

Gynäkologe 2008 · 41:924–926
 DOI 10.1007/s00129-008-2268-8
 Online publiziert: 30. Oktober 2008
 © Springer Medizin Verlag 2008

Redaktion

K. Diedrich, Lübeck
 R. Felberbaum, Kempten
 S. von Otte, Lübeck

**Folgender Originalbeitrag wurde für Sie
 gelesen und kommentiert:**

K. Bhatia et al. (2008) A randomised controlled trial comparing GnRH antagonist Cetrorelix with GnRH agonist Leuprorelin for endometrial thinning prior to transcervical resection of endometrium. BJOG 115: 1214–1224

Die transzervikale Endometriumresektion ist eine etablierte Methode, um Patientinnen mit Blutungsanomalien zu behandeln, bei denen eine medikamentöse Therapie versagt hat. Dieser Eingriff bietet eine weniger invasive Alternative zur Hysterektomie. Eines der wesentlichen Erfolgskriterien der Operation ist die vollständige Entfernung oder Zerstörung des Endometriums. Deshalb sind die Aussichten am günstigsten bei einer Endometriumdicke von weniger als 4 mm in der unmittelbar postmenstruellen Phase. Da es aber logistische Probleme mit sich bringt, die Resektion zuverlässig für genau diesen Zeitpunkt zu planen, werden im Vorfeld häufig Substanzen eingesetzt, um das Endometrium entsprechend vorzubereiten. GnRH (Gonadotropin-releasing Hormon)-Agonisten sind derzeit die hierfür am häufigsten verwendete Wirkstoffgruppe. Um den erwünschten Effekt auf das Endometrium zu erreichen, muss das Medikament mindestens 3 Wochen präoperativ gegeben werden, was eine lange Behandlungsperiode bedeutet. Nebenwirkungen sind beispielsweise oder Hitzewallungen, an denen bis zu 64% der Patientinnen bei 2-mal täglicher Gabe leiden. GnRH-Antagonisten wirken im Gegensatz dazu schneller und erfordern eine kürzere Behandlungsdauer, wodurch sich auch die

R. Felberbaum

Frauenklinik Klinikum Kempten Oberallgäu, Kempten

Cetrorelix vs. Leuprorelin vor Endometriumresektion

Nebenwirkungsrate reduziert. Diese Stoffgruppe könnte daher eine Alternative vor Endometriumresektion sein. Nach klinischen Beobachtungen kamen die Autoren der randomisierten, kontrollierten Studie zum Vergleich des GnRH-Antagonisten Cetrorelix mit dem GnRH-Agonisten Leuprorelin zur Endometriumverschmälerung vor transzervikaler Endometriumresektion zu dem Schluss, dass die einmalige subkutane Gabe von 3 mg Cetrorelix 4–7 Tage vor geplanter Endometriumresektion bei den meisten Patientinnen zuverlässig eine Abbruchblutung induziert und so die gewünschte Verschmälerung des Endometriums herbeiführt.

Methoden

An der Studie konnten prämenopausale Frauen teilnehmen, die sich einer Endometriumresektion unterziehen wollten. Sie wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt und erhielten entweder 3,75 mg Leuprorelin (1 ml; Kontrollgruppe) oder 3 mg Cetrorelix (3 ml; Interventionsgruppe) jeweils als s.c.-Injektion. Dabei wurde Leuprorelin 3–4 Wochen vor der Operation verabreicht, Cetrorelix 4–7 Tage vorher. Alle Frauen erhielten zum jeweils anderen Zeitpunkt eine Placeboinjektion mit NaCl-Lösung, um die Verblindung zu gewährleisten. Außerdem wurden dabei Blutproben entnommen, um die Serumkonzentrationen von LH, FSH, Östradiol und Progesteron zu bestimmen.

Ziel der Studie war es, die Wirkung von Cetrorelix mit der von Leuprorelin als Standardtherapie zu vergleichen. Primäre Endpunkte waren die Amenorrhörate 6 Monate nach dem Eingriff sowie die

Dicke des Endometriums, gemessen mittels transvaginaler Sonographie am Tag vor der Operation. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Nebenwirkungsprofil, Dauer des operativen Eingriffs, Komplikationsrate und Zufriedenheit der Patientinnen.

Ergebnisse

Für die Auswertung standen die Daten von 100 Patientinnen zur Verfügung, 50 in jeder Behandlungsgruppe. Die Amenorrhörate 6 Monate nach dem Eingriff war unter beiden Medikamenten hoch und betrug 80% für Cetrorelix (n=42) und 84% für Leuprorelin (n=42). Dabei bestand zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Endometriumdicke am Tag vor dem Eingriff lag bei allen Patientinnen <4 mm, die Ergebnisse unter Leuprorelin waren etwas günstiger, wenngleich klinisch nicht bedeutsam. Die Übersicht während der Operation war in beiden Gruppen vergleichbar (gute Übersicht bei 47 Patientinnen unter Cetrorelix und bei 49 unter Leuprorelin), und auch die Dauer des Eingriffs war ähnlich (31,9 vs. 29,6 Minuten). Unter Leuprorelin traten bei mehr Frauen Hitzewallungen auf (15 vs. 6 bzw. 30 vs. 12%), was sich als statistisch signifikant erwies.

Kommentar

Mit Recht weisen die Autoren darauf hin, dass neuere und weniger aufwendige Verfahren, z. B. die Endometriumkoagulation mittels des NOVASURE®-Verfahrens oder die Einlage hormonaktiver intrauteriner Spiralen, der operativ-hysteros-

kopischen Endometriumablation langfristig den Rang ablaufen werden. Solange aber – und dies gilt im Moment für Deutschland – eine Behandlung mit dem NOVASURE®-Verfahren von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen wird und auch die Einlage einer MIRENA® zu Lasten der Patientin geht, solange wird dieses Verfahren seine Bedeutung und Indikation behalten.

Um ein optimales therapeutisches Ergebnis im Sinne einer stabilen postoperativen Amenorrhö, oder aber zumindest im Sinne einer deutlichen Besserung der bestehenden Hypermenorrhöen zu erzielen, ist eine medikamentöse Vorbereitung sinnvoll. Es konnte gezeigt werden, dass eine Ausdünnung des Endometriums vor Durchführung der operativen Hysteroskopie auch in den Händen erfahrener Operateure eine Verkürzung der Operationszeiten und eine höhere Amenorrhörate ermöglicht [1]. Allerdings ist die ovarielle Funktionssuppression über 4–6 Wochen mittels eines GnRH-Agonisten mit den typischen neurovegetativen Nebenwirkungen wie Hitzewallungen und Schweißausbrüchen verbunden.

➤ **GnRH-Antagonisten haben keine intrinsische Aktivität und wirken fast sofort**

Während nun GnRH-Agonisten nach einer kurzen Phase, in der die Gonadotropine in supraphysiologischer Menge von der Adenohypophyse sezerniert werden über eine Internalisierung und einen Abbau der Ligand-Rezeptor-Komplexe zur Desensibilisierung der gonadotropen Zellen führen, können GnRH-Antagonisten innerhalb von Stunden zu einer tiefen Suppression der Gonadotropinsekretion führen. GnRH-Antagonisten haben wie die agonistischen Analoga eine hohe Affinität zum GnRH-Rezeptor, besitzen aber keinerlei intrinsische Aktivität. Dies erklärt, warum durch eine klassische kompetitive Rezeptorblockade eine solche unverzügliche Wirkung, gefolgt von einer Unterdrückung der ovariellen Funktion erzielt werden kann.

Eine „short term treatment“ zur präoperativen Vorbereitung bei geplanter Myomenukleation war schon früher beschrieben worden [2]. Hier nun setzten die

Hier steht eine Anzeige.



Autoren das im Handel erhältliche Cetrorelix in der Dosis von 3 mg als intermediäres Depotpräparat für das „endometrial thinning“ ein, und verglichen es in einer prospektiv randomisierten Studie mit einer einmaligen Gabe von Leuprorelin-Depot. Die Ergebnisse dieser Studie sind bemerkenswert.

Alle Messungen der Endometriumdicke am Tag der durchzuführenden Operation ergaben statistisch signifikant niedrigere Werte nach Anwendung von Leuprorelin-Depot im Vergleich zur 3-mg-Cetrorelix-Gabe. Die durchschnittliche Dicke des „single layer“ betrug in der Leuprorelin-Gruppe 1,96 mm, in der Cetrorelix-Gruppe 2,5 mm. Auch wenn dieser Unterschied statistisch signifikant war, so hatte er doch keine klinische Relevanz. Entscheidend ist die Beobachtung, dass alle vorbehandelten Frauen in beiden Gruppen immer eine Endometriumdicke von <4 mm aufwiesen.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Qualität der Visualisierung, der Operationsdauer, dem Auftreten von operativen Problemen oder eines „Fluid-overload“-Syndroms.

Entscheidend ist, dass die Amenorrhörate in beiden Gruppen hoch war, und zwar 80% in der Cetrorelix- und 84% in der Leuprorelingruppe, ohne dass dieser Unterschied statistische Signifikanz erreichen konnte. Gleiches gilt für die Zufriedenheit mit dem therapeutischen, langfristigen Ergebnis der Operation. Dafür war die Inzidenz der typischen neurovegetativen Folgen des Östrogenentzugs deutlich höher in der Leuprorelingruppe, nämlich 30% im Vergleich zu nur 12% in der Cetrorelix-Gruppe.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Gabe von 3 mg Cetrorelix 4–8 Tage vor der operativ hysteroskopischen Endometriumablation eine elegante und wirksame Form der Vorbereitung darstellt, die die Patientin deutlich weniger in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Allerdings ist das Präparat teuer und ist nicht für diese Indikation zugelassen. Daher wird der „Off Label Use“ von Cetrorelix in der 3mg – Dosis zur Vorbereitung der operativen Hysteroskopie – zumindest in Deutschland – eine Ranke bleiben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Felberbaum
Frauenklinik Klinikum Kempten Oberallgäu
Robert-Wexler-Str. 50, 87439 Kempten
Ricardo.Felberbaum@Klinikum-kempten.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Donnez J, Vilos G, Gannon MJ et al. AZTEC Study Group (2001) Goserelin acetate (Zoladex) plus endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a 3-year follow-up evaluation. *Fertil Steril* 75(3): 620–622
2. Felberbaum RE, Küpker W, Diedrich K (2002) Will GnRH antagonists assist in the treatment of benign gynaecological diseases? *Reprod Biomed Online* 5 Suppl 1(3): 68–72

Brustkrebs gezielt bestrahlen – schon während der Operation

Brustkrebs ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland erkranken jährlich über 57.000 Frauen. Bei der Behandlung kam eine Strahlentherapie bislang immer nach der brusterhaltenden Operation zum Einsatz. Eine neue Methode erlaubt es Ärzten nun, einen Teil der Bestrahlung bereits während der Operation punktgenau zu verabreichen.

An der Stelle, an der ein Brusttumor entfernt wurde, bilden sich bis zu 90 Prozent aller Rezidive. Deshalb ist es sinnvoll, dieses Hochrisikogebiet sofort, hochdosierte und gezielt zu bestrahlen. Hierzu führen die Ärzte einen kugelförmigen, bis zu fünf Zentimeter großen Strahlkopf direkt in die Wundhöhle ein; dieser erlaubt eine punktgenaue Bestrahlung: Am Zielort ist die Strahlendosis sehr hoch, zur Umgebung hin fällt sie steil ab, so bleibt das umliegende Gewebe verschont. Die bisherigen Studienergebnisse sind sehr vielversprechend: Nach fünf Jahren bildeten sich bei weniger als zwei Prozent der Patientinnen neue Tumore in der operierten Brust.

Geeignet ist das IORT-Verfahren (intraoperative Radiotherapie) vor allem für ältere Patientinnen mit kleinen und wenig aggressiven Tumoren. In den meisten Fällen kommt nach Operation und IORT noch eine Bestrahlung der gesamten Brust von außen zum Einsatz. Die Dauer dieser ambulanten Strahlentherapie verkürzt sich durch die vorherige IORT um etwa zwei Wochen.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.