



UniversitätsKlinikum Heidelberg

NEWSLETTER

Universitäts-Frauenklinik

**Sehr geehrte, liebe Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,**

06. Juli 2015

AUSGABE III/2015

Der Sommer ist da -

und mit ihm der Beginn einer neuen vielversprechenden Myom-Studie des interdisziplinären Myom-zentrums hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von ESN364. Genauer zum Ablauf sowie Ein- und Ausschlusskriterien können Sie dem nachfolgenden Artikel entnehmen. Ebenso starten, nach den bahnbrechenden Ergebnissen beim Melanom, neue innovative Studien zur Immun-Checkpoint-Blockade beim metastasierten Mamma-Carcinom. Auch hierüber wollen wir sie in dieser Ausgabe des Newsletters informieren.

MUC1-Antikörper als prognostische Marker beim primären Mammacarcinom?- In der im Mai im Journal of Oncoimmunology akzeptierten Arbeit gehen die Kollegen aus der Arbeitsgruppe Immunologie und translationale Immuntherapie des Mammakarzinoms dieser Frage nach. Eine Zusammenfassung können Sie ebenfalls in dieser Ausgabe lesen.

Auch neuste Erkenntnisse vom IUGA 2015 bezüglich chronic pelvic pain, der aktuelle Stand der HPV-Impfung sowie eine Nachlese vom 2. interdisziplinären Herzsymposium an der Universitätsfrauenklinik mit Schwerpunkt auf der intrauterinen arrhythmischen Therapie sind die Themen dieses Newsletters.

Ich wünsche uns allen schöne Sommermonate,

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. C. Sohn

Aktuelles aus dem Interdisziplinären Myom-
zentrum: Die neue Myomstudie
ESN364 UF 02

PD Dr. M. Wallwiener

Eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIa-Studie, bei der ESN364 über 12 Wochen oral verabreicht wird, um die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Frauen mit Gebärmuttermyomen zu beurteilen.

Was ist das Ziel der Studie?

Während der doppelblinden Phase wird Ihre Patientin entweder für eine der beiden Dosierungen von ESN364 oder ein Placebo rando-

misiert und erhält für 12 Wochen die Studienbehandlung. Insgesamt dauert die Studie 22 bis 28 Wochen. Dies umfasst eine Screening- und eine Erstuntersuchungsphase von bis zu 10 Wochen, 12 Wochen Behandlung und eine Nachuntersuchung ca. 6 Wochen nach Behandlungsende. Wir werden Ihnen und Ihrer Patientin alle neuen relevanten Informationen mitteilen, so wie diese verfügbar sind.

Welche Patientinnen können teilnehmen?

- Prämenopausal; Myome zwischen 3 – 10 cm
- Keine chirurgische Vorbehandlung der Myome; kein ESMYA
- Patientinnen, die noch keine Gebärmutteroperation hatten (mit einigen Ausnahmen)

Inhalt/ Themen

- Die neue Myomstudie
ESN364_UF_02
- Immun-Checkpoint-Blockade beim metastasierten Mammakarzinom: Neue Studien am NCT
- MUC1 Antikörper: Prognostischer Marker beim primären Mammakarzinom?
- Chronic pelvic Pain (CPP)
- HPV-Impfung
- Intrauterine arrhythmische Therapien bei fetaler Tachykardie
- Preise
- Termine

- oder bei denen noch nicht beide Eierstöcke chirurgisch entfernt wurden;
- Einverständnis, während der Studie eine angemessene Verhütungsmethode entsprechend den Empfehlungen des Studienarztes anzuwenden (hormonelle Verhütungsmethoden sind während der Studie nicht erlaubt);
- Endometrium-Biopsie an zwei verschiedenen Punkten während der Studie

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, können Sie sich gerne jederzeit an den Prüfartz wenden:

Name der Prüfärzte:

Priv. Doz. Dr. med. Markus Wallwiener (markus.wallwiener@med.uni-heidelberg.de)

Priv. Doz. Dr. med. Joachim Rom (joachim.rom@med.uni-heidelberg.de)

Weitere Informationen

<http://www.klinikum.uniheidelberg.de/Myomzentrum>

MUC1 Antikörper: Prognostischer Marker beim primären Mammakarzinom?

PD Dr. C. Domschke

Das Immunsystem ist die schlagkräftigste Waffe des Körpers im Kampf gegen Krankheitserreger. Gleichzeitig besitzt das Immunsystem die einzigartige Fähigkeit zur gezielten Erkennung und Abstoßung von bösartigen Tumoren. Daher steht die Immuntherapie immer mehr im Mittelpunkt des klinischen und wissenschaftlichen Interesses, da sie eine effektive, nebenwirkungsarme und nachhaltige Therapie unter Nutzung körpereigener Ressourcen verspricht. Somit ist die Etablierung der Immuntherapie als effiziente Ergänzung zu onkologischen Standardtherapieverfahren ein zentrales Ziel der aktuellen Forschung.

Die Bedeutung von T-Zellen als prognostischer Marker sowie als therapeutisches Agens ist mittlerweile wissenschaftlich und klinisch unumstritten. Zunehmend jedoch werden das Immunsystem und seine verschiedenen zellulären Subgruppen in ihrer Gesamtheit und in ihren gegenseitigen Interaktionen untersucht. Hierbei rücken Antikörper-produzierende B-Zellen zunehmend in den Fokus der Wissenschaft. Antikörper werden als Reaktion auf spezifische Antigene produziert und unterstützen so das Immunsystem bei der Abwehr von Pathogenen. So basiert beispielsweise die Wirksamkeit der meisten verfügbaren Impfstoffe auf der Induktion hochspezifischer Antikörper

perantworten. Zudem werden Antikörper bekanntermaßen als biologische Therapeutika zur Behandlung infektiöser und nicht-infektiöser Erkrankungen eingesetzt. Aufgrund der enormen Vielfalt des B-Zell-Repertoires kann bei nahezu jedem Antigen eine Antikörperantwort induziert werden. So ist es auch bekannt, dass B-Zellen durch Antikörperproduktion gegen tumor-assoziierte Antigene maligne Zellen eliminieren können. Hierbei gilt das polymorphe epitheliale Mucin 1 (MUC-1) als eines der spezifischsten tumorassoziierten Antigene bei Brustkrebspatientinnen.

In der Universitätsfrauenklinik wurden nun 288 nicht-metastasierte, primäre Mammakarzinompatientinnen hinsichtlich Antikörperantwort gegen MUC-1 mittels ELISA-Testverfahren untersucht und über einen medianen Zeitraum von 148 Monaten nachverfolgt. In diesem Zusammenhang wurden die Antikörper IgG und IgM sowie verschiedene Untergruppen getestet. MUC-1-spezifische IgG-Antikörper konnten bei ca. 20% der Patientinnen (61/288) nachgewiesen werden, MUC-1-spezifische IgM-Antikörper bei ca. 30% (89/288). In den verschiedenen Antikörper-Subklassen (IgG1-4) lag die Detektionsrate relativ homogen um 10%. In der Kaplan-Meier Analyse zeigte sich die Prävalenz von MUC-1-spezifischen IgG-Antikörpern sowohl univariat als auch multivariat als positiver prognostischer Faktor im Hinblick auf das Gesamtüberleben. So hatten Patientinnen mit MUC1-spezifischen IgGs eine 10-Jahres-Überlebensrate von 91% - verglichen mit 71% bei Patientinnen ohne eine solche Immunantwort. Ein ähnlicher Vorteil zeigte sich nicht im Hinblick auf MUC-1-spezifische IgM- oder IgG1-4-Antikörper.

Somit lässt sich zusammenfassend sagen, dass humorale, B-Zell-vermittelte Immunantworten eine essentielle Rolle in Tumor-Immuninteraktionen zu spielen scheinen. Jedoch auch hier ist eine differenzierte Analyse des gesamten Immunsystems von außerordentlicher Bedeutung, da anscheinend verschiedene, immunologische Subgruppen selbst innerhalb einer Zellpopulation unterschiedliche Aufgaben übernehmen. Perspektivisch eröffnet ein Testverfahren hinsichtlich MUC-1-spezifischer Antikörper jedoch die Möglichkeit Patientinnen zu identifizieren, die aufgrund ihrer Hochrisikosituation von einer zusätzlichen adjuvanten Therapie oder möglicherweise auch von MUC-1-gerichteten Immuntherapien profitieren können. In diesem Zusammenhang planen wir nun eine offene, prospektive Studie für 2015/2016, bei welcher wir wieder auf Ihre

Unterstützung zählen.

Literatur:

"Mucin 1-specific B cell immune responses and their impact on overall survival in breast cancer patients"
Oncoimmunology; accepted; May 2015
Fremd C, Stefanovic S, Beckhove P, Pritsch M, Lim H, Wallwiener M, Heil J, Golatta M, Rom J, Sohn C, Schneeweiss A, Schuetz F, Domschke C

Immun-Checkpoint-Blockade beim metastasierten Mammakarzinom: Neue Studien am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) nach spektakulären Ergebnissen beim malignen Melanom

Dr. C. Fremd, F. Cohrs, Prof. Dr. A. Schneeweiß

Zeichnet sich eine effiziente Immunantwort gegenüber Tumoren durch die hohe Zahl tumorspezifischer, zytotoxischer T-Lymphozyten aus, welche Tumorzellen angreifen, wurde bisher versucht diese zellulären Bestandteile des Immunsystems zu aktivieren. Hier scheint ein Paradigmenwechsel statt zu finden. Eine neue Klasse von zielgerichteten Immuntherapeutika verfolgt einen grundsätzlich anderen Weg.

Es ist bekannt dass eine Reihe regulatorischer Rezeptoren auf der Oberfläche von Immunzellen eine überschießende Reaktion des Immunsystems verhindern. Diese Mechanismen unterdrücken die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen. Gleichzeitig werden sie durch Tumorzellen genutzt, welche sich auf diese Weise einer effektiven Immunantwort entziehen („immune escape“). Immun-Checkpoint-Inhibitoren stören die Achse hemmender Immunregulation und lösen so die „Bremse“, um eine effiziente Tumorkontrolle durch das körpereigene Immunsystem zu ermöglichen.(1)

Der monoklonale Antikörper gegen CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), ältester Vertreter dieser Substanzklasse, konnte in seiner Zulassungsstudie beim malignen Melanom den Anteil der Langzeitüberlebenden verdoppeln. Inzwischen liegen Überlebensdaten über einen Zeitraum von 10 Jahren bei mehr als 5000 Patienten vor, die einen anhaltenden Effekt dieser Therapie bestätigen.(2) Während der Checkpoint CTLA-4 besonders die Interaktion zwischen T-Lymphozyt und dendritischer Zelle steuert, reguliert PD-1 (Programmed cell death protein 1), ein weiterer Checkpoint, auch die Interaktionen der Tumorzelle mit der Mikroumgebung, antigenpräsentierenden Zellen und T-Lymphozyten.(1)

Die Immun-Checkpoint-Blockade bietet dabei Vorteile gegenüber konventionellen Therapien. So ist der Eingriff in die PD1/PD-L1 Achse unabhängig von spezifischen Tumorantigenen (im Gegensatz zu Tumorzellen) und damit auch unabhängig von bedeutenden Mechanismen der Resistenzentwicklung wie sie bei nahezu allen onkologischen Systemtherapien beobachtet werden. PD-L1, der Ligand von PD-1 wird nicht nur auf Immunzellen sondern auch auf Tumorzellen gefunden. Eine noch bessere Wirksamkeit durch die Blockade von PD-L1 scheint deshalb möglich.

Ob die bisherigen, überraschend guten Ergebnisse auf das Mammakarzinom übertragbar sind wird derzeit intensiv erforscht. Im Vergleich zu anderen Mammakarzinomen steht dabei das triple-negative Mammakarzinom im Fokus da es eine hohe Zahl tumorinfiltrierender Lymphozyten aufweist.(3) Gleichzeitig zeigt sich eine im Vergleich starke Expression von PD-L1 auf der Tumoroberfläche.(4)

Im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Meetings (Texas, USA) im Dezember des vergangenen Jahres wurden für das metastasierte, triple-negative Mammakarzinom erstmals Daten einer Phase I Studie mit PD-1/PD-L1 gerichteter Therapie vorgestellt. Die Monotherapie mit einem monoklonalen Antikörper gegen PD-1 konnte in einer Kohorte von 27 Patientinnen eine Remission (Komplette Remission oder partielle Remission) in 19% und eine Stabilisierung der Erkrankung in weiteren 27% erreichen.(5) Die Therapie zeigte zudem ein günstiges Nebenwirkungsprofil. In einem weiteren Schritt wurde begonnen den Nutzen und die Sicherheit von MPDL 3280A, einem monoklonalen PD-L1 Antikörper zu evaluieren. Auch hier konnten vergleichbare Ergebnisse aus der Phase Ib Studie berichtet werden (Stabilisierung der Erkrankung in 27% der Patienten (n=54)).(6)

IMpassion130, die Phase III Studie von MPDL 3280A (international, multizentrisch, doppelblind, randomisiert und placebo-kontrolliert) untersucht nun diese Fragestellung am NCT Heidelberg unter der Leitung von Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiß und PD Dr. med. Frederik Marmé. Eingeschlossen werden Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs, jedoch ohne Vorbehandlung in der metastasierten Situation. Das Standardmedikament nab-Paclitaxel wird in beiden Behandlungsarmen verabreicht. Zusätzlich erfolgt die Gabe des Anti-PD-L1 Antikörpers oder entsprechendem Placebo nach Randomisierung (1:1). Eine ausgeprägte Expression von PD-L1 am Tumorgewebe ist

dabei kein notwendiges Einschlusskriterium. Neben dem Ausschluss einer cerebralen Metastasierung sollte ein guter Allgemeinzustand (ECOG 0-1) vorliegen.

Bei Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung. Eine Vorstellung zur Therapieplanung in unserer onkologischen Ambulanz am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg ist jederzeit gerne möglich.

Literatur:

1. Page, D. B., Postow, M. A., Callahan, M. K., Allison, J. P. & Wolchok, J. D. Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu. Rev. Med.* 65, 185–202 (2014).
2. Schadendorf, D. et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology* 33, 1889–1894 (2015).
3. Loi, S. et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Annals of oncology* 25, 1544–1550 (2014).
4. Ali, H. R. et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Annals of oncology* (2015). doi:10.1093/annonc/mdv192
5. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium: San Antonio, TX, 2014, December 8-13, 2014.*
6. Emens LA, Braiteh FS, Cassier PA, Delord J, Eder JP, Shen X et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *2014 San Antonio Breast Cancer Symposium: San Antonio, TX, 2014, December 8-13, 2014.*

Chronic Pelvic Pain (CPP)

Dr. K. Brocker

Chronische Schmerzen des weiblichen Beckens, englischsprachig als chronic pelvic pain (CPP) bezeichnet, sind ein häufig vorkommendes Phänomen mit noch unklarer, meist multifaktorieller, Ätiologie. Es handelt sich oft um eine Ausschlussdiagnose und ist meist ein langwieriges Procedere, welches sowohl den betroffenen Patientinnen als auch dem Behandler ein hohes Maß an Geduld abverlangt. Oft wechseln Patientinnen zahlreiche Male aus Frustration und therapierefraktärer Situation den Arzt, woraufhin jedes Mal aufs Neue ein anderer Behandlungsansatz verfolgt wird. Zahlreiche Gynäkologen und Urogynäkologen sehen sich mit dieser Problematik immer wieder konfrontiert, was zur zunehmenden Etablierung sogenannter Special Interest Groups CPP in entsprechenden frauenheilkundlichen Organisationen führt – wie zuletzt geschehen auf der Jahrestagung der IUGA 2015 in Nizza vom 9.-13. Juni 2015.

Entsprechend der Leitlinien der European Association of Urology von 2012 erfordert die Behandlung des CPP ein profundes Wissen der weiblichen Beckenorgane, sowie deren muskuloskelettalen, neurologischen, urologischen, gynäkologischen und psychologischen Aspekte und bedarf somit einer multidisziplinären Herangehensweise. Typische Schmerzursachen stellen die intraoperative oder intrapartale Verletzung des N. pudendus, Muskelverspannungszustände, unbehandelte Senkungszustände oder chronische Entzündungssituationen von z. B. Vagina und Blase dar, um nur einige wenige mögliche Ursachen zu nennen. Betroffene Patientinnen stellen sich meist mit Symptomen wie Dyspareunie, diffuse über den Tag verteilte Schmerzzustände im Becken, sakrale Schmerzen, Verspannungszuständen in angrenzenden Muskelsträngen, Dysurie oder vulvo-vaginales Brennen vor, welches sie stark in ihrer Lebensqualität einschränkt und teilweise mit ausgeprägter psychosozialer Komponente bei langem Leidensweg vergesellschaftet ist. Neben einer ausführlichen allgemeinen Anamnese und spezifischen Schmerz-anamnese inklusive visueller Analogskale, der gynäkologischen Untersuchung inkl. Ultraschall und infektiologisch-mikrobiologischen Diagnostik, werden zur weiteren Abklärung die palpatorische Beurteilung der Beckenbodentonisierung und Triggerpunktbeurteilung, sowie ggf. eine Zystoskopie, empfohlen. Da sich in nur seltenen Fällen eine klare Ursache herauskristallisiert, wird aktuell der multiprofessionelle Therapieansatz einer Behandlung durch nur einen Einzelnen vorgezogen. Dies beinhaltet die enge Betreuung durch ein Behandler-team bestehend aus z.B. (Uro-)Gynäkologen, Schmerztherapeuten, Physiotherapeuten und psychologischer Unterstützung. Darüber hinaus wird die ausführliche Aufklärung der Patientin über ihre oft schwierig behandelbare Schmerzsituation empfohlen. Auslösende Schmerzreize sollen zu Behandlungsbeginn vermieden werden, um eine sogenannte Zentralisierung des Schmerzes (Schmerzgedächtnis) zu vermeiden, z.B. zunächst Vermeidung von Geschlechtsverkehr bei Dyspareunie, da dies auch starke Einflüsse auf die Paarbeziehung und psychologischen Stress ausüben kann mit hoher Erwartungshaltung an die Behandlung. Mögliche Therapieansätze sind die Optimierung der Beckenbodentonisierung durch erfahrene Physiotherapeuten, ggf. unter Zuhilfenahme neuromodulatorischer Unterstützung (z.B. Elektrostimulation, Biofeedback). Eine gezielte manuelle Triggerpunktbehandlung

kann durch die Physiotherapeuten in Erwägung gezogen werden, sowie die medikamentöse Triggerpunktbehandlung mittels gezielter Injektion von Lokalanästhetika (Neuraltherapie) oder Botox durch die ärztlichen Behandler. Im weiteren Verlauf kann durchaus eine sakrale Nervenmodulation diskutiert werden. Medikamentös sind neben der kausalen Therapie bestehender Infektionen auch die Behandlung mit Antihistaminika in Erwägung zu ziehen, welche in Studien teilweise eine symptomlindernde Wirkung gezeigt haben. Darüber hinaus kann die Gabe von neuropathischen Schmerzmodulatoren wie Amitriptylin, Gabapentin oder Pregabalin von Erfolg gekrönt sein. Eine kurzzeitige intravesikale Therapie zur Behandlung einer Infektion oder zur Stärkung der Blasenschleimhaut kann ebenfalls herangezogen werden. Zu vermeiden jedoch, sind dauerhafte Gaben von oralen Antibiotika oder Steroiden, sowie dauerhafte intravesikale Applikation diverser auf dem Markt erhältlicher Präparate.

Patientinnen mit CPP haben oft einen langen Leidensweg hinter sich und stellen dann häufig eine enorme Herausforderung für den Gynäkologen da. Die Behandlung einer solchen Patientin im multiprofessionellen Team scheint ein vielversprechender Therapieansatz zu sein und könnte ohne großen Aufwand in den klinischen Alltag integriert werden.

HPV Impfung – aktueller Stand

Dr. J. Brucker

Seit 2006 sind in Deutschland 2 Impfstoffe gegen HPV auf dem Markt erhältlich. Cervarix® ein bivalenter Impfstoff gegen HPV 16/18 und Gardasil® ein quadrivalenter Impfstoff gegen HPV 6/11/16/18. Beide Impfstoffe sind sicher und gut verträglich. Außer lokalen Reaktionen und Fieber traten bei mehr als 130 Millionen Impfdosen sonstige Nebenwirkungen und Krankheiten nicht häufiger auf als bei gleichaltrigen nicht geimpften Mädchen und Frauen.

2014 änderte die Ständige Impfkommission (STIKO) ihre bisherige Impfempfehlung gegen HPV. Sie empfiehlt die Impfung aller Mädchen von 9 bis 14 Jahren (spätestens bis zum vollendeten 18. Lebensjahr). Die vollständige Impfserie sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein. Im Alter von 9 bis 13 Jahren (Gardasil®) bzw. 9 bis 14 Jahren (Cervarix®) ist aktuell ein 2-Dosen-Impfschema mit einem Impfabstand von 6 Monaten zugelassen.

Seit Ende 2014 ist von der FDA die mit Spannung erwartete nona- oder 9-valente HPV-Impfung für die USA zugelassen. Sie umfasst neben den in der quadrivalenten HPV-Impfung enthaltenen HPV Typen 6/11/16 und 18 die HPV Typen 31/33/45/52 und 58. Im Februar diesen Jahres erschien nun die Vollpublikation zu dieser Impfung (1)

14.215 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren wurden in diese internationale, randomisiert kontrollierte Studie eingeschlossen. Teilnehmerinnen erhielten im Interventionsarm den 9-valenten Impfstoff (3 Impfdosen), im Kontrollarm den 4-valenten Impfstoff Gardasil® (3 Impfdosen). Bei einem medianen Alter von 22 Jahren und einer Rate an Virgos von lediglich 2,4 % handelte es sich nicht um eine ideale per protocol Population (PP-Population). Ausgangshypothese war, dass die 9-valente Impfung einen äquivalenten Schutz vor HPV 6/11/16/18 bietet wie Gardasil® und zusätzlich einen hohen Schutz vor HPV 31/33/45/52/58.

Die nona-valente Impfung zeigte gegenüber Gardasil® keine geringere Wirksamkeit für HPV 6/11/16/18. In der PP-Population ergab sich weiterhin eine 96% Reduktion an persistierenden HPV 31/33/45/52/58. Infektionen und assoziierten hochgradigen Dysplasien.

Joua konnte in einer anderen Studie an 2500 CIN Läsionen zeigen, dass sich für 43-55 % aller CIN 1, 70-78 % der CIN 2, 85-91 % der CIN 3 und 100 % aller ACIS ein Nachweis von im 9-valenten Impfstoff enthaltenen HPV-Typen ergab (2). Die nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 35/39/51/56/59 fanden sich in nur 3-4 % der CIN 3, 7-14 % der CIN 2 und 23-30 % der CIN 1.

Nach vorliegenden Daten ist es hochwahrscheinlich, dass bei Einsatz der 9-valenten Impfung vor Kohabitarche mehr als 90 % aller Zervixkarzinome und ein erheblicher Anteil an vaginalen, vulvären und analen Neoplasien verhindert werden kann. Dies muss jedoch in den nächsten Jahren erst bestätigt werden.

Literatur:

1 A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women Joua E et al., NEJM 2015; 372:711)

2 Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. Joua E et al., Ca Epi Mol Biom Prev, 2014;23:1997

Intrauterine arrhythmische Therapien bei fetaler Tachykardie

E. Braun

Die Universitäts-Frauenklinik Heidelberg bietet ein breites Spektrum an pränataler Diagnostik

an. So stellen sich in der interdisziplinären Sprechstunde in der Pränataldiagnostik in Kooperation mit der Kinderkardiologie nicht nur schwangere Patientinnen mit Verdacht auf fetale Herzfehler, sondern auch Schwangere mit Verdacht auf fetale Herzrhythmusstörungen vor. Aus dieser Kooperation heraus fand am 16. Mai 2015 das 2. Interdisziplinäre Herzsymposium in der Universitätsfrauenklinik statt. An diesem Tag wurden durch verschiedene Referenten interessante Vorträge über das fetale Herz gehalten. Einer der Schwerpunkte lag auf den fetalen Herzrhythmusstörungen. Hier wurde unter anderem die Möglichkeit der intrauterinen antiarrhythmischen Therapien bei fetaler Tachykardie genauer erörtert.

Zu den tachykarden Herzrhythmusstörungen zählen die Sinustachykardien, supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflattern und ventrikuläre Tachykardien. Zunächst gilt es im Rahmen der pränatalen Diagnostik diese zu differenzieren: dies erfolgt anhand des Vorhofrhythmus. Bei der mit über 70% häufigsten fetalen Tachykardie -die Sinustachykardie- schlägt der Vorhof 180-200/min, bei der supraventrikulären 220-280/min und beim Vorhofflattern 380-480/min. Hingegen zeigt sich der Vorhof normofrequent mit dissoziierten Kontraktionen von Vorhof und Kammer bei der sehr seltenen ventrikulären Tachykardie. Diese tachykarden Rhythmusstörungen der Feten können zur Herzinsuffizienz bis hin zum Hydrops fetalis führen und benötigen häufig eine Behandlung. Dafür stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung, die erst nach ausführlicher Anamnese und Untersuchung der Mutter und fetaler Rhythmusdiagnostik angesetzt werden dürfen. Desweiteren muss vor Therapiebeginn festgestellt werden, in wie weit der Fetus durch die Herzrhythmusstörung eingeschränkt ist, insbesondere ob ein Hydrops fetalis vorliegt.

Aktuell gibt es keine prospektiv kontrollierte Studie über intrauterine antiarrhythmische Therapie. Ein Review von C. Berg, I. Gottschalk et al aus dem Jahre 2013 fasst ausführlich die Expertenmeinung zusammen, die sich an Erfahrungen aus der nachgeburtlichen Therapie, der Plazentagängigkeit und der Erfahrungen aus kleinen Fallstudien und Fallberichten orientiert. Aus dieser Zusammenchau ergeben sich die folgenden Empfehlungen zur antiarrhythmischen Therapie.

Digoxin gehört aufgrund der größten Erfahrung zur First-line Therapie beim Fetus ohne Hydrops mit Vorhofflattern oder supraventrikulären Re-Entry-Tachykardien mit kurzer VA-Überleitungszeit. Zu beachten gilt, dass die

Dosierung an das Schwangerschaftsalter bei unterschiedlicher glomerulärer Filtrationsrate angepasst werden muss und dass ein hoher maternaler Serumspiegel durch Aufsättigung erreicht werden muss.

Der Natriumkanalblocker Flecainid (Antiarrhythmicum Klasse Ic) kann bei Tachykardien mit fetalem Hydrops eingesetzt werden, da im Gegensatz zu Digoxin keine eingeschränkte Plazentapassage vorliegt. Weitere Indikation sind supraventrikulärer Tachykardien mit langem VA-Intervall und Digoxin-refraktäre supraventrikuläre Re-Entry-Tachykardien.

Ein seltener eingesetztes Antiarrhythmikum ist Amiodaron (Antiarrhythmikum Klasse III). Aufgrund verschiedener Nebenwirkungen, schlechter Plazentagängigkeit und langer Halbwertszeit wird es meist nur Second oder Third-line bei hydropischen oder therapieresistenten Feten eingesetzt.

Zur Klasse III der Antiarrhythmika zählt desweiteren Sotalol. Dieses wird aufgrund proarrhythmogener Wirkung nur bei Vorhofflattern mit Hydrops oder supraventrikulärer Tachykardie mit langer VA-Überleitung empfohlen.

Für die sehr seltene ventrikulärer Tachykardie, die durch das QT-Syndrom rasch zur Herzinsuffizienz führen kann, wird der β -Blocker Propranolol verwendet. Manche Experten empfehlen zunächst zur schnelleren Kardioversion Magnesiumsulfat i.v. und anschließend die Umstellung auf Propranol oral. Desweiteren kommt als Antiarrhythmikum bei ventrikulärer Tachykardie auch Flecainid in Betracht.

Insgesamt ist es entscheidend, dass eine ausführliche maternale und fetale Diagnostik vor Therapiebeginn durchgeführt wird. Diese Untersuchungen sind eine der wichtigsten Voraussetzungen, um durch die intrauterine antiarrhythmische Therapie die fetale Tachykardie optimal einstellen zu können ohne die Mutter durch medikamentöse Nebenwirkung zu belasten oder in Gefahr zu bringen. Interdisziplinär mit ihren verschiedenen Kooperationspartnern kann die Universitäts-Frauenklinik Heidelberg solch eine ausführliche Beratung bieten und erfolgreich dazu beitragen fetale Arrhythmien zu behandeln.

Literatur:

1 Berg C1, Gottschalk I, Gembruch U, Geipel A. Diagnosis and therapy of fetal arrhythmia part 2--Fetal tachyarrhythmias and their intrauterine treatment. *Ultraschall Med.* 2013 Aug;34(4):322-31

2 Berg C1, Gottschalk I, Geipel A, Gembruch U. Diagnosis and therapy of fetal arrhythmias 1 - Methods of rhythm diagnosis, extrasystole and bradyarrhythmias. *Ultraschall Med.* 2013 Apr;34(2):114-27;

3 Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Cuneo BF, Wakai RT. Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia. Am J Perinatol. 2014 Aug;31(7):617-28

4 Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, Geipel A, Germer U. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Feb;19(2):158-64.

5 Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, Kapusta L, Stoutenbeek P, Visser GH, Meijboom EJ. Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. Circulation. 2000 Jun 13;101(23):2721-6.

6 Vigneswaran TV1, Callaghan N2, Andrews RE3, Miller O2, Rosenthal E2, Sharland GK2, Simpson JM2. Correlation of maternal flecainide concentrations and therapeutic effect in fetal supraventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2014 Nov;11(11):2047-53.

Preise, Publikationen, Drittmittelwerbungen

1. DEGUM Preis des Arbeitskreises Mammasonographie für Dr. Michael Golatta
2. Erfolgreicher DFG Antrag zum Projekt: "Entwicklung zweier optimierter Scores zur patientenorientierten Messung des ästhetischen und funktionellen Ergebnisses nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms zum Zwecke der optimierten Therapieevaluation: ein interdisziplinäres Projekt der Frauenheilkunde und der Medizinischen Biometrie" (Antragsteller: Prof. Dr. Jörg Heil)

TERMINE 2015

Schwangeren-Informationsabend

Jeden 2. und 4. Montag im Monat
Hörsaal der Universitäts-Frauenklinik
Beginn 18:30 Uhr

Mittwochabendfortbildungen

Fetal Board

Teilnahme ohne Anmeldung möglich
jeweils 17:00 Uhr bis ca. 19:00 Uhr
16.09.2015
18.11.2015

Hands-on-Kurs am Schwein (offene Chirurgie)

Anmeldung erforderlich
22.07.2015
07.10.2015
09.12.2015

Laparoskopie am Schwein

Anmeldung erforderlich
29.09.2015
19.11.2015

Ultraschall-Kurs Geburtshilfe

Anmeldung erforderlich
Doppler-Sonographie (Geburtshilfe):
07.11. - 08.11.2015 Abschlusskurs

Fehlbildungs-Ultraschall
17.10. - 18.10.2015

Ultraschall-Kurs Mamma

Anmeldung erforderlich
14.11. - 15.11.2015 Abschlusskurs

Bibliotheksabende

Die genauen Termine werden Ihnen
noch mitgeteilt

Ansprechpartner für den Newsletter:

Sollten Sie Themenwünsche oder Anregungen für unseren Newsletter haben können Sie sich jederzeit an folgende Personen wenden:

PD Dr. med. Joachim Rom

E-Mail: joachim.rom@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Anne Doster

E-Mail: anne.doster@med.uni-heidelberg.de