

WISSEN AKTUELL

Jahresfortbildung der Frauenklinik Basel



Von der Genialität des Einfachen und dem Sturz von Dogmen

Der alljährliche Fortbildungsnachmittag der Basler Frauenklinik bot neben den vielfältigen fachlichen Inhalten dieses Jahr auch gleich die Gelegenheit, die designierte Nachfolgerin von Prof. Dr. Johannes Bitzer, Frau Prof. Viola Heinzlmann, kennen zu lernen. „Aufräumen mit Dogmen, Bewährtes bewahren und Neues begrüßen“. Unter diesem Motto bezogen einige der Referenten Stellung zu den ihnen gestellten Themen.

Translationale Forschung

Prof. Viola Heinzlmann, die designierte Nachfolgerin für Prof. Bitzer und PD Dr. Wight am Universitätsspital in Basel, wird ab August 2013 die Klinikleitung und die Leitung der Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie übernehmen. Ihre Ausbildung am Universitätsspital Zürich und ein längerer Aufenthalt (Forschung/Subspezialisierung in gynäkologischer Onkologie) in Australien haben ihr gezeigt, wie wichtig der Dialog zwischen Klinikern und Forschern ist. Am Royal Hospital for Women in Sydney (Prof. Neville Hacker) konnte sie die Forschungsarbeiten zum Ovarialkarzinom mit neuem Input weiterführen und vor allem auch die genetischen Aspekte untersuchen. Prof. Heinzlmann hofft, dass es bei diesem Tumor bald Fortschritte geben wird, wenn die unterschiedlichen Formen besser erforscht sind [1].

Als das Erfolgsbeispiel für translationale Forschung innerhalb der Onkologie führte sie das Philadelphia Chromosom an, das als Verursacher der CLL erkannt wurde und für das mit Glivec eine passgenaue Therapie entwickelt wurde. Kliniker aller Disziplinen, Forscher, Hausärzte und nicht zuletzt Patienten sind an translationaler Forschung beteiligt.

Problem Nummer 1 beim Ovarialkarzinom seien die *unspezifischen Symptome*, die oft zu einer Verzögerung der Diagnose führen.

Das zweite noch ungelöste Problem ist die *Heterogenität* der Erkrankung, von ihrer Histologie her sind 75–80% serös, 10% endometrioid, 10% muzinös, 1% klarzellig, 1% übergangszellig und 1% undifferenziert. Damit verbunden ist das 3. Problem, die Diskussion um den *Ursprungsort und die Entwicklung der Erkrankung*. Es gibt Überschneidungen mit anderen Tumoren des Bauchraumes, die eine identische Histologie aufweisen. So hat die Forschungsgruppe von Frau Prof. Heinzlmann zum Beispiel bereits herausgefunden, dass muzinöse Tumoren ganz klar anders sind als die weiteren Entitäten, also auch anderen Ursprungs. Prof. Heinzlmann geht davon aus, dass die meisten der fortgeschrittenen muzinösen Ovarialkarzinome aus dem Gastrointestinaltrakt stammen. „Bei so einem vielfältigen Krankheitsbild kann die Behandlung nicht nach dem Motto „eine für alle“ erfolgen“, sagte Prof. Heinzlmann. In allen Bereichen wie maximale Tumorentfernung, Staging und Chemotherapie liegt noch Entwicklungspotenzial.

Problem Nr. 4 ist die Frage, ob ein Karzinom eine genetische Erkrankung sein kann? Bis zu 90% der epithelialen Ovarialkarzinome treten sporadisch auf, 10–15% hereditär. Von den hereditären Formen haben 60% auf Chromosom 17 eine BRCA1, 30% auf Chromosom 13 eine BRCA2 Mutation, 5% gehören dem Lynch II Syndrom an. Neueste australische Forschungsergebnisse zeigen jedoch, dass sogar 44% der serösen Karzinome eine Mutation in BRCA1/2 aufweisen [2]. Durch eine prophylaktische Adnexektomie nach Beendigung der Familienplanung kann bei genetisch belasteten Frauen eine Risikoreduktion von 96% erzielt werden.

Im Argen liegt auch noch Problem Nr. 5, die *Früherkennung*. Der bisher eingesetzte Tumormarker CA 125 ist nicht spezifisch. Erhöhte Serumwerte nach einem Ovarialkarzinom sind hauptsächlich geeignet zum Monitoring eines Relapse. HE 4 Human Epididymis 4 ist ein weiterer überexprimierter, ebenfalls nicht ganz spezifischer



Prof. Viola Heinzelmann



Prof. Thierry Girard



Dr. med. Doris Straus

Biomarker. Prof. Heinzelmann: „Ich bin bei der Bestimmung von Tumormarkern zurückhaltend, weil sie bei den Patientinnen unnötig Ängste schüren“ und wir eine symptomatische Patientin behandeln, nicht einen Tumormarker“. Ziel müsse sein, stets die „Quality of Life“ der Patientin vor Augen zu haben und sie ein unbelastetes Leben führen zu lassen bis sie symptomatisch wird, nicht sie von einem Tumormarker-Test zum nächsten zittern zu lassen.“

Wohin geht die Forschung beim Ovarialkarzinom? Die Forschungsgruppe von Frau Prof. Heinzelmann hat es sich zur Aufgabe gemacht, Kohlenhydrat-Strukturen an der Oberfläche von Tumorzellen genauer zu untersuchen. Dies könne diagnostisch wie therapeutisch genutzt werden. Wie bei den Blutgruppen sind Anti-Glykan-Antikörper in der Lage, auch Tumorzellen Zelllinien zu detektieren. So hat man zum Beispiel bereits herausgefunden, dass muzinöse Tumoren ganz klar anders sind als die weiteren Entitäten, also auch anderen Ursprungs. Prof. Heinzelmann geht davon aus, dass diese Tumoren aus dem Rektum kommen. Der Marker P1 ist bereits in der Lage, im Aszites oder im Serum maligne Zellen aufzuspüren und hat hierbei eine bessere Detektionsrate als der Standard-Tumormarker CA125.

Geburtshilfliche Analgesie

Interdisziplinär ging es weiter mit **Prof. Thierry Girard**, der mit seinen Ausführungen zur geburtshilflichen Analgesie weit verbreitete Dogmen aufbrechen wollte. Jede Schwangerschaft und Geburt sei ein kardialer Belastungstest, führte er aus. Frauen mit kardialen Problemen brauchen medizinisch indiziert eine Analgesie. Aber auch „normale“ Gebärende sollten nicht länger mit dem Hinweis getröstet werden, dass erst ab einer bestimmten Muttermundweite eine peridurale Anästhesie PDA gelegt werden kann. Dieses Dogma sei durch keine Studien belegt und sollte nicht mehr weitergeführt werden. Die Sectio-Rate steige durch eine PDA nicht an, instrumentelle Unterstützung (Vakuum) brauchen Frauen mit einer PDA allerdings schon häufiger. Die Immobilisierung ist kein Gegenargument mehr, es gibt keinen Unterschied im Outcome, ob eine Frau aufsteht und sich bewegt oder nicht. In der COMET-Studie wurden spinale, epidurale und on demand Applikation verglichen. Ergebnis: Alle in etwa gleich wirksam mit gleicher Sectiorate (28/29/28%) [3]. Die Angst, nach einer PDA länger Rückenschmerzen zu haben, ist nicht belegt. Wichtigste Nebenwirkung der Anaesthetie kann eine Hypotonie sein.

Eine wichtige Diskussion in seinen Fachkreisen ist die Frage was besser sei: die kontinuierliche oder intermittierende Infusion des Analgetikums bei der neuraxialen Applikation. Die epidurale (Synonym: peridurale) Analgesie wird heute als patientinnenkontrollierte Epiduralanalgesie (PCEA) durchgeführt. Die kontinuierliche Basisinfusion wird relativ tief dosiert, und die Patientin wird angehalten, selber epidurale Boli auszulösen. Ein Bolus verteilt sich über eine deutliche grössere Fläche als eine kontinuierliche Infusion. Aus diesem Grund wird bei der PCEA bei gleicher Analgesie signifikant weniger Lokalanästhetikum benötigt [4]. Zur Remifentanyl-PCA wollte Prof. Gerard nur den Satz zitieren: „is perfectly safe for the baby, as long as the mother does not stop breathing.“

Fazit: Besteht eine medizinische Indikation für eine peripartale Schmerztherapie, so ist die neuraxiale Analgesie klar die Methode der Wahl. Sie bietet nicht nur eine signifikant bessere Analgesie und Stressreduktion, sondern kann auch zügig in eine Anästhesie zur Sectio caesarea erweitert werden.

Screening vor Pillenabgabe?

Von vielen Frauen wird die Pille sehr gut vertragen, und sie zeichnet sich durch einen tiefen Pearl-Index aus. **Prof. Dr. Christoph R. Meier** fasste als Pharmakologe die aktuelle Datenlage zur Sicherheit der alten, neuen und allerneuesten oralen Kontrazeptiva zusammen. Mit jeder neuen Pillengeneration werde diese Diskussion erneut entfacht, sagte er. „In der Schweiz gab es in 20 Jahren 120 Spontanmeldungen von venösen Thromboembolien unter hormonalen Kontrazeptiva, die Meldungen erfolgten nicht Pillen-bezogen. Damit dürfte aber nur die Spitze eines Eisberges erfasst sein“, meinte Prof. Meier. Viele Studien, die in Metaanalysen einfließen und die Debatten befeuern, seien älteren Datums oder enthalten methodologische Schwächen, auf neue Studie folge Gegenstudie. Klar sei, dass es Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum gebe, das aber durch Weiterentwicklungen verbessert werden konnte [5].

Die am häufigsten berichteten UAW der Pille sind Spannungsgefühl in der Brust, Kopfschmerzen, gastrointestinale Unverträglichkeit oder Stimmungsschwankungen, welche aber oftmals vorübergehender Natur sind. Die vorhandene Angst vor Gewichtszunahme bei Einnahme oraler Kontrazeptiva ist Studien zufolge statistisch gesehen weitgehend unbegründet, wobei es im Einzelfall aber durchaus zu namhafter Gewichtszunahme kommen kann.

Orale Kontrazeptiva reduzieren das Risiko, an einem Ovarial- oder einem Endometriumskarzinom zu erkranken, das Brustkrebsrisiko erhöht sich unter der Pille nicht nennenswert.

Die am häufigsten diskutierte, insgesamt aber nicht sehr häufige UAW ist die venöse Thromboembolie, auf die Prof. Meier ausführlich einging. Das Risiko steigt mit höherer Östrogendosis an, ist im ersten Einnahmejahr am höchsten, und ist für orale Kontrazeptiva der 3. Generation etwas höher als für diejenigen der 2. Generation. Individuelle genetisch prädisponierte Gerinnungsstörungen erhöhen in Kombination mit der hormonellen Pille das Venenthromboserisiko stark, und auch Rauchen ist ein Risikofaktor. Es ist deshalb sehr wichtig, dass Neuanwenderinnen von oralen Kontrazeptiva sorgfältig über mögliche Risiken informiert werden und dass in der Anamnese abgeklärt wird, ob keine relevanten Kontraindikationen vorliegen. „Müssen, sollten wir vor der Abgabe screenen?“ fragte Prof. Meier. Die Diskussion dazu sei im Gange, erklärte er, die Schweiz könnte eine Vorreiterrolle einnehmen.

Die Epidemiologin **Dr. Astrid van Hylckama** aus den Niederlanden hat mit ihrer Arbeitsgruppe untersucht, worauf gescreent werden sollte: Protein C, Protein S, Antithrombindefizienz, Faktor-V-Leiden FVL, Prothrombin 20210A Mutation. Die Number Needed to Screen um Trägerinnen des FVL zu finden, wäre bei ca. 2 250 000.

Vier von zehn sind ausgebrannt

Ein Burnout kann jeden treffen. In einer Befragung junger Assistenzärzte [6] litten zu Beginn der Studie 18% und am Ende 25% unter anhaltendem Stress durch hohe Arbeitsanforderung. **Dr. med. Doris Straus**, Chefärztin der Clinica Holisitca Engiadina, beschrieb Gedanken, die wohl jeder kennt: „Ich kann nicht mehr, wozu mache ich das alles, ich schaffe das nicht mehr...“ Zur Burnoutfalle wird Arbeitsstress, wenn keine Erholung mehr stattfindet. Für die Psychohygiene ist das Erkennen der eigenen Belastungsgrenzen, Selbstsorge und Abgrenzungsfähigkeit essenziell. Im Burnout schliesslich ist alles reduziert: Engagement, Berufszufriedenheit, Lebens- und Beziehungsqualität. Eine höhere Fehleranfälligkeit und unprofessionelles Verhalten können die Folge sein. Spätestens ab da gilt es, Hilfe zu suchen. Der Rat der Expertin an die Zuhörer in Basel: „Nehmen Sie sich selbst so ernst wie Ihre Patientinnen!“

▼ SMS

Quelle : 47. Jahresfortbildungsveranstaltung der Frauenklinik Basel, 20. September 2012

Literatur:

1. Heinzelmann-Schwarz V. : Epithelial ovarian cancer - a change of paradigm. *Ther Umsch.* 2011 Oct;68(10):565–72
2. Alsop K et al. : BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2654–63
3. Wilson MJA, Macarthur C, Cooper GM, Shennan A.: COMET Study Group UK. Ambulation in labour and delivery mode: a randomised controlled trial of high-dose vs mobile epidural analgesia. *Anaesthesia.* 2009; 64(3): 266–72
4. Halpern SH, Carvalho B.: Patient-Controlled Epidural Analgesia for Labor. *Anesth Analg.* 2009; 108(3): 921–28
5. Meier CR: Risiken oraler Kontrazeptiva. *Therapeutische Umschau* 2011;68:345–325
6. Buddeberg-Fischer B, Stamm M, Buddeberg C, Bauer G, Hämmig O, Klaghofer R (2008) Arbeitsstress, Gesundheit und Lebenszufriedenheit junger Ärztinnen und Ärzte. Ergebnisse einer Schweizer Longitudinalstudie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift DMW*, 133(47): 2441–2447