

Roboterassistierte Chirurgie bei betagten Karzinompatientinnen

Insbesondere im Bereich der gynäkologischen Onkologie kommen roboterassistierte Techniken in den letzten Jahren immer häufiger zum Einsatz. Im Vergleich zur klassischen Laparoskopie ist bei dieser die Trendelenburglagerung in der Regel steiler und länger andauernd, da eine Änderung der Lagerung unter der Operation nur unter grösserem Aufwand möglich ist. Diese Umstände führen dazu, dass eine gewisse Skepsis gegenüber diesem Verfahren insbesondere bei komorbiden und/oder alten Patientinnen vorliegt. In einer retrospektiven Studie wurden nun 204 gynäkologisch-onkologische Patientinnen im Alter ≥ 65 Jahren untersucht, die roboterassistiert operiert worden waren. Bei der Mehrzahl der Patientinnen wurde eine Hysterektomie durchgeführt, bei ca. der Hälfte zusätzlich eine Lymphadenektomie. Die wichtigsten Ergebnisse: lediglich 3 Pat. benötigten eine postoperative Überwachung auf der Intensivstation, der mediane Spitalaufenthalt lag bei 2 Tagen. Schwere postoperative Komplikationen waren sowohl im Alter ≥ 65 Jahre als auch ≥ 75 Jahre selten (2.8%, 3.3%). Die Autoren schließen, dass die Anwendung der roboterassistierten Chirurgie auch bei älteren Patientinnen sicher und gut durchführbar ist (Gallotta V. et al., Robotic Surgery in Elderly and Very Elderly Gynecologic Cancer Patients. J. Minim. Invasive Gynecol. 2018 Jan 12.).

Kommentar

Diese Studie bestätigt die Eignung roboterassistierter, minimalinvasiver Operationstechniken in der gynäkologischen Onkologie auch für ältere Patientinnen. Die Sorge vor höheren Risiken hat sich nicht bestätigt. Bei steigender Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen werden ältere Karzinompatientinnen in Zukunft einen zunehmenden Stellenwert in unserer täglichen Praxis einnehmen. Gerade diese profitieren von innovativen minimalinvasiven Techniken mit niedriger Morbidität.

Martin Heubner

Lasertherapie verbessert Atrophieprobleme bei postmenopausalen Frauen

Historisch behandeln wir atrophiebedingte Dyspareunie, vulvovaginale Trockenheit und Missempfinden mit lokalen Östrogenen; es gibt aber zahlreiche Situationen, in denen wir keine hormonelle Therapie geben möchten oder auch Patientinnen, die eine hormonelle Therapie ablehnen.

Für diese Situationen gibt es in letzter Zeit zunehmende Angebote der Industrie, die Lasertherapie einzusetzen, auch für andere Indikationen wie Vulvodynie, Inkontinenz etc.

Wie sieht aber dazu die Datenlage aus?

Der folgende Artikel untersucht den Einfluss der Erbium Lasertherapie auf Atrophieprobleme.

205 postmenopausale Patientinnen mit Atrophieproblemen wurden dreimal im Abstand von vier Wochen mit dem Erbium Yag Laser lokal behandelt und mit einer Kontrollgruppe, die eine herkömmliche östrogenhaltige Lokalthherapie erhalten hat, verglichen.

Der Vaginal Health Index, der die Beschaffenheit des vaginalen Epithels (Feuchtigkeit, Integrität, Elastizität, pH Wert) und die Visual Analogue Scale (VAS) als Mass für die Beschwerden, wurden untersucht. Das Follow-up in dieser Studie war 24 Monate.

Es zeigte sich eine ausgezeichnete Verträglichkeit der Behandlung, die ohne Vorbereitung wie Anästhesie o.ä. durchgeführt wurde; 73.6% berichteten über eine effektive Therapie über 12–18 Monate, danach nahm die Wirkung der Lasertherapie ab.

84.9% entschieden sich nach Ablauf der Studie, die Lasertherapie zu wiederholen, dies nach dem gleichen Protokoll (Gambacciana, M. et al., Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause CLIMACTERIC, 2018 <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1436538>).

Kommentar

Sicher eine interessante Studie, die den Einsatz der Lasertherapie zur Behandlung von Atrophiebeschwerden untermauert.

Die Anzahl der Patientinnen ist adaequat und das follow-up mit 24 Monaten sicherlich auch aussagekräftig. Schade ist, dass in diesem Kontext die Sexualfunktion nicht evaluiert worden ist; dies wäre noch ein interessanter Aspekt in diesem Setting.

Unklar bleibt beim Lesen der Studie, was eigentlich der primäre und was die sekundären Endpunkte gewesen sind, ebenso fehlt eine Poweranalyse, die dieser Studie sicherlich mehr Gewicht gegeben hätte. Auch ist die Studie nicht randomisiert durchgeführt worden – schade! Insgesamt dürften diese Daten aber den Einsatz der Lasertherapie für Atrophiebehandlung weiterhin untermauern. Was in anderen Bereichen, in denen die Datenlage weniger klar ist wie beispielsweise bei der Inkontinenz, in nächster Zeit geschehen wird, hängt sicherlich vom Outcome aktuell unternommener Studien ab.

Zur Zeit ist die Lasertherapie für diese Indikationen auch noch eine Selbstzahlerleistung, was der Anwendung bei allen Patientinnen noch entgegensteht.

Annette Kuhn

Brustkrebsrisiko und moderne hormonelle Kontrazeptiva

Nach wie vor gibt es wenig valide Informationen, ob die heute gängigen hormonellen Kontrazeptiva das Brustkrebsrisiko erhöhen. Die dänische Arbeitsgruppe von Mørch et al. führte eine nationale prospektive Kohortenstudie zu dieser Thematik durch, die alle dänischen Frauen im Alter zwischen 15 und 49 Jahren einschloss, die keine Anamnese für Krebs oder Thromboembolien hatten.

1.8 Millionen Frauen wurden über einen medianen Zeitraum von 10.9 Jahren beobachtet (1995–2012); in diesem Zeitraum wurden 11.517 Brustkrebsfälle diagnostiziert.

Das relative Brustkrebsrisiko lag für Frauen, die jemals hormonelle Kontrazeptiva verwendet hatten bei 1.20 (95 % Konfidenzintervall (KI), 1.14–1.26) im Vergleich mit Frauen, die nie hormonelle Verhütungsmethoden angewendet hatten. Das Risiko stieg mit längerer Anwendungsdauer und blieb auch nach Beendigung der hormonellen Kontrazeption erhöht, wenn diese länger als 5 Jahre eingenommen wurde.

Die Risikoerhöhung fand sich nicht nur bei verschiedenen oralen Estrogen-Gestagen-Präparaten (RR lag zwischen 1.0 und 1.6), sondern auch bei der Verwendung des Gestagen-abgebenden Intrauterinpressars (RR 1.21; 95 % KI, 1.11–1.33).

Absolut gesehen fanden sich bei den Frauen, die aktuell oder jemals hormonelle Verhütungsmethoden angewendet hatten, 13 mehr Brustkrebsfälle auf 100.000 Personennjahre gerechnet. In anderen Worten fand sich 1 zusätzlicher Brustkrebsfall pro 7690 Frauen, die für 1 Jahr lang hormonelle Kontrazeptiva verwendeten.

Diese Studie hat erstmals die neueren Kontrazeptiva inklusive Hormonspirale untersucht und zeigt, dass auch mit den niedrigen Hormonkonzentrationen dieser Substanzen das Brustkrebsrisiko erhöht wird. In absoluten Zahlen gesehen scheint dieses Risiko klein, jedoch sollten Frauen bei der Abwägung für oder gegen eine hormonelle Verhütungsmethode über das bestehende Risiko informiert werden (Mørch, L.S. et al., N. Engl. J. Med. 2017; 377:2228–2239. DOI: 10.1056/NEJMoa1700732).

Cornelia Leo

Prävalenz von hypertensiven Phänotypen nach Präeklampsie

Es ist nun allseits bekannt, dass Frauen mit Zustand nach Präeklampsie (PE) nicht nur kurzfristig d.h. während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für hypertensive

Tab. 1. ABPM Hypertonie-Phänotypen

maskierte Hypertonie	Normaler Office-BD (<140/90mmHg) mit erhöhtem ABP am Tag ($\geq 135/85$ mmHg) oder Nacht ($\geq 120/70$ mmHg)
Weisskittelhypertonie	Erhöhter Office-BD ($\geq 140/90$ mmHg) mit normalem APB tagsüber (<135/85mmHg)
nächtliche Hypertonie	BD nachts $\geq 120/70$ mmHg, normal tagsüber
Dipping	Prozentueller Abfall des BD in der Nacht (Norm $\geq 10\%$ – 20%): Non-Dipper 0% – 9% ; extrem-Dipper $>20\%$ Abfall; reverse-Dipper
Hypertonie	Sowohl bei Office-BD wie ABPM erhöhte BD-Werte

Komplikationen wie Hirnschlag, Herzinfarkt und generell Herzkreislaufversagen (u.a.!) haben, sondern auch langfristig an diesen Komplikationen sterben könne. Wir hatten bereits in der FHA davon berichtet [1, 2]. Dies gilt in besonderem Masse für Frauen mit Zustand nach frühen und schweren Formen einer PE. Die Internisten haben in ihren Risiken für Arteriosklerose auch den «Zustand nach Präeklampsie» drin und zunehmend sind auch die vers. internationalen Gesellschaften für Hypertonie und/oder Kardiologie interessiert, dieses enigmatische Krankheitsbild «Präeklampsie» besser zu verstehen [3]. Dies ist insofern wichtig, da auch wir erkannt haben, dass diese Frauen einer speziellen Nachsorge zugeführt werden sollten, um durch geeignete Screeninguntersuchungen solche mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu erfassen und in ein Betreuungskonzept einzugliedern. In Bern haben wir ein solches Konzept bereits seit über 15 Jahren implementiert und die Frauen werden automatisch nach der Geburt in unsere Nachsorgesprechstunde eingeschrieben. Dabei geht es in der Regel darum, neben dem Zustand nach PE zusätzliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten zu erfassen und durch geeignete Lifestyle-Anpassungen, Beratung oder gar Behandlungen das Risiko zu senken. Es ist nachvollziehbar, dass durch die Aufklärung der Frau ein positiver Stimulus für die Gesunderhaltung der Familie und letztendlich der Gesellschaft erzielt werden könnte. Das sind sicherlich hochgesteckte Ziele und im Moment gibt es noch nicht viel an Langzeitdaten, welche dies zeigen kann.

Aus dieser Optik heraus ist die Studie von Agnès Ditisheim et al. [4] aus der Romandie sehr interessant, da sie ein relativ neues Instrument eingesetzt haben zur Erfassung von hypertensiven Störungen bzw. Phänotypen nach der Geburt. Es geht dabei um die ambulante 24h-Blutdruckmessung (ABPM), welche es erlaubt, verschiedene Aspekte des Blutdruckverhaltens über den Tag zu erfassen [2]. Wir Geburtshelfer sind es noch nicht gewohnt, diese «neuen» hypertensiven Begriffe wie nächtliche Hypertonie, Dipping, maskierte Hypertonie oder Weisskittelhypertonie in einen klinischen Rahmen oder in eine Risikostratifizierung zu sehen (Tabelle 1). Bei den Internisten sind diese Begriffe geläufig und weisen auf bestehende Störungen der Regulation des Blutdrucks hin. Diese Regulation ist bekanntlich komplex und erklärt auch, wieso so viele Hypertonien weiterhin noch als essentiell bzw. als idiopathisch bezeichnet werden [5]. Entsprechend werden nur in einem kleinen Prozentsatz sekundäre Ursachen für eine Hypertonie gefunden. Nun, in der erwähnten Studie konnten von 250 Frauen mit Zustand nach PE 115 eingeschlossen werden. Die Resultate der ABPM wurden mit denjenigen von 45 normotensiven Frauen im Wochenbett verglichen. Die Beurteilung fand 6–12 Wochen nach der Geburt statt. Bei der üblichen Blutdruckmessung zeigten Frauen nach PE höhere systolische und diastolische BD-Werte. Eindrücklich war, dass mehr als die Hälfte der Frauen weiterhin hypertensiv waren und etwa ein Drittel noch unter antihypertensiver Therapie stand. 42 % der Frauen wiesen noch eine Albu-

minurie auf. Knapp 18% zeigten eine Weisskittelhypertonie, 12% eine kaschierte oder maskierte Hypertonie und 64,5% hatten signifikant höhere nächtliche BD-Werte. Entsprechend wiesen mehr Frauen nach PE ein reduziertes Dipping auf.

Kommentar

Diese Studie und auch epidemiologische Daten zeigen, dass die PE – ähnlich wie der Gestationsdiabetes – eine pathologische Reaktion des Körpers markiert verursacht durch den Belastungstest «Schwangerschaft». Die ABPM ist ein neues Instrument und wir müssen noch lernen, was uns diese neue Betrachtungsweise der Blutdruckregulation bringen wird. Jedenfalls erwarte ich, dass in nächster Zeit eine Vielzahl von Arbeiten mit dieser Thematik erscheinen werden. Zur Arbeit selber sei noch einschränkend erwähnt, dass die Patientinnen alle innerhalb von 3 Monaten untersucht wurden. Dies schränkt die Resultate und die Schlussfolgerungen etwas ein, da gemäss gängigen Definitionen mindestens 3 Monate gewartet werden muss, um den Blutdruck beurteilen zu können. Zudem ist nicht klar, wie viele dieser Frauen eine schwere und/oder frühe PE durchgemacht haben. Es kann gut sein, dass wir es hier mit einer Selektion von besonders schweren Fällen zu tun haben (nur 115/250 Frauen haben eingewilligt!). Vor 12 Wochen postpartal sollte kein hypertensiver Phänotyp oder eine Dyslipidämie diagnostiziert werden.

Literatur

1. Raio L., Die Schwangerschaft als „Fittestest“ für das Leben oder die Präeklampsie als Risikofaktor für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen. *FHA* 2011;4:23–28.
2. Raio L. et al. Hypertension in pregnancy. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30:411–5.
3. Mosca L. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women -2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:1243–1262.
4. Ditisheim A. et al. Prevalence of hypertensive phenotypes after preeclampsia. A prospective cohort study. *Hypertension* 2018; 71:103–109.

5. Rimoldi S.F. et al. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur. Heart J.* 2014 May 14; 35:1245–54.

Luigi Raio

Sildenafil (Viagra) bei schwerer Plazentainsuffizienz

Die Ursachen einer Plazentainsuffizienz, welche zu einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUR) führen, sind sehr heterogen. Offensichtlich reagiert die Plazenta auf verschiedene schädigende Stimuli immer gleich und das Resultat ist eine nutritive/respiratorische Insuffizienz, welche gemessen wird am devianten Wachstum des Feten. Bis anhin ist man davon ausgegangen, dass eine etablierte Plazentainsuffizienz nicht mehr reversibel ist und die Aufgabe des Perinatologen darin besteht, den fetalen Zustand zu überwachen um den optimalen Zeitpunkt für die Entbindungen zu finden. Oft reagiert der mütterliche Organismus mit hypertensiven Komplikationen, wie eine Präeklampsie, was die Entscheidungsfindung zur Entbindung beeinflusst. Dies gilt v.a. für die frühen Formen der Insuffizienz. Histologisch sieht man dort auch typische Veränderungen wie Rarefizierung des Zottenbaumes, Infarkte, Fibrinablagerungen und Arteriosklerosen. Auch auf der maternalen Seite kann man oft Bereiche mit Endangitis obliterans sehen, was die Plazentainfarkte und generell die placentare Hypoperfusion mit chronischer Hypoxie erklärt. Entsprechend sind die Plazentae als Ganzes oft untergewichtig.

In den letzten Jahren sind verschiedene Studien erschienen, welche zeigen konnten, dass der Einsatz von Sildenafil erfolgsversprechende Wirkungen auf den utero-plazentaren Kreislauf haben kann, insbesondere bei Plazentainsuffizienz [1–3]. Sildenafil ist ein Hemmer der Phosphodiesterase Typ 5. Durch die Blockierung dieses Enzyms wird die vasodilatierende Wirkung von Stickoxid (NO) verlängert. Positive Effekte wurden auch bei Frauen mit Präeklampsie beobachtet [4]. All diese erwähnten Studien und noch weitere, haben dazu geführt, dass sich

ein globales Konsortium (für weitere Informationen: www.globalobstetricsnetwork.org) gebildet hat, mit dem Ziel, die Wirkung dieses potenten Vasodilatators im Rahmen dieser erwähnten Schwangerschaftskomplikationen zu untersuchen. Sharp A. et al. [5] aus England haben nun in ihrer Studie die ersten Resultate zum Einsatz von Sildenafil im Rahmen einer Plazentainsuffizienz berichtet. Es wurden 135 Frauen rekrutiert, wovon 70 Sildenafil und 65 ein Placebo erhielten. Das Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob Sildenafil das Schwangerschaftsalter verlängern kann in einem Kollektiv mit schwerer IUWR definiert als geschätztes Gewicht oder Abdomenumfang <10. Perzentile mit absent oder reverse enddiastolic flow (AREDF). Das Einschlussalter lag zwischen 22+0 und 32+0 Wochen, somit wirklich ein hochpathologisches Kollektiv mit entsprechender Morbidität und Mortalität, wo eine Verlängerung des Gestationsalter sich durchaus positiv auswirken könnte. Nun, obwohl man auf der Basis der theoretischen Überlegungen und den bis anhin gesammelten Erfahrungen günstige Resultate erwartet hatte, waren diese sehr enttäuschend. Keines der primären oder sekundären Ziele wurde durch das Sildenafil positiv beeinflusst.

Kommentar

Diese Studie stellt einen schweren Rückschlag für die verschiedenen Arbeitsgruppen dar, welche im Rahmen dieser vereinten Kräfte versuchen, eine fundierte Therapie der Plazentainsuffizienz zu finden. Auch wir in Bern sind Teil dieses Konsortiums und arbeiten zusammen mit einer holländischen Gruppe. Unser Kollektiv unterscheidet sich aber erheblich von demjenigen der Engländer. Wir gehen davon aus, dass bei den Fällen mit AREDF die

vasodilatierende Eigenschaft von Sildenafil wohl nicht mehr ausreicht, bzw. dass der vaskuläre Plazentaschaden schon derart fixiert ist, dass die Gefäße nicht mehr weiter werden können. Eigenartig bei den Engländern war die hohe Mortalität von 44 % (ohne Unterschiede zwischen Placebo und Sildenafil) und nur 58 % der Fälle erhielten Steroide zur Lungenreifung, nach 26 Wochen nur 69 %. Dies erstaunt doch erheblich und man fragt sich, ob diese Mortalität nicht doch etwas gesenkt hätte werden können. Jedenfalls werden wir unsere Studie zusammen mit den Holländern weiter durchführen und hoffen, dass die Behandlung eines Kollektives mit einer weniger schweren Plazentainsuffizienz bessere Resultate liefern wird.

Literatur

1. Dastjerdi M. et al. Sildenafil citrate and uteroplacental perfusion in fetal growth restriction. *J. RTes Med. Sci.* 2012; 17:632–36.
2. Von Dedelszen P. et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *BJOG* 2011; 118:624–28.
3. Trapani A. Jr. et al. Comparison between transdermal nitroglycerin and sildenafil citrate in intrauterine growth restriction: effects on uterine, imbilical and fetal middle cerebral artery pulsatility indices. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 28:369–82.
4. Trapani A. Jr. et al. Perinatal and hemodynamic evaluation of sildenafil citrate for preeclampsia treatment: r randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2016; 128:253–59.
5. Sharp A. et al. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2:93–102.

Luigi Raio
Sofia Amylidi-Mohr