungsgänge erkennen

Auch mithilfe von Expressionsprofilen des gesamten Genoms konnte für Ovarialkarzinome eine solide molekulare Basis geschaffen werden, in der sich die Unterschiede in der Histologie und im Tumorgang widerspiegeln. In einem ausführlichen Review geben Farley et al. (2008) Einblicke in moderne molekulargenetische Arbeitsmethoden und referieren Arbeiten, in denen gezeigt wird, dass Gene, die eine Rolle bei Zellproliferation, Invasion, Motilität, chromosomaler Instabilität und Stummschalten von Genen spielen, in serösen Karzinomen niederen und hohen Grades differenziell exprimiert werden. Das sind starke Indizien dafür, dass sich niedriggradige und hochgradige Ovarialtumoren auf unterschiedlichen „Schienen“ entwickeln [6].

Verschiedene genetische Faktoren der endometroiden, Klarzell- und mukösen Tumoren sind in **Tabelle 1** aufgeführt [7]. Vielfach kommt Mikrosatelliteninstabilität hinzu. Allerdings nehmen die unter Typ I aufgeführten relativ seltenen Klarzellkarzinome eine Sonderstellung ein. Sie stehen zwar häufig im Zusammenhang mit Vorläufer-Läsionen wie Endometriose und

Tabelle 1: Zusammenfassung verschiedener Parameter, die bei der pelvinen epithelialen Tumorigenese eine Rolle spielen

Tumor	Ort	Ursprung	Ziel-Zelle	Genetik	Benigner Vorläufer	Typische Verteilung und Verhalten
Muzinös (I)	Ovar	MIC	Müller*	HOXA11 K-ras BRAF C-Myc	Zystadenom Adenofibrom	Unilateral, intrazystisch, lokalisiert
Muzinös (M)	Ovar	Endometriose MIC	Memoid	Unklar	Endometriom Borderline	Uni- oder bilateral intrazystisch, lokal begrenzt
Endometroid	Ovar	Endometriose MIC	Memoid	HOXA10 PTEN BRAF β-Catenin C-Myc	Endometriom Adenofibrom	Uni- oder bilateral intrazystisch, lokal begrenzt, Fernausbreitung
Klarzell	Ovar	Endometriose MIC	Memoid	Diverse C-Myc	Endometriom Adenofibrom	Uni- oder bilateral Fernausbreitung
GD serös	Ovar	MIC	Müller*	K-ras	Zystadenom Adenofibrom	Bilateral, intrazystisch od. Oberfläche, peritoneale Ausbreitung
SD serös	Fimbrien	Endosalpinx	Sekretorische Zelle	p53	p53-Signatur	Unilateral, intraepithelial, minimale Invasion, Serosabefall
SD serös	Ovar	MIC Endometriose	Sekretorische Müller Zelle	p53 C-Myc	Endometriom Zystadenom	Dominante Masse, bilateral, Oberfläche, peritoneale Ausbreitung
SD serös	Ovar	OOE	OOE od. Müller*	p53	? p53-Signatur	Bilat. Beteiligung der Oberfläche, peritoneale Ausbreitung

MIC = Müller-Inklusionszyste; Memoid = Müller-Epithel mit endometroider Differenzierung; Muzinös (M) = Müller muzinöse Tumoren; Muzinös (I) = muzinöse Tumore vom intestinalen Typ; GD = gut differenziert; SD = schlecht differenziert; OOE = ovariell Oberflächene epithel; * Generisches Müller-Epithel (Zilien- und sekretorische Zellen)

Nach Jarboe EA, et al. 2008. Histopathology 53:127-138.

Klarzell-Borderlinetumoren und weisen auch keinen hohen Grad an genetischer Instabilität auf, doch sie sind fast immer schlecht differenziert, so dass sie eigentlich weder richtig zu Typ I noch zu Typ II gehören.

Genexpressionsprofile liefern starke Indizien für differenzielle Karzinogenese-Sequenzen von gut und schlecht differenzierten Ovarialtumoren.

Seröse Karzinome vom Typ I entstehen im Ovar. Es finden sich zumeist K-ras- und andere Mutationen, nicht aber Mutationen im Tumorsuppressor-Gen p53. Der Tumor besteht aus einer Mischung von Zellen mit sekretorischen und ziliären Differenzierungsmerkmalen. Im Gegensatz dazu sind

in serösen Karzinomen vom Typ-II p53-Mutationen regelmäßig nachgewiesen worden. Die Angaben hierzu schwanken zwischen 50 % und 80 %. Den höchsten Anteil an p53-Mutationen identifizierten jüngst Salani et al. (2008) mit 80,3 % in DNA-Proben aus affinitätsgereinigten Zellen von 71 hochgradigen serösen Ovarialkarzinomen [8]. Sie fanden darüber hinaus, dass p53 nicht direkt in die Entwicklung von Chemoresistenz involviert ist.

Bei der Suche nach initialen Ereignissen in der Karzinogenese von schlecht differenzierten serösen Tumoren ist man auf einen Prozess gestoßen, der als p53-Signatur bezeichnet wird. Dessen Merkmale sind [7]:

- Lokalisation in Fimbrien >80 %
- Intensive Immunoreaktivität
- Sekretorische Zellen betroffen
- Nachweis von Doppelstrangbrüchen über γ-H2AX

Tabelle 2: Definition pelviner seröser Karzinome nach FIGO- und WHO-Klassifikationen**Tuba uterina**

- Übergang von normal in intraepitheliales Tubenkarzinom
- Größte Tumormasse im Tubenlumen oder Fimbrien
- Fehlen eines primär endometrialen Kandidaten
- Kein oder minimaler Tumor auf der Ovaroberfläche

Ovar

- Größte Tumormasse betrifft Ovar
- Involvierung des Ovarparenchyms

Peritoneum

- Größte Tumormasse betrifft peritoneale Oberfläche
- Keine oder minimale Involvierung von Tube und Ovar
- Beteiligung des Ovars ist oberflächlich

Nach Kindelberger DW, et al. 2007.

- Hoher Anteil an p53-Mutationen
- Gelegentlich Verbindung mit malignem Epithel.

Dieses frühe genetische Merkmal, von dem angenommen wird, dass mit ihm die seröse Karzinogenese schlecht differenzierter Tumoren in Gang kommt, steht offenbar nicht mit den Ovarien im Zusammenhang. Folkins et al. (2008) fanden keine p53-Signaturen in „Müller“-Inklusionszysten. Hingegen waren sie bei Breast Cancer (BRCA)-Mutation-positiven Frauen häufig in der Tube nachzuweisen [9].

Die frühesten erkennbaren neoplastischen Veränderungen wurden auch in intraepithelialen Tubenkarzinomen beschrieben. Sie zeigen sekretorische oder undifferenzierte Zellen ohne Zilien, d.h. im Gegensatz zu gut differenzierten serösen Tumoren sind die schlecht differenzierten Tumoren dadurch gekennzeichnet, dass ihnen die Fähigkeit zur Ausdifferenzierung in Zilien-tragende Zellen verloren gegangen ist.

Wo sind pelvine seröse Karzinome primär lokalisiert?

Schlecht differenzierte seröse Ovarialkarzinome sind mit einer sehr hohen Letalität behaftet. Das ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass sie sich bei ihrer Entdeckung praktisch ausnahmslos bereits über benachbar-

te peritoneale Oberflächen ausgebreitet haben. Wird der Tumor entdeckt, lässt sich die primäre Lokalisation oft nicht mehr feststellen. Daher richten sich Histopathologen bei der Klassifizierung von ovariellen, tubaren und primär peritonealen serösen Karzinomen gegenwärtig nach der Verteilung der Tumoren auf vorgenannte Strukturen und das Vorhandensein bzw. Fehlen von Vorläufer-Läsionen (**Tabelle 2**). Letzteres können intraepitheliale Karzinome oder prädisponierende Veränderungen wie endometroide Zysten, Zystadenome und Borderlinetumoren sein.

Intraepitheliale Karzinome bei serösen ovariellen und peritonealen Tumoren wurden selten identifiziert. Das ist zumindest ein indirektes Indiz dafür, dass Ovarialkarzinome ihren Ursprung gar nicht in den Ovarien haben, sondern sich unter Umständen primär in der distalen Tube entwickeln. Bestätigt sich das, sind unter Umständen dramatische Veränderungen in den wissenschaftlichen Fragestellungen sowie auch im klinischen Umgang mit dieser Krankheit zu erwarten.

In den letzten Jahren nahm die Forschungsaktivität auf dem Gebiet der serösen Karzinogenese wieder richtig Fahrt auf, wobei insbesondere Indizien für die Entstehung von Ovarialkrebs auch in der Tube angehäuft wurden (**Tabelle 3**) [10-15]. Ferner impliziert die Lokalisation schlecht

Neueren Befunden zufolge sind die distalen Eileiter Ursprungsort zahlreicher schlecht differenzierter seröser Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinome [10-15].

differenzierter seröser Karzinome in Ovar, Tube und Peritoneum mit zahlreichen auffälligen klinischen und molekulargenetischen Übereinstimmungen, dass es sich um Varianten derselben Tumorentität handeln könn-

te. Am wenigsten ist bislang die Einbeziehung der peritonealen Karzinome gesichert. Allerdings kommen „Müller“-Inklusionen in Form von Endosalpingiose und Endometriose auch im Peritoneum häufig vor.

Es gibt eine Reihe von Gründen, die es wichtig erscheinen lassen, Klarheit über die Ursprungsorte und den Entwicklungsgang pelviner seröser Karzinome zu schaffen [10]: (1) Ihre Aufklärung ist Voraussetzung für mögliche Strategien zur Prävention und frühen Entdeckung von Ovarialkrebs. (2) Prophylaktische operative Eingriffe bei Trägerinnen von Mutationen in Suszeptibilitätsgenen (*BRCA1*, *BRCA2*) sollten sich auf die Gewebe mit dem höchsten malignen Entartungsrisiko konzentrieren. (3) Eine gezielte Probenentnahme für histopathologische Untersuchungen erfordert die genaue Kenntnis der Risikogewebe. (4) Erst wenn das Gebiet mit dem höchsten Entartungsrisiko identifiziert ist, lassen sich für den Ursprungsort realistische Inzidenzraten ermitteln.

Kindelberger et al. (2007) analysierten die Beziehung zwischen intraepithelialen (nicht-invasiven) Tubenkarzinomen und pelvinen serösen Karzinomen. Sie untersuchten nach Salpingo-Oophorektomien die komplette Adnexe – insbesondere aber die Fimbrien – nach einem strengen Protokoll. In 41 Fällen, von denen fünf als Tuben-, sechs als peritoneale und 30 als Ovarialkarzinome klassifiziert wurden, ließen sich auch intraepitheliale Tubenkarzinome nachweisen. Fünf der intraepithelialen Tubenkarzinome und Ovarialkarzinome derselben Adnexe enthielten identische p53-Mutationen. Die Autoren folgern, dass intraepitheliale Neoplasien in der Tube ein plausibler Ursprung sowohl von von Tuben- peritonealen als auch Ovarialkarzinomen sind [13].

Salvador et al. (2008) wiesen chromosomale Instabilität in tubaren Vorläufer-Läsionen von serösen Karzinomen nach. Zudem berichteten sie, dass Karzinome der tubaren Mukosa und Ovarialtumoren in den meisten

Fällen ähnliche genetische Anomalien aufweisen. Das deutet auf einen monoklonalen Ursprung entweder in den Ovarien, dem Peritoneum oder den Tuben hin [16].

Sonderrolle primärer seröser peritonealer Karzinome?

Die Ansicht, schlecht differenzierte seröse Karzinome der Ovarien, der Tube und des Peritoneums seien Varianten des selben Malignoms (Krebsentität), sollte sich außer in der histopathologischen Ähnlichkeit auch klinisch in gemeinsamen Risikofaktoren widerspiegeln. Diesbezüglich hat die Australian Ovarian Cancer Study Group Risikofaktoren für Tuben- wie auch primäre Peritonealkarzinome untersucht, und diese mit denen für invasive seröse Ovarialkarzinome verglichen [17]. In dieser Fallkontrollstudie bestätigten sich die bekannten Zusammenhänge zwischen Parität, Anwendung von Kontrazeptiva, Stillperioden, Body Mass Index, Anwendung von Hormonersatztherapien, Tubensterilisation so-

Das ovarielle Oberflächenepithel und die Müller-Gänge haben im Zöломepithel einen gemeinsamen epithelialen Ursprung.

wie Talk-Exposition und dem Risiko für serösen Ovarialkrebs. Für Tubenkarzinome ergab sich ein auffallend ähnliches Risikoprofil wie für seröse Ovarialkarzinome. Im Gegensatz dazu stand primärer Peritonealkrebs nicht mit Stillen in Verbindung, und bei Frauen, die geboren hatten, und bei adipösen Frauen stieg das Risiko für Peritonealkrebs an (Odds Ratios: 1,8; 95 % CI = 0,8-3,9 bzw. 2,1; 95 % CI = 1,3-3,4). Bei Anwendung hormoneller Kontrazeptiva sank das Krebsrisiko für alle drei Lokalisationen. Die Sonderstellung für primäre Peritonealkarzinome kann auf eine

separaten Entwicklungsgang hinweisen. Hierfür sprechen auch die Ergebnisse einer aktuell erschienen Arbeit, die zeigen, dass eine ausgewählte Gruppe von kleinen, nicht-kodierenden RNA-Sequenzen mit einer Länge von ca. 22 Nukleotiden, so genannte MicroRNA (miRNA) in Tumoren herunterreguliert sind, die den Kriterien der Gynaecological Oncology Group für primäre peritoneale Karzinome entsprechen [18].

In welcher Zellpopulation findet seröse Karzinogenese statt?

Als mögliche Kandidaten für die seröse Karzinogenese im Becken kommen die Zellen des ovariellen Oberflächenepithels, der „Müller“-Inklusionszysten, von Endometrioseherden und des Tubenepithels in Frage.

Das ovarielle Oberflächenepithel auf den nicht ovulierenden Eierstöcken ist ein ortsgebundenes Mesothel, das sowohl epitheliale als auch mesenchymale Merkmale aufweist. Dementsprechend hat es die Fähigkeit beibehalten, sich in Richtung eines stromalen Phänotyps zu differenzieren. Das erfolgt als Reaktion auf Stimuli wie Ruptur (Ovulation) oder Explantation (Gewebekultur), die regenerative (Reparatur)-Prozesse auslösen. Andererseits ist das ovarielle Oberflächenepithel in der Lage, komplexe epitheliale Merkmale auszuformen, wie sie den sich von den Müller-Gängen ableitenden Epithelien (Eileiter, Endometrium, Zervix) eigen sind. Letzteres erfolgt bei metaplastischer Transformation, der Entwicklung zu benignen Tumoren und der neoplastischen Progression. Bei der ovariellen Karzinogenese entsteht nicht wie in den meisten anderen Organen im Verlauf der neoplastischen Progression ein weniger differenziertes Epithel, sondern das eher primitive ovarielle Oberflächenepithel verliert dabei seine stromalen Eigenschaften und nimmt Charakteristika der von den Müller-Gängen abgeleiteten Epithelien an. Überwiegend entstehen seröse, d.h. tubenartige Ovarialkarzinome [19].

Tabelle 3: Befunde, die den distalen Eileiter als Ursprungsort seröser Karzinome unterstützen

- Ähnlichkeit der Expressionsprofile zwischen serösen Ovarialkarzinomen und dem Epithel des Eileiters
- Existenz tubärer Karzinome in Tiermodellen, bei denen ein hohes Risiko für Ovarialkarzinome besteht
- Entdeckung früher Tubenkarzinome bei mehr als 70 % prophylaktischer Salpingo-Oophorektomien bei familiär belasteten Frauen (BRCA+)
- Entdeckung früher Tubenkarzinome in der Hälfte der Fälle von ovariellen und primär peritonealen serösen Karzinomen – ungeachtet familiärer Belastung
- Bestätigtes metastatisches Potenzial der nicht-invasiven Karzinome der distalen Eileiter
- Identische p53-Mutationen in Tumoren der distalen Tuben und entfernt lokalisierten serösen Karzinomen der Ovarien und des Peritoneums
- Putativer Verläufer (p53-Signatur) in der distalen Tube, der gemeinsame Merkmale mit Tubenkarzinomen einschließlich dem Nachweis von DNA-Schäden, von p53-Mutationen, der Beschränkung auf sekretorische Zellen und die Lokalisation auf Fimbrien aufweist
- Seltenheit der p53-Signatur in der normalen ovariellen Rinde bei BRCA-Mutation-positiven Frauen
- Kontinuität zwischen p53-Signatur und frühem Tubenkarzinom, wodurch der Übergang von einem zum anderen unterstützt wird.

Nach Jarboe EA, et al. 2008

Was spricht für einen Ursprung seröser Karzinome im ovariellen Oberflächenepithel?

Das ovarielle Oberflächenepithel – auch das in Inklusionszysten – galt lange Zeit als hauptsächliches, wenn nicht einziges Ursprungsgewebe von epithelialen Ovarialkarzinomen. Nach „Schulbuchweisheit“ nimmt die ovarielle Karzinogenese ihren Ursprung im ovariellen Oberflächenepithel bzw. in Inklusionszysten. Von da aus verbreitet sich der Tumor auf benachbarte Organe im Becken und der Bauchhöhle. Später siedeln sich auch Fernmetastasen ab. Argumente, die eine solche Ätiologie stützen, begründen sich im Wesentlichen auf histopathologische Indizien, entwicklungsbiologi-

sche Gesichtspunkte und Erkenntnisse an tierexperimentellen Modellen. Andererseits wurden Dysplasien und frühe Stadien hochgradiger seröser Karzinome in Verbindung mit dem ovariellen Ober ächenepithel allenfalls sporadisch beobachtet. Am häufigsten waren sie in epithelialen Einschlusszysten.

Tubare Metaplasien des ovariellen Ober ächenepithels lassen sich morphologisch anhand der hochzylindrischen Gestalt und Zilien als Ober ächendifferenzierung sowie histochemisch anhand der Expression von E-Cadherin, CA-125 und dem Ovidukt-spezifischen Glykoprotein (OVGP) nachweisen [20]. Dass hierbei die Fähigkeit des ovariellen Ober ächenepithels, sich tubar zu differenzieren, zum Ausdruck kommt, und es sich nicht um Ablagerungen von Eileiterepithel handelt, wird durch Übergänge von nicht-spezifischem zu metaplastischem ovariellen Oberflächenepithel deutlich. Außerdem kommen solche Metaplasien am häufigsten in Inklusionszysten vor.

Menschliches ovariell Ober ächenepithel bildet in vitro bei einer Behandlung mit karzinogenen Substanzen maligne, ovarielle Karzinome ähnelnde Tumoren [21]. Ob die neoplastische Transformation auch in vivo direkt aus ovariell Ober ächenepithel hervorgehen kann, ist letztlich nicht geklärt. Denn in vivo werden metaplastische Veränderungen des ovariellen Ober ächenepithels hauptsächlich in Inklusionszysten und in Invaginationen (Krypten) vorgefunden. Letztete können sich von der Ober äche abschnürende Zysten sein.

Welche Indizien stützen das Konzept der Entstehung seröser Karzinome im distalen Tubenepithel?

Indizien für eine Entstehung schlecht differenzierter seröser Karzinome im distalen Ovidukt lieferten erstmals Untersuchungen der resektierten Gewebe von prophylaktisch vorgenommenen Salpingo-Oophorektomien bei Frauen mit Breast Cancer (BRCA)-Mutationen.

Die Entdeckung von Dysplasien und Karzinoma in situ im Epithel der Fimbrien, nicht zugleich aber im ovariellen Ober ächenepithel führten zu dem Konzept, dass schlecht differenzierte seröse Karzinome im distalen Ovidukt entstehen können und dann ovarielle Metastasen absiedeln [13, 22].

Die Häufigkeit, mit der frühe Tubenkarzinome im Rahmen einer prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie vorgefunden wurden, variiert in verschiedenen Studien, in denen das Gewebematerial allerdings zum Teil auch unterschiedlich rigoros untersucht worden ist. Insgesamt wird der Tube bei BRCA-Mutation-positiven Frauen ein größeres Risiko für die Entwicklung von serösem Krebs zugeschrieben als den Ovarien:

Medeiros et al. (2006) identifizierten die Fimbrien als häufigsten Ort früher seröser Karzinome in einer kleinen Serie von Gewebeproben aus prophylaktischen Salpingo-Oophorektomien bei BRCA-Mutation-positiven Patientinnen. Von 13 operierten Frauen wiesen vier die Neoplasien im Epithel der Fimbrien und eine in dem der Ampulla auf. In keinem Fall waren die Ovarien betroffen [10].

Powell et al. (2005) fanden auf Serienschnitten von Ovarien und Tuben in sieben von 67 prophylaktischen Salpingo-Oophorektomien (10,4 %) okkulte Karzinome – vier in der Tube und drei im Ovar. In keinem Fall waren beide betroffen [23].

Im Gegensatz dazu fanden Finch et al. (2006a) bei 490 prophylaktischen Salpingo-Oophorektomien elf okkulte Fälle (2,2%) von Krebs, von denen sieben im Ovar lokalisiert waren [24].

Finch et al. (2006b) entdeckten bei der pathohistologischen Untersuchung der Adnexe nach 159 Salpingo-Oophorektomien bei BRCA1- und BRCA2-Mutation positiven Frauen sieben okkulte Karzinome (4,4 %). Drei davon betrafen die Tube und nicht die Ovarien [12].

Auch Callahan et al. (2007) halten die distale Tube für den hauptsächlichsten Entstehungsort schlecht

differenzierter seröser Tumoren. Sie entdeckten okkulte Neoplasien bei 5,7 % der Frauen (n=122), die sich einer Operation zur Risikoreduktion von Ovarialkrebs unterzogen hatten [25].

Aufgrund der identischen Histologie von peritonealen und hochgradigen serösen Ovarialkarzinomen ist vielfach eine Unterscheidung von Primärtumor und Metastase schwer zu treffen. In Fällen massiver Tumormast im Peritoneum, dem Omentum und den Mesenterien bei nur geringer Beteiligung der Ovarien liegt der Verdacht nahe, dass sich ein peritoneales Karzinom auf den Ovarien abgesiedelt hat. Nach den Ergebnissen einer prospektiven Studie von Finch et al. (2006) haben Frauen mit einer Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen, die sich prophylaktisch einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie unterziehen, ein kumulatives Risiko für ein primäres peritoneales Karzinom von 4,3 % [24]. Es wurden insgesamt sieben Fälle registriert, die im Mittel fünf Jahre nach der Salpingo-Oophorektomie auftraten. Allerdings wurden drei der peritonealen Karzinome bereits innerhalb von nur drei Jahren diagnostiziert, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich um Metastasen einer zum Zeitpunkt der Salpingo-Oophorektomie übersehenen subklinischen Krankheit handelte. Das hätte zur Folge, dass das Risiko für primäre peritoneale Karzinome unter Umständen doch geringer wäre.

Sind Theorien über ovarielle und tubare Karzinogenese von Ovarialkrebs nur unterschiedliche Sichtweisen desselben Phänomens?

Die ovarielle Tumorigenese betrachten Auersperg et al. (2008) aus entwicklungsbiologischer Sicht anhand des gemeinsamen Ursprungs von extraovariell Peritoneum, ovariell Ober ächenepithel und Epithel des Eileiters [26]. Denn alle drei Gewebe stammen vom mesodermalen Zölomepithel ab, das die primitive Leibeshöhle auskleidet noch bevor

sich die Ovarien entwickeln. Die aus dem Zölomepithel entstandenen Epithelien bleiben bei der erwachsenen Frau trotz unterschiedlicher Strukturen und Funktionen als kontinuierliche Auskleidung bestehen, wobei die Kontinuität zwischen ovariell dem Ober ächenepithel und der Tuba uterina auf ein schmales Epithelband beschränkt ist, das sich von den Fimbrien auf das Ovar erstreckt.

Im frühest erkennbaren Entwicklungsstadium (Primordium) bilden das ovarielle Ober ächenepithel und andere sich vom Zölomepithel (Müller-Epithel) ableitende Gewebe ein nicht determiniertes, multipotentes, embryonales Feld. Als Reaktion auf spezifische, induktive Signale erfolgt die

scharfe Grenzen verläuft. Übergänge bei der Expression von Markern wie Calretinin, einem Vitamin-D-abhängigen Kalzium-bindenden Protein, finden sich sowohl auf dem ovariellen Ober ächenepithel als auch auf den Fimbrien. Ähnliche Verschiebungen sind auch für E-Cadherin nachgewiesen.

Die Autoren verweisen darauf, dass Übergangsbereiche von einer Epithelart in eine andere – wie beispielsweise von Platten- in Säulenepithel in der zerviko-uterinen Region – verstärkt zu neoplastischer Transformation neigen.

jfs ◀

Literatur

- [1] Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, et al. 2008. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 198:351-356.
- [2] Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. 2007. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:3-9.
- [3] Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. 2004. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 28:496-504.
- [4] Vang R, Shih I-M, Salani R, et al. 2004. Subdividing ovarian and peritoneal serous carcinoma into moderately differentiated and poorly differentiated does not have biologic validity based on molecular genetic and in vitro drug resistance data. *Am J Surg Pathol* 32:1667-1674.
- [5] Santillan A, Kim YW, Zahurak ML, et al. 2007. Differences of chemoresistance assay between invasive micropapillary/low-grade serous ovarian carcinoma and high-grade serous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 17:601-606.
- [6] Farley J, Ozbun LL, Birrer MJ. 2008. Genomic analysis of epithelial ovarian cancer. *Cell Research* 18:538-548.
- [7] Jarboe EA, Folkins AK, Drapkin R, et al. 2008. Tubal and ovarian pathways to pelvic epithelial cancer: a pathological perspective. *Histopathology* 53:127-138.
- [8] Salani R, Kurman RJ, Giuntoli R, II, et al. 2008. Assessment of TP53 mutation using purified tissue samples of ovarian serous carcinomas reveals a higher mutation rate than previously reported and does not correlate with drug resistance. *Int J Gynecol Cancer* 18:487-491.
- [9] Folkins AK, Jarboe EA, Saleemuddin A, et al. 2008. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol* 109:168-173.
- [10] Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. 2006. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial

ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 30:230-236.

- [11] Piek JM, Kenemans P, Verheijen RH. 2004. Intraepithelial serous adenocarcinoma: a critical appraisal of three hypotheses on its cause. *Am J Obstet Gynecol* 191:718-732.
- [12] Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. 2006. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 100:58-64.
- [13] Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. 2007. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 31:161-169.
- [14] Cass I, Holschneider C, Datta N, et al. 2005. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol* 106:1327-1334.
- [15] Lee Y, Madeiros F, Kindelberger D, et al. 2006. Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma: applications to cancer screening and the pathogenesis of ovarian cancer. *Adv Anat Pathol* 13:1-7.
- [16] Salvador S, Rempel A, Soslow WA, et al. 2008. Chromosomal instability in fallopian tube precursor lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 110:408-417.
- [17] Jordan SJ, Green AC, Whitman DC, et al. and the Australian Ovarian Cancer Study Group. 2008. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer* 122:1598-1603.
- [18] Flavin RJ, Smyth PC, Laios A, et al. 2008. Potentially important microRNA cluster on chromosome 17p13.1 in primary peritoneal carcinoma. *Mod Pathol* doi:10.1038/modpathol.2008.135
- [19] Auersperg N, Wong AST, Choi K-C, et al. 2001. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev* 22:255-288.
- [20] Woo MM, Gilks CB, Verhage HG, et al. 2004. Oviductal glycoprotein, a new differentiation-based indicator present in early ovarian epithelial neoplasia and cortical inclusion cysts. *Gynecol Oncol* 93:315-319.
- [21] Liu J, Yang G, Thompson-Lanza JA, et al. 2004. A genetically defined model for human ovarian cancer. *Cancer Res* 64:1655-1663.
- [22] Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. 2001. Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 195:451-456.
- [23] Powell CB, Kenley E, Chen L-m, et al. 2005. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 23:127-132.
- [24] Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. for the Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. 2006. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 296:185-192.
- [25] Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. 2007. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 25:3985-3990.
- [26] Auersperg N, Woo MMM, Gilks CB. 2008. Letter to the Editor. The origin of ovarian carcinomas: A developmental view. *Gynecol Oncol* 110:452-454.

Aus entwicklungsbiologischer Sicht neigen die nicht voll determinierten Epithelien auf den Ovarien und den distalen Fimbrien verstärkt zu neoplastischer Transformation.

eindeutige Determinierung des Eileiterepithels, des Endometriums und des Zervikalepithels. Das ovarielle Ober ächenepithel verbleibt hingegen in einem primitiveren, multipotenten Zustand – vermutlich aufgrund fehlender Induktionssignale auf einer entscheidenden Stufe der Embryonalentwicklung. Während also das extraovarielle Peritoneum und das Epithel der Ampulla bei der erwachsenen Frau voll ausdifferenziert zu sein scheinen, verbleiben das ovarielle Ober ächenepithel und das mit ihm verbundene Epithel der distalen Fimbrien auf einer nicht voll determinierten Entwicklungsstufe.

Histochemische Vergleiche zwischen ovariell dem Ober ächenepithel, Fimbrien und Ampulla lassen einen klaren Übergang vom ovariellen Ober ächenepithel auf das Epithel der Fimbrien erkennen, das aber bezüglich der Differenzierung ohne

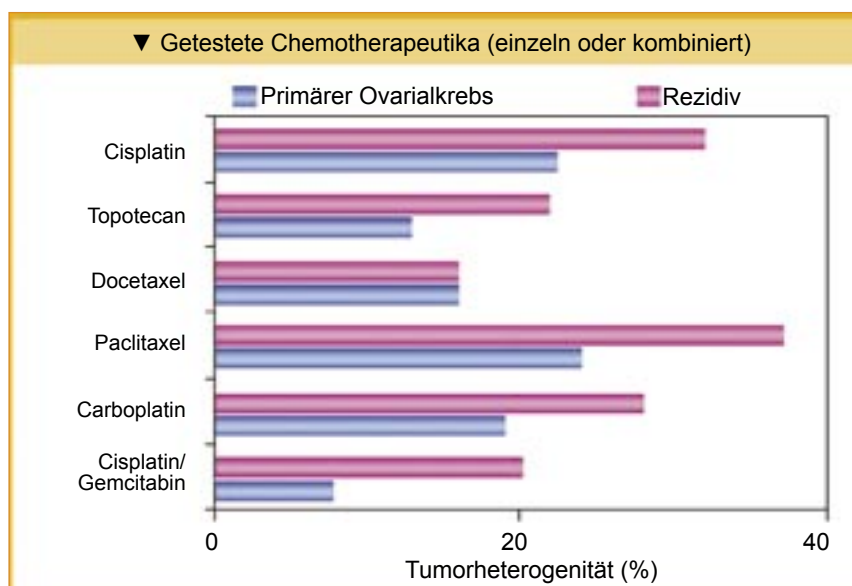
Tumorheterogenität bei der In-vitro-Chemoresistenz des Ovarialkarzinoms

Innerhalb solider Tumoren kann Heterogenität bezüglich Karyotypus/DNA-Gehalt (Ploidie), Antigenität/Immunogenität, Proliferationskinetik, Rezeptorstatus, Enzymmuster, metastatischem Potenzial, und dem Ansprechen auf Strahlen-/Chemotherapien auftreten. Heterogenität ist aber auch zwischen Primärtumoren und metastatischen Läsionen sowie zwischen metastatischen Läsionen in unterschiedlichen Lokalisationen bekannt. In einer aktuellen Untersuchung wurden mittels eines In-vitro-Assays an jeweils mehreren synchron entnommenen Tumorproben von Patientinnen mit einem primären oder rezidivierenden Ovarialkarzinom die Reaktionen auf eine Reihe zytostatischer Substanzen oder Kombinationen derselben parallel bestimmt (McAlpine JN, et al. 2008):

In-vitro-Assays wurden entwickelt, um das Ansprechen von Tumoren auf eine Therapie abschätzen zu können. Allerdings kam die technology assessment Working Group der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in einem umfassenden Review zu dem Ergebnis, dass bislang kein entsprechender Assay die Anforderungen erfüllt, um in der onkologischen Praxis außerhalb klinischer Prüfungen eingesetzt zu werden.

An der prospektiven Studie beteiligten sich 38 Patientinnen, die sich

einer Operation von primärem (18) oder rezidiviertem (20) Ovarialkrebs unterzogen. Pro Patientin wurden zwei (22) bis drei (16) Proben entnommen. In den synchronen Proben wurde der jeweilige Anteil extremer, intermediärer und geringer Chemoresistenz mittels des Extreme Drug Resistance (EDR) Assay (Oncotech) bestimmt. In ähnlicher Weise wie in dieser Studie wurde retrospektiv bei 13 % epithelialer Ovarialkarzinome in synchronen Läsionen Heterogenität gefunden (Tewari et al. 2005).



Prozentualer Anteil der Fälle von Tumorheterogenität gemäß ERD-Testung mit verschiedenen Chemotherapeutika (einzeln oder kombiniert) bei primärer oder rezidivierender Erkrankung. Heterogenität bezieht sich sowohl auf Unterschiede einer Kategorie (extreme versus intermediäre und intermediäre versus geringe Drugresistenz) als auch auf Unterschiede von zwei Kategorien (extreme versus geringe Drugresistenz) (nach McAlpine, et al. 2008).

Vermehrt Tumorheterogenität bei rezidivierendem Ovarialkrebs

Von primären Ovarialtumoren wurden 43 Proben (40 solide, 3 Aszites) und von Rezidiven 49 Proben (alle solid) erhalten. Solide Proben stammten von den Ovarien, dem Omentum, Lymphknoten, den Oberflächen von Dick- und Dünndarm sowie verschiedenen anderen Oberflächen in der Peritonealhöhle.

Mit den insgesamt 92 Proben wurden 787 EDR-Bestimmungen durchgeführt. Tumorheterogenität bezüglich der In-vitro-Chemoresistenz wurde bei 18,6 % der Primärtumoren und bei 26,1 % der Rezidive festgestellt. Die Heterogenität war bei den getesteten Chemotherapeutika unterschiedlich stark ausgeprägt (Abb.).

Deutlich unterschiedliche Heterogenität der Chemoresistenz wurde mit Paclitaxel im Vergleich zu Cisplatin/Gemcitabin, Docetaxel oder Topotecan registriert. Bei Rezidiven fand sich EDR gegenüber Paclitaxel oder Carboplatin in zumindest einer der synchronen Proben.

FAZIT: Neben der Entwicklung von Chemoresistenz ist auch Tumorheterogenität bei Ovarialkarzinomen eine mögliche Ursache für Therapieversagen.

□ Paclitaxel und Carboplatin gehören zu den am meisten eingesetzten Chemotherapeutika bei primären und rezidivierenden Ovarialkarzinomen. Bei einer signifikanten Anzahl der In-vitro-Testungen dieser Substanzen an synchron entnommenen Tumorproben war zumindest eine Probe gegenüber einer der beiden Substanzen resistent. Daher steht zu befürchten, dass in solchen Fällen nicht der gesamte Tumor mit einer standardmäßigen Behandlung bekämpft werden kann. rm ◀

McAlpine JN, Eisenkop SM, Spirtos NM, 2008. Tumor heterogeneity in ovarian cancer as demonstrated by in vitro chemoresistance assays. *Gynecol Oncol* 110:360-364.

Tewari KS, Mehta RS, Burger RA, et al. 2005. Conservation of in vitro drug resistance patterns in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 98:360-368.

ANZEIGE

Behandlungsmanagement von *Trichomonas vaginalis* bei Patientinnen mit Verdacht auf Metronidazol-Allergie

Trichomonas vaginalis ist mit Metronidazol oder Tinidazol gut behandelbar. Was aber tun, wenn Nitroimidazole nicht vertragen werden? Ein Monitoring der US-amerikanischen Seuchenbehörde versucht das Behandlungsmanagement bei Frauen mit Metronidazol-Allergie zu verbessern (Helms DJ, et al. 2008):

Neben den bekannten klinischen Symptomen kann *T. vaginalis* zu erhöhter Infizierbarkeit mit HIV und zu Schwangerschaftskomplikationen führen. In der Behandlung sind oral verabreichte Nitroimidazole – meist Metronidazol – Mittel der Wahl. Einzelne Patientinnen zeigen jedoch allergische Reaktionen: von Hitzewallungen über Urtikaria, Fieber, Angioödem bis hin zu anaphylaktischem Schock. Dabei besteht zwischen verschiedenen Nitroimidazolen Kreuzresistenz. Über Einzelfälle von Metronidazol-Hyposensibilisierung wurde berichtet, eine Erfolgsquote aber bislang nicht systematisch ermittelt.

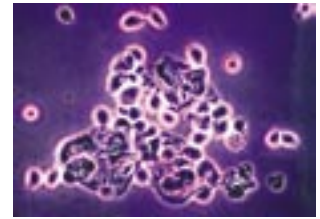
Wegen des Anstiegs von Anfragen betreffs Metronidazol-Allergien, richtete die US-amerikanische Seuchenschutzbehörde ein Monitoring ein: Kliniker, die sich seit September 2003 in Fällen von vermuteter oder bestätigter Metronidazol-Allergie an die Behörde wendeten, erhielten Behandlungsvorschläge und wurden gebeten, über die Ergebnisse zu

berichten. Bis September 2006 wurden insgesamt 59 Fälle dokumentiert, 28 davon umfassend.

Metronidazol-Hyposensibilisierung zu 100 % erfolgreich

Die häufigsten allergischen Reaktionen waren Urtikaria (47 %) und Fazialödeme (11 %). Fünfzehn Patientinnen wurden durch Metronidazol-Hyposensibilisierung behandelt und sämtlich geheilt. Es wurde nach zwei verschiedenen Hyposensibilisierungs-Protokollen vorgegangen: Acht Patientinnen bekamen orale Dosen verabreicht, sieben Patientinnen intravenöse. In beiden Gruppen gab es je einen Fall von geringfügiger allergischer Reaktion, der mit Steroiden bzw. einem Antihistaminikum leicht zu bewältigen war.

Für dreizehn mit alternativen intravaginalen Präparaten behandelten Frauen liegen Resultate vor. Nur etwa ein Drittel der Behandlungen war erfolgreich: Drei von vier Patientinnen



half eine Betadine Intimdusche, einer von dreien Clotrimazol. Durch Paromomycin wurde eine von vier Frauen zunächst symptomfrei, entwickelte dann aber eine Vagina Ulzeration. Furazolidon schließlich führte (anders als in einer vorhergehenden Studie) zweimalig zu keinem Behandlungserfolg. Da diese Alternativen ausschließlich vaginal einzusetzen sind, erreichen sie vermutlich nicht alle befallenen Stellen, wie die Glandulae vestibulares und die Paraurethraldrüse.

FAZIT: Durch Metronidazol-Hyposensibilisierung ließ sich eine Nitroimidazol-Allergie in der Behandlung von Frauen mit *Trichomonas-vaginalis*-Infektion gut beherrschen.

□ Soweit die schmale Datenbasis Schlüsse zulässt, ist bei der Behandlung von *T.-vaginalis*-Patientinnen mit Nitroimidazol-Allergie eine Metronidazol-Hyposensibilisierung der Behandlung mit Alternativpräparaten vorzuziehen. *el* ◀

Helms DJ, Mosure DJ, Secor WE, Workowski KA, 2008. Management of Trichomonas vaginalis in women with suspected metronidazole hypersensitivity. Am J Obstet Gynecol 198: 370.e1-370.e7.

Außerhalb des Krankenhauses erworbene MRSA-Infektion bei Patientinnen mit puerperaler Mastitis

Außerhalb des Krankenhauses erworbene Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) spielen zunehmend auch in der Gynäkologie eine Rolle. Aktuell wurde untersucht, inwieweit MRSA bei puerperaler Mastitis, die eine Hospitalisation erforderlich macht, vorkommen (Stafford I, et al. 2008):

Anhand der ICD-9 wurden Patientinnen identifiziert, die zwischen Januar 1997 und Dezember 2005

mit puerperaler Mastitis stationär aufgenommen worden waren. Kriterien hierfür waren über 38°C Fieber und

klinisch signifikante Mastitis oder ein Brustabszess.

MRSA am häufigsten in Verbindung mit Brustabszessen

Die 127 Patientinnen mit puerperaler Mastitis unterschieden sich bezüglich Rasse, Art der Geburt, intrapartaler Antibiotika-Exposition, Diabetes mellitus und Blutdruckanomalien nicht signifikant von den übrigen über 136 000 Frauen, die am selben Krankenhaus entbunden haben.

In 54 von 92 Fällen von Mastitis war eine Kultur vorgenommen worden. In dieser Gruppe waren MRSA mit 44 % der häufigste Organismus der aus Brustmilch isoliert wurde – gefolgt von *Staphylococcus epidermis* (35 %).

Bei 27 von 35 Patientinnen mit einer durch Brustabszesse komplizierten puerperalen Mastitis waren Kulturergebnisse verfügbar. In 18 Fällen (67 %) waren MRSA und in 19 % der Fälle Methicillin-sensitive *S. aureus*

nachgewiesen worden. Das Verhältnis zwischen beiden hatte sich während der gesamten Studienperiode nicht verschoben.

FAZIT: Außerhalb des Krankenhauses erworbene MRSA standen am häufigsten in Verbindung mit Brustabszessen.

Die wichtigste Behandlungsmaßnahme bestand in der Drainage der infizierten Brust. Auch wenn Antibiotika

empirisch angewandt worden waren, die sich nicht gemäß Testung speziell gegen die außerhalb des Krankenhauses erworbenen MRSA als wirksam erwiesen hatten, hatte das auf das Therapieergebnis insgesamt keinen negativen Einfluss.

jfs ◀

Stafford I, Hernandez J, Laibl V, et al. 2008. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients with puerperal mastitis requiring hospitalization. *Obstet Gynecol* 112:533-537.

Isolierung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* aus Vulvaabszessen

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) haben sich auch außerhalb von Krankenhäusern zu einer zunehmenden gesundheitlichen Bedrohung entwickelt. Diesbezüglich wurde untersucht, inwieweit MRSA auch in der Gynäkologie bei Vulvaabszessen eine Rolle spielen (Thurman AR, et al. 2008):

Mitte der 1990-er Jahre wurden erstmals MRSA-Isolate bei Patienten beschrieben, die keinen vorangegangenen Krankenhausaufenthalt und keine der klassischen Risikofaktoren für eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* aufwiesen. Die meist nur ambulant aufgetretenen MRSA-Infektionen werden international als community acquired MRSA bezeichnet. Die meisten community-acquired MRSA-Spezies haben ein Leukozyten zerstörendes Exotoxin, das Gewebnekrosen verursacht.

Die Vulva gilt aufgrund von Risikofaktoren wie Rasieren, Wachen und dem Teilen von Hygieneprodukten mit anderen Personen als anfällig für Infektionen mit MRSA.

Von insgesamt 162 Fällen, in denen sich Frauen von Oktober 2006 bis März 2008 einen Vulvaabszess aufschneiden und drainieren ließen, wurden die Kulturen aus der Abszessflüssigkeit überprüft.

MRSA-Isolate aus Vulvaabszessen am häufigsten

Keine der 162 Frauen mit Vulvaabszess war innerhalb eines 30-tägigen

Zeitraums vor der Behandlung hospitalisiert gewesen. In 133 Fällen wurden Kulturen der Abszessflüssigkeit erhalten, und in 85 dieser Kulturen wurden MRSA nachgewiesen. Aus den restlichen 48 Abszessen wurden Gruppe-B-Streptokokken, *Enterococcus Spp.*, *Proteus mirabilis* oder *Escherichia coli* isoliert, die alle der „herkömmlichen“ Genitalora zugerechnet werden. Die MRSA-Isolate waren zu 72 % gegenüber Clindamycin, zu 96 % gegenüber Trimethoprim-Sulfomethoxazol und zu 96 % gegenüber Doxzyklin sensitiv. Alle Stämme von *P. mirabilis* und *E. coli* sowie 90 % der Isolate von Gruppe-B-Streptokokken waren gegenüber Trimethoprim-Sulfomethoxazol sensitiv.

Die Frauen mit und ohne Nachweis von MRSA unterschieden sich nicht signifikant in ihren demographischen Merkmalen und ihrer körperlichen Verfassung. Auch Frauen, die sich die Schamhaare abrasiert hatten, waren anteilmäßig mit 7,1 % bzw. 6,3 % in etwa gleich verteilt. Andererseits waren unter den MRSA-Fällen deutlich mehr Raucherinnen und Frauen mit Bluthochdruck.



FAZIT: Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* waren die häufigsten Erreger, die sich aus Vulvaabszessen isolieren ließen.

Den außerhalb des Krankenhauses erworbenen MRSA-Infektionen der Haut und der Weichteile kommt immer größere Bedeutung zu. Unter anderem mehrten sich Berichte über die Kolonisation von Perineum, Rektum und des unteren Genitaltraktes durch MRSA. Die ermittelte Inzidenz von MRSA in Vulvaabszessen deckt sich mit der bei Haut- und Weichteilinfektionen. In solchen Studien waren je nach Geographie und Population ebenfalls in bis zu 74 % der Fälle MRSA nachgewiesen worden. Die Autoren weisen darauf hin, dass angesichts des vermehrten Auftretens von MRSA in Vulvaabszessen Beta-Laktam-Antibiotika bei Vulvainfektionen nicht länger indiziert sind. Stattdessen empfehlen sie den Einsatz von Trimethoprim-Sulfomethoxazol durch den fast alle Fälle von MRSA- und Nicht-MRSA-Infektionen abgedeckt sind.

jfs ◀

Thurman AR, Scatterfield TM, Soper DE, 2008. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a common cause of vulvar abscesses. *Obstet Gynecol* 112:538-544.

Einfluss des väterlichen Alters auf das Geburtsergebnis

Während Schwangerschafts- bzw. Geburtsrisiken bei hohem oder sehr jungem maternalen Alter gut dokumentiert sind, wurden mit dem paternalen Alter verbundene Risiken bislang kaum erforscht. Diesbezüglich wurde in einer großen retrospektiven Kohortenstudie untersucht, ob Vaterschaften von Teenagern oder Männern 40+ unabhängig von maternalen Störfaktoren ein erhöhtes Risiko ungünstiger Geburtsergebnisse wie Frühgeburt, geringes Geburtsgewicht, SGA (small for gestational age), ein 5-Minuten-Apgar-Wert <4 und neonatalen bzw. postneonatalen Tod bergen (Chen X-K, et al. 2008):



Untersuchungen über ältere Väter fokussierten meist auf den Zusammenhang zwischen paternalem Alter und kongenitalen Anomalien. In einigen Untersuchungen wurden bei fortgeschrittenem paternalem Alter vermehrt Frühgeburten registriert. Andere Untersucher kamen allerdings zum gegenteiligen Ergebnis. Die meisten früheren Studien sind aufgrund geringer Datenmengen nur begrenzt aussagekräftig. Vielfach wurden das mütterliche Alter und weitere Störfaktoren wie maternaler Nikotin- oder Alkoholkonsum oder der pränatale Versorgungsstatus nur ungenügend berücksichtigt. Die Auswirkungen jungen paternalen Alters sind noch wenig erforscht, es gibt aber Hinweise auf eine Häufung von Spina bifida, Meningocele, Mikrozephalus, Omphalocele und Gastroschisis.

In der retrospektiven Kohortenstudie wurden die Ergebnisse von 2 614 966 Einlings-Lebendgeburten ausgewertet. Alle Mütter waren verheiratete 20- bis 29-jährige Primiparae. Aus den zwischen 1995 und 2000 in den USA vom National Center for Health Statistics erhobenen Daten wurde mittels multipler logistischer Regression der von maternalen Risikofaktoren unabhängige Effekt des paternalen Alters auf ungünstige Geburtsergebnisse ermittelt.

Erhöhtes Risiko für ungünstiges Geburtsergebnis bei Teenager-Vätern

In Vaterschaften von Teenagern waren auch die Mütter jünger als in Vaterschaften

von 20 bis 29-jährigen Männern, hatten einen geringeren Bildungsgrad und rauchten in der Schwangerschaft mehr. Im Gegensatz dazu hatten Kinder von Vätern im fortgeschrittenen Alter auch Mütter ältere Mütter, deren Alkoholkonsum allerdings in der Studienpopulation überdurchschnittlich war.

Verglichen mit 20–29-jährigen Vätern hatten die Kinder von Teenager-Vätern ein erhöhtes Risiko für Frühgeburt (Odds Ratio [OR] 1,15; 95% CI 1,10–1,20), ein niedriges Geburtsgewicht (OR 1,13; 95% CI 1,08–1,19), SGA (OR 1,17; 95% CI 1,13–1,22), einen niedrigen Apgar-Wert (OR = 1,13; 95% CI: 1,01–1,27) sowie neonatale (OR 1,22; 95% CI 1,01–1,49) und postneonatale Mortalität (OR 1,41; 95% CI 1,09–1,82).

Bei Vätern 40+ bestand kein erhöhtes Risiko für ein ungünstiges Geburtsergebnis.

FAZIT: Vaterschaften von Teenagern nicht jedoch von Männern 40+ erwiesen sich als unabhängiger Risikofaktor für ein ungünstiges Geburtsergebnis.

Die Ursachen des erhöhten Risikos für ein ungünstiges Geburtsergebnis bei Teenager-Vätern bleiben unklar. Möglicherweise spielen hierfür sozio-ökonomische und psychosoziale Faktoren eine Rolle. Eventuell führt auch unreifes Sperma von Teenagern häufiger zu abnormer Plazentation. In dieser Hinsicht bieten die Ergebnisse der vorliegenden Studie allenfalls Ansätze zur Spekulation.

el ◀

Chen X-K, Wen S W, Krewski D, et al. 2008. Paternal age and adverse birth outcomes: teenager or 40+, who is at risk? Hum Reprod doi: 10.1093/humrep/dem403

Anzeige

Anzeige

Botulinumtoxin A bei idiopathisch hyperaktivem Blasendetrusor

Wie effektiv ist die intravesikale Injektion von Botulinumtoxin A bei überaktiver Blase bzw. Dranginkontinenz und wie lange hält die Wirkung an? (Kuschel S, et al. 2007):

Blasenhyperaktivität wird definiert als wiederholter plötzlicher Harndrang mit oder ohne Inkontinenz, meist einhergehend mit häufiger Frequenz und Nykturie. Die Ursachen können neurogen oder nicht-neurogen sein. Anticholinergika (Antimuskarinika) sind die gebräuchlichste nicht-invasive Behandlung für beide Formen. Sie inhibieren die Acetylcholin-abhängigen Blasenkontraktionen, wodurch sich die Blasenkapazität erhöht und imperativer Harndrang wie auch Episoden von Dranginkontinenz reduziert werden. Allerdings sind Anticholinergika nur begrenzt wirksam und zeigen etliche, oft schlecht tolerierte Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen, Magenbeschwerden, Verstopfung und Beeinträchtigung des Sehvermögens. Als alternative Behandlungsmethode wird seit einiger Zeit die zytoskopisch überwachte Injektionen von Botulinumtoxin A (BTXA) in den

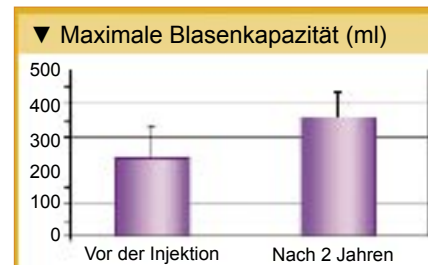
Detrusormuskel praktiziert. Sie ist sowohl bei neurogener als auch bei idiopathischer Detrusor-Hyperaktivität (NDH / IDH) wirksam.

An der prospektiven Beobachtungsstudie nahmen 26 Patientinnen (Alter 48–84 J., Durchschnitt 66 J.) mit urodynamisch nachgewiesener, nicht-neurogener Blasenhyperaktivität, bei denen antimuskarinische Behandlung erfolglos war, und die Restharmengen unter 100 ml lag, teil. Nach prophylaktischer intravenöser Antibiotikagabe erhielten die Patientinnen eine einmalige intravesikale Injektion von BTXA unter Spinalanästhesie oder Vollnarkose: Mit 30 ml 9%igem NaCl verdünntes BTXA wurde in 30 verschiedene Punkte am Blasendetrusor injiziert – unter Aussparung des Trigonums. Postoperativ wurden die Anticholinergika schrittweise reduziert und nach einer Woche ganz abgesetzt. Lag der Restharn wieder unter 100 ml, konnten die Patientinnen die Klinik verlassen. Nachuntersuchungen mit urodynamischen Messungen und der Bewertung der Lebensqualität mittels der deutschen Fassung des King's Health Questionnaire erfolgten vier und 36 Wochen sowie zwei Jahre nach der ersten Injektion.

BTXA-Injektion effektive Therapiealternative für NDH- und IDH-Patientinnen

Von den 26 Patientinnen bei Studienbeginn gingen drei verloren, und bei einer Teilnehmerin sprach die Therapie nicht an. Elf Frauen erhielten innerhalb der ersten zwei Jahre wegen neu auftretender Beschwerden eine weitere Injektionen und eine sogar die dritte Injektion.

Bei den verbleibenden elf Patientinnen mit nur einer Injektion war die maximale zystometrische Blasenka-



Vergleich der mittleren maximalen Blasenkapazität der Patientinnen (n=11) vor und zwei Jahre nach einer einzigen BTXA-Injektion (nach Kuschel S, et al. 2008).

pazität nach zwei Jahren signifikant erhöht (Abb.).

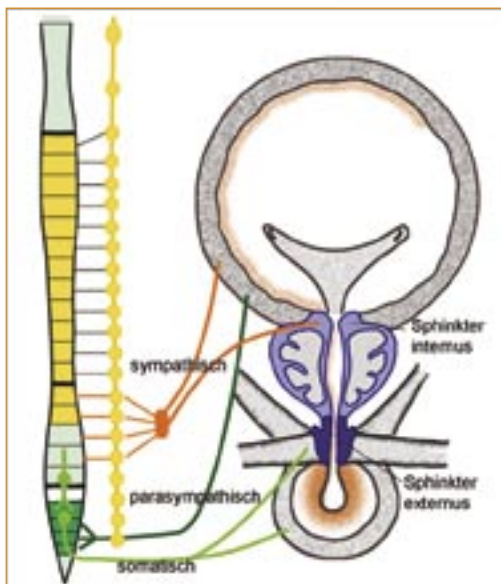
Vier der elf Patientinnen zeigten sich „sehr zufrieden“ und benötigten keine weitere Therapie. Drei Patientinnen wurde eine erneute BTXA-Injektion empfohlen und vier Patientinnen entschieden sich für eine andere Behandlungsmethode. Alle elf einmalig behandelten Patientinnen berichteten über deutlich gestiegene Lebensqualität, obwohl Tagesfrequenz, Nykturie und starker Harndrang beinahe wieder auf dem Ausgangsniveau lagen.

FAZIT: Zwei Jahre nach einer einmaligen BTXA-Injektion waren Urodynamik und Lebensqualität statistisch signifikant verbessert.

Das Ergebnis legt nahe, dass die Wirkung einer einzelnen intravesikalen BTXA-Injektion anhaltender ist als ursprünglich angenommen. Sie überdauert die reine Blockade der Erregungsübertragung, die durch neu einwachsende Nerven nach einigen Monaten aufgehoben wird. Aktuelle Studien geben Hinweise darauf, dass das Neurotoxin nicht nur auf die efferenten, sondern auch auf die afferenten Leitungsbahnen wirkt und zusätzlich einen zentral modulierenden Effekt zu haben scheint. Dieser führt zu einer tiefgreifenden und anhaltenden Inhibition der pathophysiologischen Mechanismen, welche vermutlich einer Detrusor-Hyperaktivität zugrunde liegen.

el ◀

Kuschel S, Werner M, Schmid DM, et al. 2008. Botulinum toxin-A for idiopathic overactivity of the vesical detrusor: a 2-year follow-up. *Int Urogynecol J* 19:905-909.



Sympathische, parasympathische und somatische Innervation von Detrusor, Blasenhal und Sphinkter externus.

Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie

Möglichkeiten der antiemetischen Prophylaxe ausschöpfen

Für Patientinnen, die vor dem Beginn einer Chemotherapie stehen, sind damit unverändert tief sitzende Ängste vor Übelkeit und Erbrechen verbunden. Dass diese Befürchtungen heute aufgrund der Entwicklung effektiver antiemetischer Therapien weniger berechtigt sind, zeigen Patientenbefragungen, bei denen in einer Rangordnung der die Lebensqualität beeinträchtigenden Nebenwirkungen unter der Therapie, Übelkeit und Erbrechen inzwischen nur noch hintere Plätze einnehmen. Auf dem Fachpresseworkshop „Supportivtherapie in der Onkologie“ mahnte Dr. Stefan Paepke (München) aber die konsequente Umsetzung der Leitlinien an, damit Patienten vom medizinischen Fortschritt profitieren können.

Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapien

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich Übelkeit und Erbrechen nach chemotherapeutischer Behandlung einstellen, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zwei davon sind Geschlecht und Alter, wobei das Risiko für Frauen und jüngere Patientinnen deutlich erhöht ist. Insbesondere bei Patientinnen, die mit der Erwartung von Übelkeit und Erbrechen in die Therapie einsteigen, trifft das dann auch im hohen Maße zu. Patientinnen, die zuvor einen hohen Alkoholkonsum zu verzeichnen hatten, sind besser davor gefeit als Abstinenzlerinnen.

Auch mit der Behandlung im Zusammenhang stehende Faktoren wie die Dosierung und Emetogenität sind für das Risiko, unter Übelkeit und Erbrechen zu leiden, von erheblicher Bedeutung.

Pathophysiologie von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen

Nach heutiger Auffassung existiert kein anatomisch eigenständiges Brechzentrum. Stattdessen interagieren locker organisier-

te neuronale Gebiete in der Medulla und koordinieren den emetogenen Reflex [1]. Daneben wurden die Area postrema und der Nucleus tractus solitarius im Stammhirn sowie vagale Afferenzen als beteiligte Komponenten identifiziert.

Die wichtigsten Neurotransmitter für Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV, chemotherapy-induced nausea and vomiting) sind Serotonin und Substanz P.

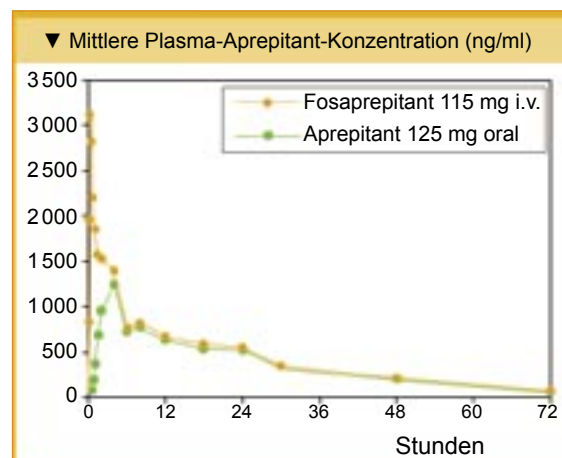
Substanzen mit hoher antiemetischer Wirksamkeit

Selektive 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, Neurokinin-1 (NK1)-Rezeptorantagonisten und Kortikosteroide sind gegenwärtig die effektivsten therapeutischen Substanzen. Von diesen sind die NK1-Rezeptorantagonisten die neueste Klasse antiemetischer Substanzen, die bei CINV hoch wirksam sind. Von Aprepitant (Emend®) ist seit März 2008 auch eine intravenös zu verabreichende Form (Ivemend®) erhältlich. Beide Formen sind bioäquivalent (Abb.).

Aprepitant ist sowohl bei hoch emetogener als auch bei moderat emetogener Chemotherapie zugelassen. Wie Paepke ausführte, sehen sie in der Klinik insbesondere bei Brustkrebspatientinnen, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten und deswegen ein erhöhtes CINV-Risiko aufweisen, deutliche klinische Erfolge und eine Verbesserung der Lebensqualität.

Update der MASCC-Leitlinien zur evidenzbasierten antiemetischen Therapie

Die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) hat im März 2008 ein Update ihrer evidenzbasierten Leitlinien zur Antiemese veröffentlicht [2]. Hierin werden als Alternative zu Kapseln mit Aprepitant erstmals auch Fosaprepitant empfohlen. Das intravenös applizierbare Prodrug des NK1-



Bioäquivalenz von Fosaprepitant i.v. und Aprepitant oral (nach Lasseater KC, et al. 2007. J Clin Pharmacol 47:834-840).

Rezeptorantagonisten ist in Deutschland seit März 2008 erhältlich.

In den aktualisierten MASCC-Leitlinien wird bei hoch emetogener Chemotherapie zur Prävention akuter Übelkeit und Erbrechen eine Dreierkombination bestehend aus Aprepitant (125 mg/d p.o.) oder Fosaprepitant (115 mg/d i.v.) einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason empfohlen. Vor einer verzögerten Emesis bei einer Therapie mit Cisplatin schützt die Zweierkombination aus Aprepitant (80 mg/d p.o.) und Dexamethason an den Tagen zwei und drei nach der Chemotherapie.

Die Empfehlungen bei Patientinnen, die eine moderat emetogene Chemotherapie mit einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC-Schema) erhalten, beinhalten zur Vorbeugung von akuter Übelkeit und Erbrechen ebenfalls Aprepitant oder Fosaprepitant in Kombination mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason. Einer verzögert auftretenden Emesis kann bei solchen Patientinnen durch eine Monotherapie mit Aprepitant und Dexamethason vorgebeugt werden.

Red. ◀

[1] Hesketh PJ, 2008. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 358:2482-2494.
[2] Multinational Association of Supportive Care in Cancer, Antiemetic Guidelines, Update March 2008; http://www.mascc.org/media/Resource_centers/MASCC_Guidelines_Update.pdf

Quelle: 11. Münchener Fachpresseworkshop „Supportivtherapie in der Onkologie“ Konsequente Supportivtherapie erhält Lebensqualität von Tumorpatienten. Juli 2008 in München.

Diagnostik und Therapie der Dranginkontinenz

Inwieweit spielen frauenspezifische Aspekte eine Rolle?

Während Männer aller Altersstufen eher mit Dranginkontinenz konfrontiert werden, tritt diese Form der Inkontinenz bei Frauen meist erst mit zunehmendem Alter vermehrt in Erscheinung, oder es bilden sich Mischformen von Belastungs- und Dranginkontinenz aus. Letzterer liegt eine Übererregbarkeit des Blasenwandmuskels zugrunde, die als überaktive Blase („Reizblase“, „instabile Blase“) mit oder ohne Inkontinenzepisoden für Betroffene äußerst belastend ist. Denn muss die Patientin mit plötzlich auftretendem imperativen Harndrang rechnen, der nur mit Mühe bzw. nicht unterdrückt werden kann, schränkt sie das in ihrer Mobilität erheblich ein. Inwieweit geschlechtsspezifische Gesichtspunkte der Harninkontinenz bezüglich Prävalenz, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie relevant sind, stand im Mittelpunkt der diesjährigen 12. Bamberger Gespräche der Deutschen Kontinenz Gesellschaft e.V., unterstützt durch die Dr. P eger GmbH.

Altersverteilung von Schwere und Form der Inkontinenz

Die Prävalenz der Inkontinenz nimmt mit dem Alter drastisch zu. Hierbei kommt es bei Frauen insbesondere auch zu einer Verschiebung von vorwiegend reiner Belastungsinkontinenz (früher Stressinkontinenz) hin zu Drang- und Mischinkontinenz. Noch deutlicher werden altersabhängige Veränderungen, wenn die Schwere bei den einzelnen Inkontinenzformen in Betracht gezogen wird. Zwar steigt der Anteil als schwerwiegend emp-

fundener Inkontinenz generell mit dem Alter an, doch am stärksten ausgeprägt ist der Anstieg bei der Dranginkontinenz (**Tabelle**).

Ein ussfaktor weibliches Geschlecht auf die Diagnostik bei Inkontinenz

Als Basisdiagnostik sind gezielte Anamnese, klinische Untersuchung, Harnuntersuchung, Restharnprüfung, Blasentagebuch für beide Geschlechter identisch. Inwieweit eine Belastungsinkontinenz abzugrenzen ist, lässt sich prüfen, indem die Patientin aufgefordert wird, mit voller Blase zu husten.

Zwar nehmen sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Symptome der überaktiven Blase (Overactive Bladder, OAB) im Alter zu, jedoch führt imperativer Harndrang bei Frauen häufiger zur Dranginkontinenz. Für die geschlechtsspezifische Symptomatik bei überaktiver Blase sind unterschiedliche Veränderungen der Detrusorfunktion mitverantwortlich: Bei Frauen spielen die Abnahme der funktionellen Blasenkapazität und Restharn eine untergeordnete Rolle. Denn das Entleeren der Harnblase erfolgt mit einem geringeren Detrusordruck. Das ist auf eine effektivere Öffnung des Schließmuskelapparates, die kürzere Harnröhre sowie den niedrigeren Harnröhrenverschlussdruck zurückzuführen.

In der Pathophysiologie der überaktiven Blase spielt irritativ erhöhter sensorischer Input von der Blase zum ZNS eine wesentliche Rolle. Als lokale, harnblasenbedingte Ursachen kommen unter anderem chronisch rezidivierende Harnwegsinfektionen und Zystozelen in Frage. Ferner kann sich Estrogenmangel auf der afferenten Seite im Urothel und Suburothel durch erhöhten Input bemerkbar machen.

Ergibt die Basisabklärung bei der Frau den dringenden Verdacht auf eine überaktive Blase mit oder ohne Dranginkontinenz, und finden sich keine morphologischen Auffälligkeiten, wie eine ausgeprägte Zystozele, kann von einer

„unkomplizierten OAB“ ausgegangen werden, so dass mit einer konservativen Behandlung begonnen werden kann, zu der ein gezieltes Blasentraining und insbesondere die medikamentöse Therapie gezählt werden.

Medikamentöse Therapie der überaktiven Blase

Bei idiopathischer OAB hat sich die symptomatische Behandlung mit Antimuskarinika etabliert. Die Wirksamkeit der auf dem Markt befindlichen anticholinerg wirkenden Substanzen in der Behandlung der Detrusorüberaktivität ist eindeutig belegt. Allerdings bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit.

Alle Antimuskarinika haben Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen oder Obstipation. Deren Ausprägung ist sehr unterschiedlich und wird auch individuell als mehr oder weniger tolerabel empfunden. Zusätzlich haben alle tertiären Anticholinergika Wirkungen am Zentralnervensystem, die zu signifikanten kognitiven Leistungseinbußen führen können. Das Risiko hierfür ist bei Oxybutynin am größten. Beim Trosipiumchlorid besteht dieses Risiko nicht, da es aufgrund seiner quartären Struktur die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet. Es wird daher bei älteren Patientinnen, bei denen acetylcholinerge Transmittersysteme ohnehin bereits an Aktivität verloren haben, eher zu Trosipiumchlorid (z.B. Spasmex®) geraten.

Ältere Patientinnen mit OAB nehmen häufig weitere Medikamente ein, die vorwiegend in der Leber verstoffwechselt werden müssen. Hierzu zählen unter anderem auch Therapien mit estrogenhaltigen Hormonpräparaten. In solchen Fällen kann es von Vorteil sein, wenn das hepatische Zytochrom-P450-Enzymsystem durch das Antimuskarinikum nicht weiter belastet wird, wie das einzig mit der quartären Verbindung Trosipiumchlorid der Fall ist. Da diese Substanz überwiegend renal eliminiert wird, muss die Dosis lediglich bei schweren Formen einer Niereninsuffizienz angepasst werden. **mk** ◀

Quelle: 12. Bamberger Gespräche „Harninkontinenz - Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede?“ am 13. September 2008.

Altersabhängiger Anteil schwerwiegender Fälle an den von den einzelnen Inkontinenzformen betroffenen Frauen

Alter (Jahre)	Belastungsinkontinenz	Dranginkontinenz	Mischinkontinenz
25 - 44	10 %	8 %	19 %
45 - 59	15 %	18 %	33 %
≥60	33 %	45 %	53%

Hannestad YS, et al. 2000. J Clin Epidemiol 53:1150-1157.

Best Practice Award „Mehr Dialog bei Krebs“ 2008/2009 ausgeschrieben

Zum zweiten Mal schreibt Novartis Oncology mit Unterstützung der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) den Best Practice Award „Mehr Dialog bei Krebs“ aus. Die Ausschreibung des Best Practice Award richtet sich an:

- Kliniker oder niedergelassene Ärzte aus den Fachbereichen Onkologie und Hämatologie
- Onkologisch tätige Ärzte aus anderen Fachbereichen
- Psychoonkologen
- Peerpersonal
- Patientengruppen / Patienteninitiativen.

Angenommen werden alle Bewerbungen aus dem deutschsprachigen

Raum, die das Thema „Mehr Dialog bei Krebs“ beispielhaft umsetzen, z.B. in den Indikationen Brustkrebs, Leukämie oder Gastrointestinale Tumoren.

- Die Bewerbung sollte umfassen:
- Das vollständig ausgefüllte Anmeldeformular zur Beschreibung des innovativen Konzepts inklusive Ziele, Detaillierte Projektbeschreibung, Ergebnisse und Auswirkungen, Nutzen für Arzt und Patient, Kooperationspartner sowie
 - Materialien zur Veranschaulichung bzw. Dokumentation, Fotos/Videos, CDs, Zeitungsartikel, Broschüren/Bücher, Screenshots/Links, Referenzen durch Ärzte oder Patienten



Einsendeschluss ist der 30. Januar 2009.

Die ausführlichen Teilnahmebedingungen und das Anmeldeformular erhalten Sie unter:

www.novartis oncology.de oder
Hill & Knowlton Communications GmbH,
Yasin Güler, Schwedlerstraße 6, 60314
Frankfurt am Main, Tel.: 069/973 62-
66, Email:
yasin.gueler@HillandKnowlton.com ◀

24vier: Neuer Verhütungsrhythmus für mehr Sicherheit und Wohlbefinden

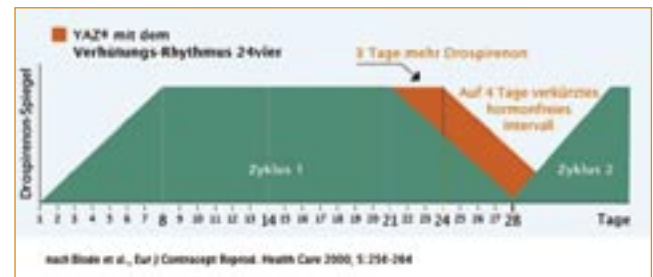
Die neue, niedrigdosierte Pille, Handelsname YAZ®, enthält das Gestagen Drospirenon (3 mg) in Kombination mit Ethinylestradiol (20 µg) und ist das erste orale Kontrazeptivum mit einem neuen 24vier Verhütungsrhythmus. Anwenderinnen beginnen die Einnahme mit 24 hormonhaltigen Tabletten und beenden den 28-tägigen Zyklus mit vier hormonfreien Tabletten. Dieser neue Verhütungsrhythmus verlängert die antimineralokortikoide und antiandrogene Wirkung von Drospirenon bis in das verkürzte hormonfreie Intervall, verringert Hormonschwankungen und führt zu einer starken ovariellen Suppression mit hoher kontrazeptiver Sicherheit.

Aufgrund der über 30-stündigen Halbwertszeit von Drospirenon wird das Gestagen bis zur erneuten Einnahme hormonhaltiger Tabletten nicht komplett abgebaut. Das kann günstige Wirkungen auf Hautprobleme haben und Entwicklung eines prämenstruellen Syndroms (PMS) entgegenwirken. Dazu gehören emotionale

Symptome wie Reizbarkeit, Heißhungerattacken oder Stimmungsschwankungen, sowie körperliche Beschwerden, wie Brust- oder Kopfschmerzen sowie das Gefühl des „Aufgeblähtheits“. Die verlängerte antiandrogene Wirkung von Drospirenon hat somit positive Wirkungen auf die Haut der Anwenderinnen. Zudem kann es prämenstruelle Symptome bis hin zur stärksten Ausprägung, dem PMDD (Premenstrual Dysphoric Disorder), günstig beeinflussen.

Die verlängerte Gabe von hormonhaltigen Tabletten ist für die starke ovarielle Suppression von YAZ® verantwortlich, die sich in einem Pearl-Index von 0,8 bei typischer Anwendung (also mit Anwendungsfehlern) und 0,41 bei perfekter Anwendung (ohne Anwendungsfehler) zeigt. Die Anwenderinnen haben einen stabilen Zyklus mit regelmäßigen monatlichen Entzugsblutungen von eher geringer Intensität.

Die durchgehende Einnahme des Kontrazeptivums an 28 aufeinanderfolgenden Tagen erleichtert die



Aufgrund der über 30-stündigen Halbwertszeit von Drospirenon wird das Gestagen bis zur erneuten Einnahme hormonhaltiger Tabletten nicht komplett abgebaut. Dadurch verlängert sich die antimineralokortikoide und antiandrogene Wirkung des Gestagens und die hormonelle Fluktuation verringert.

Compliance. Die Pilleneinnahme wird zur Alltagsroutine, das Nachdenken über den Beginn der neuen Einnahmephase gehört der Vergangenheit an. Um Verwechslungen auszuschließen sind die hormonfreien Pillen eindeutig gekennzeichnet: Einmal durch die Anordnung im Blister und zusätzlich durch eine farbliche Kennzeichnung. **Red.** ◀

Quelle: Lunchsymposium „24vier - ein neuer Rhythmus in der oralen Kontrazeption“ während des 57. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe am 17. September 2008 in Hamburg. Veranstalter: Bayer Vital GmbH, Leverkusen.

Optimale Prävention in der Mutterschaftsvorsorge mit Metafolin und DHA

Die Gabe von Folat-haltigen Multivitaminpräparaten ist eine der wenigen und zugleich eine der wirksamsten Möglichkeiten echter Prävention in der Schwangerschaft, sagte Prof. Wolfgang Holzgreve (Basel) im Rahmen des 57. DGGG-Kongresses in Hamburg. Das Potential der Folatprophylaxe wird noch zu selten und vor allem nicht rechtzeitig genug vor der Konzeption wahrgenommen, stellte der Gynäkologe auf einem von Merck Selbstmedikation unterstützten Workshop fest. Dabei sei die hervorragende primäre Prävention von Neuralrohrdefekten, Fehlbildungen des Herzens, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und anderen Anomalien sicher bewiesen. Ebenso könne durch die Prophylaxe die Frequenz von Spontanaborten und Frühgeburten vermindert werden.

Natürliche Vitaminform 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) synthetischer Folsäure überlegen

In Ergänzung zu Folsäure empfiehlt Prof. Klaus Pietrzik (Bonn) die körpereigene,

natürliche Vitaminform 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) zu supplementieren. Somit könnten auch diejenigen Frauen profitieren, die aufgrund eines Enzympolymorphismus nicht quantitativ biologisch aktives Folat aus synthetischer Folsäure bilden können. Jede zweite Frau ist davon betroffen, so der Experte in seinem Vortrag in Hamburg.

Internationaler Konsens empfiehlt 200 mg DHA täglich

Ein weiterer für die Kindesentwicklung wichtiger Baustein ist die hochungesättigte Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA). Laut einem Konsensus der internationalen Fachgesellschaften sollten Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit täglich mindestens 200 mg DHA zu sich nehmen. Die mütterliche Aufnahme sei essentiell für die fetale Hirnentwicklung und beeinflusst günstig die spätere Sehfunktion, aber auch motorische und kognitive Funktionen. Überdies liegt genug Evidenz vor, dass Omega-3-Fettsäuren eine wesentliche, positive

Rolle in der Schwangerschaft und postpartalen Periode innehaben, so Privatdozentin Irene Hösli (Basel).



Femibion®-Versorgungskonzept von Merck

Um die primäre Prävention in der Mutterschaftsvorsorge zu optimieren, hat das Unternehmen Merck Selbstmedikation das Femibion®-Versorgungskonzept entwickelt: Femibion® 800 Folsäure Plus Metafolin® für den Zeitraum ab Kinderwunsch bis zum Ende der 12. SSW und Femibion® 400 Folsäure Plus Metafolin® + DHA für Frauen ab der 13. SSW bis zum Ende der Stillzeit. Beide Produkte enthalten das patentgeschützte Calcium-L-Methylfolat (Metafolin®). Hiermit ist es gelungen, die natürliche Wirkform von 5-MTHF, die enzymunabhängig verstoffwechselt wird, erstmals synthetisch herzustellen. Red. ◀

Quelle: Workshop „Versorgungskonzept für die sichere und gesunde Entwicklung des Kindes“ während des 57. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe am 18. September 2008 in Hamburg. Veranstalter: Merck Selbstmedikation GmbH, Darmstadt

Tabuthema „trockene Scheide“ Vaginalzäpfchen mit dualtem Wirkprinzip reguliert Feuchtigkeit und pH-Wert

Der Feuchtigkeitshaushalt der Scheide sowie ihr pH-Wert werden in erster Linie von Östrogenen beeinflusst. Sinkt der Östrogenspiegel, verringert sich auch die Transsudation. Irritationen, Juckreiz, Epithelschädigungen, Schmerzen, Entzündungen können die Folge sein.

Niedrige Östrogenspiegel verursachen Atrophie der Schleimhaut

Ein niedriger Östrogenspiegel verursacht generell Trockenheit von Schleimhäuten. Vor allem menopausale Frauen leiden unter Atrophie des vaginalen Gewebes. Eine trockene Scheide kann auch infolge

verändernder Östrogenspiegel nach einer Entbindung oder während der Stillzeit auftreten. Schwankende Östrogenspiegel haben Patientinnen auch nach einer Chemotherapie. Selbst Stress kann den Feuchtigkeitshaushalt und den pH-Wert der Scheide ungünstig beeinflussen. Dies führt häufig zu einem gestörten Sexualempfinden und kann sich negativ auf die Partnerschaft auswirken.

Lokal wirkende Hilfsmittel hilfreich

Lokal wirkende Hilfsmittel, wie das Vaginalzäpfchen Premeno® duo sind für betroffene Frauen hilfreich. Das Vaginalzäpfchen ist einfach anzuwenden und

frei von Konservierungsmitteln. Es enthält Hyaluronsäure in Kombination mit Milchsäure und Natriumlactat. Diese Substanzen unterstützen das feuchte und saure Milieu der Vagina und können so vor Brennen, Jucken, schmerzhaften Rissen und Infektion schützen. Das Ovulum löst sich innerhalb weniger Minuten vollständig auf, ist farblos und vollkommen geruchsneutral. Die Wirkung hält ein bis zwei Tage an.

Während der Anwendung sollte nicht mit Kondomen oder Diaphragmen aus Naturlatex verhütet werden, denn die Fettsäure kann den Kautschuk angreifen. Keine Unverträglichkeit dagegen gibt es bei Anwendung von Produkten aus Kunststoff. Red. ◀

Quelle: Medienforum „Tabuthema trockene Scheide“ während des 57. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe am 17. September 2008 in Hamburg. Veranstalter: Kessel Marketing & Vertriebs GmbH, Mörfelden

Therapie der überaktiven Blase

Das Blasenproblem behandeln, ohne die Hirnleistung zu mindern

Bei einer Befragung in 36 Hamburger Frauenarztpraxen hatte etwa die Hälfte von knapp 900 erfassten Patientinnen urogynäkologische Beschwerden. In 30 % der Fälle handelte es sich um Dranginkontinenz. Dem liegt eine Überaktivität der Harnblase zugrunde, die auch ohne Inkontinenzepisoden durch plötzlich auftretenden imperativen Harnrang eine ständige Belastung darstellt und Freiräume einschränkt.

Therapie der Wahl bei überaktiver Blase ist die Behandlung mit Antimuskarinika. Diese Substanzen blockieren muskarinerge Acetylcholinrezeptoren, deren Isotypen M₁-M₅ im Organismus weit verbreitet vorkommen. In der Therapie der Detrusor-Hyperaktivität spielt die Blockade der M₃-Rezeptoren in der Blase eine zentrale Rolle. Die effektive Behandlung bei überaktiver Blase unter weitgehender Vermeidung zentralnervöser Nebenwirkungen war Thema eines Symposiums von Bayer Vital anlässlich des 57. Kongresses der DGGG in Hamburg.

Abklärung von Blasenproblemen in der gynäkologischen Praxis

Die Basisdiagnostik bei Blasenproblemen umfasst die Anamnese, die körperliche Untersuchung, den Hustentest zur Abgrenzung gegenüber Belastungs- und Mischinkontinenz sowie die sonographische Bestimmung der Restharnmenge. Ursachen wie Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankungen sind sicher auszuschließen. Gleiches gilt für eine chronische Harnwegsinfektion, bei der primär eine Antibiotika-Behandlung angezeigt ist. Als hilfreich hat sich das Trink- und Miktionsprotokoll erwiesen, das Rückschlüsse auf die Schwere der Krankheit erlaubt und Anhaltspunkte für Interventionen (Blasentraining, Umstellung der Lebensgewohnheiten, Pharmakotherapie) gibt. Bei Verdacht auf eine komplexe Ätiologie der Inkon-

tinenz empfiehlt sich die Abklärung bei einem Urologen.

Darifenacin: M₃-selektive Wirkung

Mit Darifenacin ließen sich die Inkontinenzepisoden über einen Zeitraum von zwei Jahren um bis zu 84 % senken. Zugleich wurde das Drangproblem dauerhaft gelindert und die Miktionsfrequenz herabgesetzt [1]. Davon profitieren Patientinnen auch nachts, weil sie seltener raus müssen und besser schlafen können.

Die vorwiegend im Gehirn lokalisierten M₁-Rezeptoren, die unter anderem im Herz vorhandenen M₂-Rezeptoren sowie die in Augenmuskeln nachweisbaren M₅-Rezeptoren werden kaum beeinflusst. Das Auftreten von Nebenwirkungen infolge einer für die Wirkung an der Blase nicht benötigten Blockade dieser Rezeptoren ist also unter Darifenacin (Emselex®) unwahrscheinlich, also z.B. Effekte auf die Herzfrequenz oder die Akkomodation. Da die Regulation der Mucus-Produktion vor allem über M₂-Rezeptoren erfolgt (im Gegensatz zur Regulation der serösen Speicheldrüsen über M₃), sollte diese unter Darifenacin kaum beeinflusst werden. Die Suppression überwiegend der serösen Speichelsekretion auch wird im Falle von berichteter Mundtrockenheit von den Patienten i. d. R. als weniger belastend empfunden als die Hemmung der mukösen Drüsen. Dies mag eine Erklärung sein für die vergleichsweise geringe Abbruchrate in Darifenacin-Studien infolge von Mundtrockenheit. All das sind wesentliche Aspekte insbesondere für die Behandlung älterer Patienten.

Vermeidung zentralnervöser Nebenwirkungen

Fast alle der bei überaktiver Blase eingesetzten Antimuskarinika passieren die Blut-Hirn-Schranke. Auch polare Substanzen können die Blut-Hirn-Schran-

ke durchdringen, wenn diese im Alter oder bei häufigen Begleiterkrankungen wie Diabetes „löchrig“ geworden ist. Dann können durch Blockade cerebraler M₁-Rezeptoren zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schwindel, Verwirrtheit, Müdigkeit und kognitive Einbußen auftreten. Insbesondere bei Patienten, die aufgrund degenerativer Alterungsprozesse und/oder neurologischer Erkrankungen einen cerebralen Mangel an Acetylcholin aufweisen, erhöht sich dann das Risiko kognitiver Einbußen infolge einer Blockade der im Cerebrum relevanten M₁-Rezeptoren. Von Kay et al. wurde gezeigt, dass unter einer Behandlung mit nicht rezeptorselektiv wirkenden antimuskarinergen Substanzen, hier retardiertes Oxybutynin, die kognitive Leistung des Gehirns herabgesetzt wird, erklärte PD Dr. Klaus-Christian Steinwachs (Nürnberg).

Diese Vergleichsstudie zeigte, dass ältere Patienten vom selektiven Wirkmechanismus eines Antimuskarinikums profitierten. 150 ältere Personen mit normaler geistiger Leistungsfähigkeit erhielten doppelblind, randomisiert entweder Darifenacin (7,5 mg/Tag), Oxybutynin retard (15 mg/Tag) oder Placebo. Therapiebedingte Veränderungen beim Kurzzeit-Gedächtnis wurden anhand eines etablierten, validierten Assoziationstests erfasst. Unter Oxybutynin verschlechterte sich die Gedächtnisleistung im Vergleich zu Placebo innerhalb von drei Wochen signifikant ($p < 0,05$) um 21 %. Das entspricht nach Angaben von Steinwachs einem physiologischen Verlust an Gedächtnisleistung durch Alterung um zehn Jahre, die die Betroffenen selbst nicht registrieren. Unter Darifenacin wurden dagegen keine signifikanten Unterschiede zu Placebo festgestellt [2].

Red. ◀

Literatur:

- [1] Khullar V. 2004. J Urol 171(4)Suppl:131(A491).
- [2] Kay G et al. 2006. Eur Urol 50:317-326.

Quelle: Symposium „Blase, Schlaf und Kognition – Besteht hier ein Zusammenhang?“ beim 57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe am 19. September 2008 in Hamburg. Veranstalter: Bayer Vital GmbH, Leverkusen.

Anzeige

Prävention durch Ernährung und Hormone

Steigende Lebenserwartung, massive Zunahme von Zivilisationskrankheiten – ist die Frauenarztpraxis dafür gerüstet? Als eine der wenigen Facharztgruppen betreuen Gynäkologen ihre Patientinnen von der Jugend bis ins Alter und haben dadurch die einmalige Chance zur ganzheitlichen Begleitung. Strategien gegen steigende Zahl von Erkrankungen im Alter müssen in gesunden Lebensjahren ansetzen, solange die Patientin noch durch körpereigene Hormone geschützt ist, so Prof. Armin Heufelder (München) beim Seminar „Hormone und Ernährung“ der Akademie für Gesundheitsförderung und Prävention in Bad Brückenau.

Bauchumfang und Knöchel-Arm-Index zeigen kardiovaskuläres Risiko

Adipositas ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Tatsächlich sind 60 % der Todesfälle durch Herzinfarkte bedingt, das gefürchtete Mammakarzinom dagegen ist nur in vier Prozent ursächlich, erklärte der Endokrinologe. Vor der eigentlichen Beratung ermittelt Heufelder das individuelle kardiovaskuläre Risiko der Patientin mit einfachen Mitteln: Bauchumfang messen, Knöchel-Arm-Index (ABI) und Blutdruck sowie die wichtigsten Fettstoffwechsel-Parameter bestimmen. Bei ABI-Werten von 0,9 oder weniger ist das Herzinfarktrisiko für Frauen verdreifacht, bei einem Bauchumfang von über 80 cm deutlich erhöht. Mehr Bewegung – eventuell unterstützt durch Schrittzähler – viel Obst und Gemüse, weitgehender Verzicht auf Alkohol und Nikotin und besonders die Vermeidung von psychosozialem Stress, damit lassen sich 80 % des Risikos bei Frauen abbauen, wenn keine weiteren behandlungsbedürftigen Erkrankungen vorliegen.

Hormone richtig auswählen und früh einsetzen

Hormone sind bei der Prävention für Heufelder zu Unrecht in „Verruf“ gekommen. Er fordert im Vorfeld aber

zumindest die Abklärung von Begleiterkrankungen (Bluthochdruck, Übergewicht, metabolisches Syndrom, Dyslipidämie), eine Familienanamnese zu Risiken für Thrombose, Osteoporose und Demenz und empfiehlt einen Lifestyle-Check. Maßgeblich für den Nutzen ist der frühe Einsatz im „window of opportunity“, die Verwendung der physiologischen Substanzen Estradiol und Progesteron – und eine möglichst niedrige Dosierung. Bei Frauen, die vor dem 60. Lebensjahr mit der Hormontherapie begonnen haben, nimmt die Gesamtmortalität um fast 40 % gegenüber einem späteren Beginn ab, die kardiovaskuläre Sterberate sinkt um fast ein Drittel. Eine aktuelle Analyse der britischen Millionfrauenstudie zeigt zudem einen neuen Vorteil für die transdermale Anwendung von Estradiol als Gel oder Paster im Vergleich zur oralen Anwendung von Östrogenen: Die Wahrscheinlichkeit für stationär zu versorgende Gallenleiden ist kaum erhöht.

Transdermales Estradiol bei Adipositas vorteilhaft

Für transdermales Estradiol (wie Gynokadin Dosiergel) liegen seit kurzem Hinweise aus einer dänischen Studie vor, wonach die Zufuhr über die Haut das Herzinfarktrisiko nicht erhöht. Im venösen Schenkel ist die erhöhte Sicherheit schon seit längerem belegt: Das Thromboserisiko steigt aufgrund des fehlenden hepatischen first-pass-Effektes nicht an. Dies gilt, wie spätere Analysen der ESTHER-Studie zeigten, selbst für adipöse Patientinnen und Frauen mit familiärer Thrombosedisposition. Dagegen ist bei oraler Einnahme mit einer Zunahme des Thromboserisikos zu rechnen, in Risikokonstellationen (prothrombotische Mutationen, Adipositas) sogar auf mindestens das 6-fache.

Progesteron günstiger als synthetische Gestagene

Beim Brustkrebs spielt die HRT für Heufelder definitiv keine ursächliche,

sondern wohl eine wachstumsverstärkende Rolle – wobei die Art des Kombinationspartners kritisch ist: In der französischen E3N-Kohorten-Studie mit inzwischen über 80 000 Frauen und über 2 350 Brustkrebsfällen ergab die achtjährige Nachbeobachtung signifikante Unterschiede: Bei Gabe von Estradiol in Verbindung mit Progesteron veränderte sich das Risiko nicht, während die Kombination mit synthetischen Gestagenen zu einem Anstieg um fast 70 % führte.

„Gestagene sind im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko nicht alle gleich zu bewerten“, so Heufelder. Der Beweis dafür, dass der Einsatz der natürlichen Hormone zum richtigen Zeitpunkt zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Thrombosen und Brustkrebs genutzt werden kann, erwartet der Experte von zwei US-Studien, die inzwischen angelaufen sind. „Es gibt kaum eine Behandlungsform, die individueller abgewogen werden muss und einer differenzierten Kalkulation von persönlichem Nutzen und Risiko bedarf, als die Hormonsubstitution“, resümierte Heufelder.

Red. ◀

Impfstoff Gardasil® ausgezeichnet mit dem Prix Galien International für pharmazeutische Forschung

Der Prix Galien International geht in diesem Jahr an den Impfstoff Gardasil® von Sanofi Pasteur MSD. Die innovative Vakzine Gardasil® schützt Frauen im Alter zwischen 24 und 45 Jahren, bei denen zum Zeitpunkt der Impfung keine Infektion mit den Impfstoff-HPV-Typen bestand, vor Zervixkarzinom-Vorstufen und Genitalwarzen – und nach neuen Daten auch vor Krebsvorstufen der Vulva und Vagina.

Fortschritt in der pharmazeutischen und medizinischen Forschung

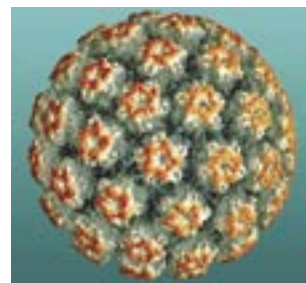
Die Entwicklung von Gardasil® begann Anfang der 90er Jahre. Heute – zwei Jahre nach der Erstzulassung im Jahr 2006 – ist Gardasil® in 107 Ländern weltweit zugelassen, und die Impfung ist weit verbreitet: Weltweit wurden 36 Millionen Dosen Gardasil® vertrieben. Der weltweite Marktanteil

liegt bei 90 %. Diese Zahlen spiegeln die große Akzeptanz wieder, die Gardasil bei Impfstoffexperten, Zulassungsbehörden, Gesundheitsbehörden, Ärzten, Eltern und Töchtern genießt.

Impfschutz vor Gebärmutterhalskrebs, präkanzerösen Läsionen der Zervix, Vulva und Vagina und vor Genitalwarzen

Gardasil® ist der einzige tetravalente Impfstoff gegen humane Papillomviren (HPV 6, 11, 16 und 18) und bietet starken und dauerhaften Schutz vor HPV-16 und -18-assoziiertem Gebärmutterhalskrebs, präkanzerösen Läsionen der Zervix, der Vulva und der Vagina sowie vor Genitalwarzen, die durch die HPV-Typen 6 und 11 hervorgerufen werden. Diese vier Typen sind für die große Mehrheit aller HPV-bedingten Erkrankungen im Genitalbereich verantwortlich.

Red. ◀



IMPRESSUM

topgyn.info

3. Jahrgang 2008
www.topgyn.info

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

Redaktion:

M. Klafke (mk), S. Brandis (sb),
N. Klafke (nk), I. Maison (mai),
H. Schorn (her)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. A. Heufelder
Dr. med. J. Kociszewski
Prof. Dr. med. Heinz Kölbl
Prof. Dr. med. H.v. Mathiessen
Prof. Dr. med. A.O. Mueck
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le), Dr. R. Manz (rm),
Martina Freyer (mf), Esther Lauer (el)

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Anzeigen:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Karin Burghardt
Tel.: (02054) 15529
Fax: (02054) 15528
E-Mail: anzeigen@pro-anima.de

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom
01. Januar 2008

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Druckauflage: 12 500 (IVW-geprüft)

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- inkl. Porto und Versand,
Einzelheft: Euro 12,-

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1863-7019





Anzeige