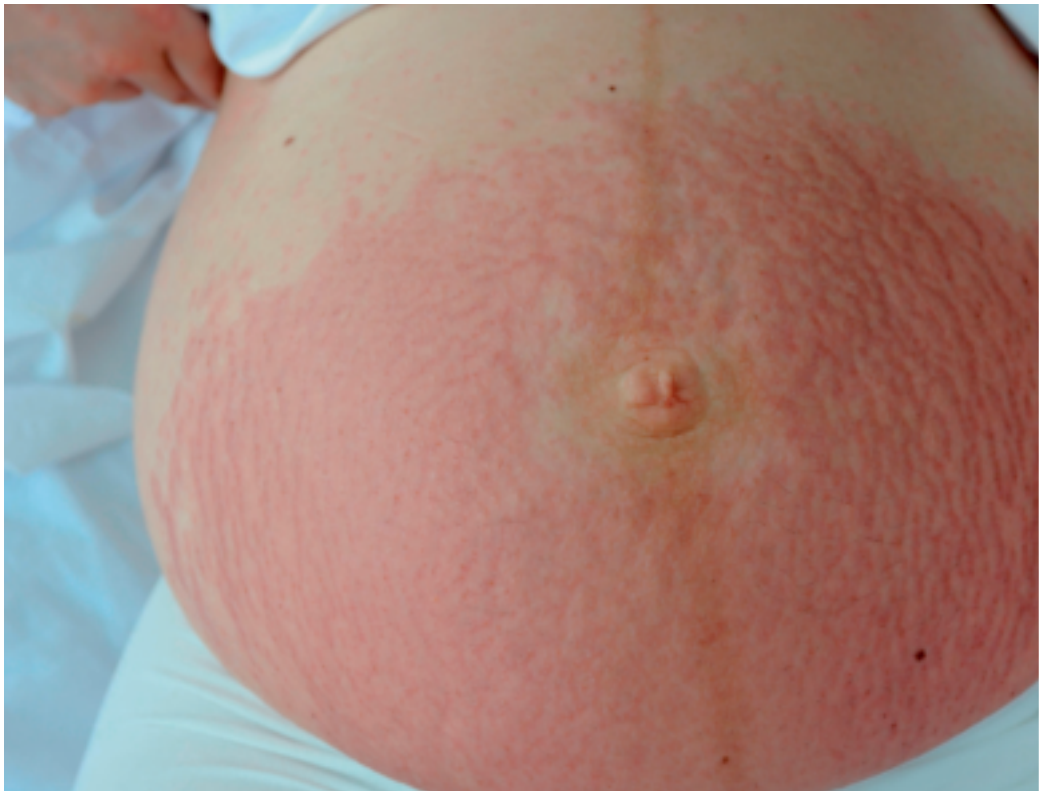
3 | 13

FHA
Frauenheilkunde aktuell



Schwangerschafts-dermatosen

weitere Themen

Vorbeugung von akuten Hautreaktionen bei Strahlentherapie 21
Urodynamische Untersuchung – Sinn oder Unsinn? 27
Extrauteringravidität 30
Kongressbericht ASCO 2013 37
Sonoquiz 45
Fragebogen 46

ISSN 1663-6988 (Print)
ISSN 2296-441X (Internet)

Daten Fakten Analysen

FHA
Frauenheilkunde aktuell
www.frauenheilkunde-aktuell.ch

© Copyright 2013 bei den Herausgebern
ISSN 1663-6988 (Print)
ISSN 2296-441X (Internet)

in

- Hypofraktionierte Strahlentherapie beim Mamma-Ca (nur 40 Gy) in 15 Fraktionen, d. h. 3 Wochen.
  (Lancet Oncol. 2013 doi: 10.1016/S 1470-2045 (13) 70386-3)
- Leitlinien-orientierte onkologische Therapie während der Schwangerschaft.
  („Für Sie kommentiert“)
- Angiogenesehemmer verlängern Überleben bei fortgeschrittenem Zervixkarzinom
  („Kongressbeitrag ASCO 2013“)

out

- Cranberry Produkte zur Verhütung von HWI.
  (JAMA 2013; 310:1395–1396)
- Sunitinib beim metastasierten Brustkrebs.
  (J. Clin. Oncol. 2013; 31:2870-8)
- Elektiver Kaiserschnitt bei Zwillingsschwangerschaften zwischen der 32.–38. Schwangerschaftswoche wenn der erste Zwilling in Kopflage ist.
  (N. Engl. J. Med. 2013; 369:1295–1305)

Impressum

Herausgeber

Prof. Michael K. Hohl
Dr. Nik Hauser
Kantonsspital Baden
5404 Baden
Tel.: +41 56 486 35 02
Fax + 41 56 486 35 09
frauenklinik@ksb.ch
www.frauenklinik.ch

Prof. Bernhard Schüssler
St. Niklausenstrasse 75
6047 Kastanienbaum
bernhard.schuessler@luks.ch

Prof. H. Peter Scheidel
Mammazentrum Hamburg
DE-20357 Hamburg
scheidel@mammazentrum.eu
www.mammazentrum.eu

Prof. Michael D. Mueller
PD Annette Kuhn
PD Luigi Raio
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern
Effingerstrasse 102, F-304
3010 Bern
e-mail: michel.mueller@insel.ch
annette.kuhn@insel.ch
luigi.raio@insel.ch
www.frauenheilkunde.insel.ch

Die Realisierung von Frauenheilkunde aktuell wird mit der Unterstützung folgender Firmen ermöglicht:

OLYMPUS Your Vision, Our Future
Merck Serono Living science, transforming lives
ETHICON
Bayer HealthCare

Abonnementspreis
Ein Jahresabonnement (Kalenderjahr) kostet CHF 87,50 incl. MWSt. (8 %) und Versandkosten. Die Zeitschrift erscheint 4mal jährlich.

Für den Inhalt außerhalb des redaktionellen Teiles (insbesondere Anzeigen, Industrieinformationen, Pressezitate und Kongressinformationen) übernimmt die Schriftleitung keine Gewähr. Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte. Für Satzfehler, insbesondere bei Dosierungsangaben, wird keine Gewähr übernommen.
Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausschliesslich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Titelbild: Polymorphe Schwangerschaftsdermatose

Inhalt 22/3/2013

Betrifft	Der erste Eindruck zählt ***Die Herausgeber***	3
Thema	Schwangerschaftsdermatosen ***Dr. Julia Kühl, Dr. Rebekka Königsdorfer***	4
Für Sie kommentiert	Hypothyreose in der Schwangerschaft / Mammakarzinom und Schwangerschaft – Was wir wissen und was wir wissen sollten / Die Arbeitsreduktion senkt die Kernkompetenz der Ärzte in Ausbildung, bewirkt eine Abnahme der Lebensqualität und begünstigt Burnouts	10
Wussten Sie schon…	Fluconazol wirkt bei rezidivierender vulvovaginaler Candidose / Künstlicher Blasensprung – vag. Entbindung innerh. 12 h / one-two punch durch Bazedoxifen / Ursodeoxycholsäure verbessert den Pruritus bei intrahepatischer Cholestase in der Schwangerschaft / Endometriose erhöht das Ovarialkarzinomrisiko / Herzerkrankungen nach linksseitiger Thoraxbestrahlung / Zirkulierende Tumor-DNA im Patientinnenblut als hoch sensitiver Biomarker bei metastasierendem Mammakarzinom	17
Spezial	Hautreaktionen bei Strahlentherapie ***PD Florian Würschmidt, Prof. Peter Scheidel***	21
Forum	Die Urodynamische Untersuchung – Sinn oder Unsinn? ***PD Annette Kuhn***	27
Gynäkologische Notfälle	Extrauteringravidität ***Prof. Michael D. Mueller***	30
Kongressbericht	ASCO 2013 ***Dr. Ziad Atassi, Dr. Nik Hauser***	37
Auflösung Sonoquiz	Blasenwandendometriose ***PD Luigi Raio***	43
Internet-News	https://www.peakfinder.com https://www.onlinestatbook.com	44
Sonoquiz	Was ist das? ***PD Annette Kuhn, PD Luigi Raio***	45
Fragebogen	***Prof. Michael K. Hohl***	46

Der erste Eindruck zählt

Ein guter Rat an Freunde und Mitarbeiter – oder nur ein Spruch mit wenig Inhalt? „You never get a second chance for the first impression“. Eigentlich ist er doch ganz entscheidend, dieser erste Eindruck den wir erwecken können. Aber die Chance, ihn positiv bleibend zu verankern kann auch verpasst werden, oder für jede Chance existiert auch immer ein Risiko. Wenn der erste Eindruck ein negatives Engramm hinterlässt, dann ist viel Arbeit nötig, um es wieder zu löschen.

Die Einmaligkeit des ersten Eindrucks gilt nicht nur für Personen, sondern auch für Dinge und Produkte. Was für ein tolles Auto! Wenn das Design bei der ersten Betrachtung Abneigung verursacht, wird eine mögliche Probefahrt in weite Ferne rücken. Die Eingangshalle dieses Hotels wirkt überwältigend! Wenn das Zimmer beim Betreten jedoch unangenehm riecht, werden wir in diesem Haus nicht wieder buchen. Eine übersichtlich gestaltete Internetseite ist angenehm und animiert zum Weiterlesen – wenn durch einen verzögerten Seitenaufbau beim ersten Besuch Frustration entsteht, werde ich keinen weiteren Link über diese Seite aufrufen, sondern direkt den Pfeil nach links drücken. Aber es gibt eben kein einfaches Zurück, der erste Eindruck bleibt bestehen. Wir kommen zurück zur Suchmaschine (auch die kann einen besseren oder weniger guten Eindruck hinterlassen) und geben dem nächsten Link eine Chance, einen guten ersten Eindruck zu generieren.

Die Herausgeber einer Zeitschrift sind auf den ersten Eindruck, den sie beim Leser hinterlassen, angewiesen. Wenn das Heft bei seinen Lesern nicht von Anfang an Interesse und Lust zum Lesen auslöst, wird es schwierig, diese wieder zurück zu gewinnen. Da Sie gerade die neueste Ausgabe der FHA in den Händen halten und das Editorial lesen, gehen wir davon aus, dass der erste Eindruck (vielleicht von einer der vielen bereits erschienen Ausgaben) Sie veranlasst hat, auch diese Nummer in die Hand zu nehmen und durchzuschauen. Wir freuen uns, dass Sie, und viele Leserinnen und Leser mehr, Interesse an der FHA haben und bedanken uns für Ihr treues „in die Hand nehmen“ der Zeitschrift. Auch für die aktuelle Ausgabe wünschen wir uns, einen guten Eindruck zu hinterlassen, um Sie dann auch wieder zu den Leserinnen und Lesern der 21. Weihnachtsausgabe zählen zu können.

Die Herausgeber

Dr. Julia Kühl
Dr. Rebecca Königsdorfer
Frauenklinik
Kantonsspital Baden

Schwangerschaftsdermatosen – eine praxisbezogene Übersicht

Immer wieder stellen juckende Hautveränderungen, die in der Schwangerschaft auftreten, die betreuenden Ärztinnen und Ärzte vor differentialdiagnostische Probleme.
Zum einen gibt es physiologische Veränderungen, die typisch sind in der Schwangerschaft, dann bereits vorbestehende Dermatosen, die sich unter Umständen exazerbieren können, aber auch reine Schwangerschaftsdermatosen.
Die folgende Übersicht hilft, Klarheit auf einem Gebiet zu schaffen, in welchem sich die Geburtshelferinnen und Geburtshelfer oft nicht „zu Hause" fühlen.

Kasuistik

Eine 28-jährige IIG IP stellte sich bei uns erstmals in der 30+4 SSW vor mit Hautausschlag und Juckreiz. Anamnestisch haben die Effloreszenzen an den Extremitäten begonnen und sich im Verlauf auf Bauch und Rücken ausgebreitet. Es bestand ein hoher Leidensdruck. Kontakt mit erkrankten Personen oder Kindern wurde verneint. Ansonsten hatte die Patientin bis anhin einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf.

Klinisch zeigten sich multiple Papeln am gesamten Körper mit Betonung des Abdomens, dort insbesondere innerhalb der Striae distensae, und der proximalen Extremitäten, urtikarielle Veränderungen an den Kratzstellen sowie kleine Hämatome und petechiale Einblutungen an den Beinen (Abb. 1–4).

Die laborchemischen Abklärungen waren bis auf grenzwertig erhöhte Gallensäuren unauffällig, TORCH-Serologien zeigten keine frische Infektion und sonographisch bestand eine zeitgerecht gewachsene Schwangerschaft mit normaler Fruchtwassermenge. Ein dermatologisches Konsil bestätigte den Verdacht auf eine polymorphe Schwangerschaftsdermatose.

Eine Lokaltherapie mit Elocom Creme 0,1 % 1×/d, Optiderm Lotio bei Bedarf sowie Excipial U Lipolotio wurde begonnen, zusätzlich systemische Therapie mit Loratadin 10 mg 1×/d p.o. und Tavegyl 1 mg 1×/d p.o. Darunter

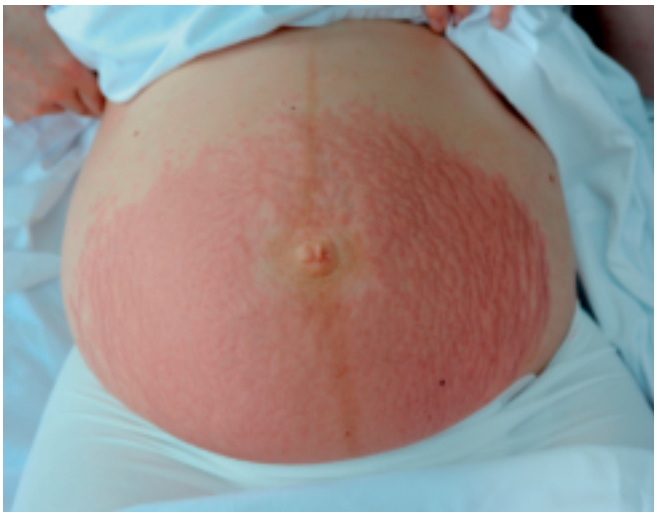


Abb. 1. Polymorphe Schwangerschaftsdermatose (PSD)

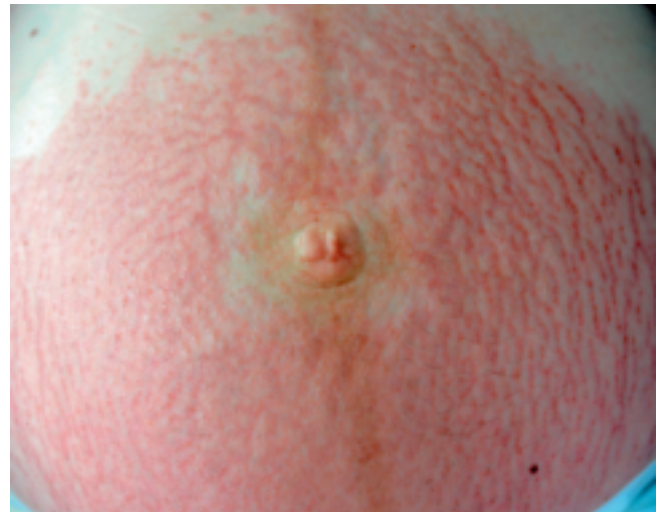


Abb. 2. Nahaufnahme

Tab. 1. Einteilung der schwangerschaftsbedingten Hauterkrankungen (mit Synonyma) nach Ambros-Rudolph et al. 2006, ergänzt durch den Pruritus sine materia

Hauterkrankung	Synonym	Zu Grunde liegende Krankheiten	Hauteffloreszenz
Polymorphic eruption of pregnancy (PEP)	• Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPP) • polymorphe Schwangerschafts-Dermatose (PSD)		ja
Pemphigoid gestationis (PG)	• Herpes gestationis		ja
Pruritus gravidarum	• Prurigo gravidarum	• Intrahepatische Schwangerschaftscholestase • Pruritus sine materia	nein
Atopic eruption of pregnancy (AEP)	• Ekzeme in der Schwangerschaft	• Atopisches Ekzem • Prurigo gestations • Juckende Follikulitis	ja

zeigte sich eine Regredienz der Effloreszenzen, der quälende Juckreiz jedoch blieb, weshalb eine Kurztherapie mit Prednison 20 mg Tbl. p.o. 3×1 für 3 Tage, 2×1 für 3 Tage, 1×1 für 3 Tage durchgeführt wurde. Darunter kam es zu einer deutlichen Symptomlinderung und die weitere Schwangerschaft verlief problemlos. Die Patientin gebar termingerecht einen gesunden Knaben.

Hautveränderungen in der Schwangerschaft

Übersicht über die Schwangerschaftsdermatosen

Schwangerschaftsspezifische Dermatosen haben ein gemeinsames Leitsymptom, sie sind alle stark juckend.

Die vier typischen Dermatosen werden in Tabelle 1 kurz charakterisiert.

Reine Schwangerschaftsdermatosen sind insgesamt selten und müssen einerseits von den physiologischen Veränderungen wie z.B. Striae distensae, Spider nävi, Hyperämie der Schleimhäute oder Hyperpigmentierung und andererseits von nicht schwangerschaftsspezifischen Hautveränderungen wie vorbestehenden Dermatosen, atopischem Ekzem oder Allergien abgegrenzt werden. Allerdings ist bei atopischer Disposition eine Exazerbation in der Schwangerschaft nicht selten, deshalb wird die „atopic eruption of pregnancy“ zu den Schwangerschaftsdermatosen dazugezählt.

Polymorphe Schwangerschafts-Dermatose (PSD) (Abb. 1–4)

- **Synonym**: **PUPP**, v.a. USA („pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy“)
  oder **PEP**, v.a. europäischer Sprachraum („polymorphic eruption of pregnancy“)
- **Inzidenz**: 1:160 bis 1:200, ***häufigste Schwangerschafts-Dermatose***
- **Wann**: 2./3. Trimenon
- **Klinik**: Juckreiz, polymorphe Hautveränderungen aber keine Bläschen, primär am Abdomen, insbesondere

Abb. 3. Exanthem an der Hand

Abb. 4. Hämatome und Petechien am rechten Bein

Abb. 5. Pemphigoid gestationis (PG)

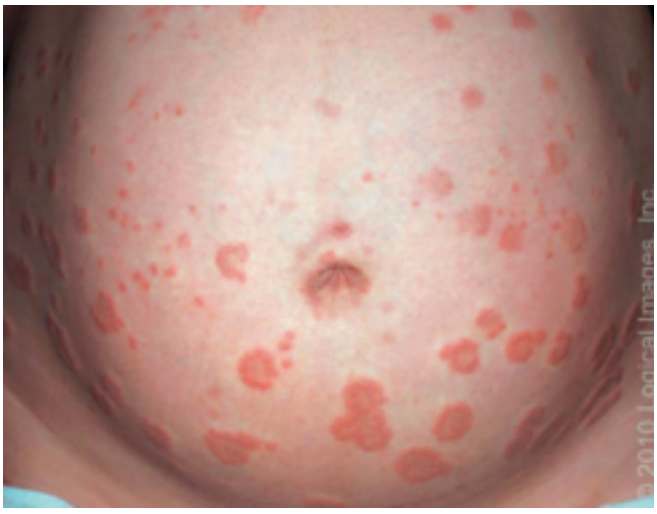


Abb. 6. Herpes gestationis

innerhalb der Striae distensae, häufig periumbilikale Aussparung, Ausbreitung auch an Oberschenkel, Oberarme, Gesäss, Stamm

- **Ätiologie** / **Pathogenese:** unklar
- **Diagnosestellung:** Anamnese und Klinik
- **Verlauf**: ungefährlich, jedoch hoher Leidensdruck, z.T Geburtseinleitung notwendig, spontane Rückbildung postpartal

Tab. 2. Therapie-Stufenschema mit Wirkstoff / Präparatenamen und Dosierung

Therapie	Wirkstoffe	Produkte in der CH	Dosierung
Lokal pflegend / beruhigend / kühlend	Mandelöl-Lotion Urea-Lotion Polidocanol-haltige Crème Polidocanol-Harnstoff	Antidry Excipial U Lipolotio Optiderm Lotion	Generell 1–2× täglich
Antihistaminika	Clemastin Cetirizin	Tavegyl Zyrtec	2–3×1 mg/d p.o. 1×10 mg/d p.o.
Topische Glukokortikoide	Prednicarbat 0.25 % Mometason 0.1 %	Prednitop Elocom	2× täglich 2× täglich
Systemische Glukokortikoide	Prednison 20 mg		3×1 Tbl/d für 3d, dann 2×1 Tbl/d für 3d, dann 1×1 Tbl/d für 3d Oder gewichtsadaptiert 20 mg/kg KG

- **Rezidivrisiko:** in weiteren Schwangerschaften **selten**
- **Therapie**: gemäss Stufenschema (Tab. 2). Lokale Pflege, Antihistaminika, bei Bedarf topische Glukokortikoide (schwache bis mittelstarke). Selten systemische Glukokortikoide notwendig.

Pemphigoid gestationis (PG) (Abb. 5 und 6)

- **Synonym: Herpes gestationis (KEINE Herpes-bedingte Erkrankung!)**
- **Inzidenz**: 1:2000–1:60.000
- **Wann**: Spät-Schwangerschaft und postpartal
- **Klinik:** Plötzlicher Beginn, Juckreiz, blasige Hautveränderungen, z.T. auf erythematösem Grund, Ursprung: *Nabelregion, keine Assoziation zu den Striae*, Schleimhäute und Gesicht bleiben meist frei
- **Ätiologie / Pathogenese:** Autoantikörper gegen Hemidesmosomen, Assoziation mit HLA-DR3 und HLA-DR4
- **Diagnosestellung:** Anamnese, Klinik, Sicherung mit Hautbiopsie und Immunfluoreszenz
- **Verlauf**: Häufig bis zum Termin regredient, jedoch meist peri-oder postpartal flare-up. Schwerwiegende, jedoch selbstlimitierende Erkrankung.
  Assoziation mit Spätabort, Frühgeburt, SGA, v.a. bei early onset!
  Beim Neugeborenen leichte PG-Hautmanifestation aufgrund plazentagängiger maternaler AK beschrieben
- **Rezidivrisiko: erhöht!** In der Folge-Schwangerschaft sowie auch prä- und perimenstruell (Kontraindikation für hormonelle Kontrazeption!)
- **Therapie:** topische mittelstarke Glukokortikoide, Antihistaminika. Bei massiver Blasenbildung systemische Glukokortikoide gewichtsadaptiert.

Intrahepatische Schwangerschafts-Cholestase (ISC)

- **Synonym: Pruritus gravidarium, Prurigo gravidarum**
- **Inzidenz:** 1:50–1:5000, häufiger bei Mehrlingen
- **Wann:** im 3. Trimenon

Abb. 7. Atopisches Ekzem in der Schwangerschaft

- **Klinik:** generalisierter Juckreiz, insbesondere nachts (zunächst palmo-plantar, dann am Stamm). Sekundäre Hautveränderungen durch Kratzen
- **Ätiologie / Pathogenese:** hormonell getriggerte Cholestase (v.a. Progesteron), genetische Prädisposition im MDR3-Gen. Juckreiz durch Anstieg der Gallensäuren im Serum (über 11 mmol/l) und Ablagerung in der Haut.
- **Diagnosestellung**: Anamnese, Klinik, Gallensäure **nüchtern**:
  Werte >10 mmol: SS-Cholestase wahrscheinlich,
  >20 mmol: gesichert
- **Verlauf**: Fetales Risiko durch kardiodepressive Effekte und damit Hypoxierisiko aufgrund erhöhter Gallensäuren, **Früh- und Totgeburtsrate deutlich erhöht!** Höhe der Gallensäuren korreliert mit fetaler Gefährdung, rasanter Anstieg der IUFT-Rate bei > 40 mmol/l. Einleitung / Entbindung um 38. SSW empfohlen
- **Rezidivrisiko:** in Folge-Schwangerschaft **erhöht**
- **Therapie**: Ursodesoxycholsäure, z.B Ursofalk Tbl à 500 mg 2×2/d, De-Ursil Kps à 450 mg 2×2/d. Reduzierung des Juckreizes UND Verbesserung der fetalen Prognose! Antihistaminika (siehe auch: …„*wussten Sie schon…*“ in diesem Heft).

Kernaussagen

- Dermatologisches Konsil bei allen unklaren Hautbefunden empfohlen.
- Bei klinisch unklaren Befunden sowie bei möglichen Dermatosen mit fetaler Gefährdung auch bei Schwangeren Hautbiopsie durchführen.

Atopisches Ekzem in der SS (Abb. 7)

- **Synonym: Atopic eruption of pregnancy (AEP)**
- Keine schwangerschaftsspezifische Erkrankung, jedoch mit am Abstand häufigste Ursache für Juckreiz, ekzematöse und papulöse Hautveränderungen in der Schwangerschaft. Atopisches Ekzem, Prurigo gestationes und juckende Follikulitis zeigen deutliche klinische Überlappungen, so dass sie unter AEP zusammengefasst werden.
- **Inzidenz**: 1:5–1:20
- **Wann**: häufig im 1./2. Trimenon
- **Klinik:** juckende Papeln und Knötchen, flächig-ekzematös, Prädilektionsstellen Gesicht, Hals, Dekolleté, Gelenkbeugen. Keine Assoziation zu Striae.
- **Ätiologie / Pathogenese:** unbekannt, genetische Veranlagung für Atopien mit an das HLA-System gekoppelter Überempfindlichkeit ist von Bedeutung
- **Diagnosestellung**: Anamnese, Klinik. Histologie unspezifisch
- **Verlauf**: Erstmanifestation in der Schwangerschaft häufig (80 % der Fälle), auch Verschlechterung in der Schwangerschaft möglich. Keine fetale Gefährdung. Rezidivrisiko hoch.
- **Therapie:** rückfettende Massnahmen, symptomatische

Lokaltherapie, Antihistaminika. Teils auch topische Glukokortikoide notwendig. In schweren Fällen Lichttherapie und systemische Glukokortikoide.

Literatur

1. Ambros-Rudolph CM., et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2006;54: 395–404.
2. Seele P., et al., Aktuelle Dermatologie 2003; 29:131–136.
3. Müller-Wiefel S. et al., Der Gynäkologe 2012; 45:413–420.
4. Keltz Pomeranz MD. et al., UpToDate; Feb 2013.
5. Zimmermann R. et al., Handbuch Geburtshilfe Universitätsspital Zürich.

Hypothyreose in der Schwangerschaft

Die Inzidenz einer manifesten Hypothyreose in der Schwangerschaft liegt bei 0.3–0.5 %. Die subklinische (TSH erhöht, normaler T4-Spiegel) Variante ist wesentlich häufiger und wird bei 2–3 % der schwangeren Frauen angetroffen. Schilddrüsenantikörper (TPO, Tg-Ak) werden in 5–15 % der Frauen im gebärfähigen Alter gefunden und dies unterstreicht auch die Tatsache, dass die chronische, autoimmune Thyreoiditis – neben dem Jodmangel – die häufigste Ursache einer Hypothyreose darstellt (1). Andere Ursachen sind ein Zustand nach Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie wegen Hyperthyreose, Tumoren, kongenitale Hypothyreose und selten eine lymphozytäre Hypophysitis.

Eine Hypothyreose in der Schwangerschaft kann das Risiko für Abort, Anämie, Hypertonie, vorzeitige Plazentalösung und Atonie ist erhöht und entsprechend finden wir auch eine höhere perinatale Morbidität sowie Mortalität. Da eine adäquate Versorgung mit Schilddrüsenhormonen in der Schwangerschaft kritisch für die fetale Hirnentwicklung ist, weisen diese Kinder eine erhöhte Prävalenz von gestörten motorischen und psychologischen Reaktionen auf, bis hin zu signifikant tieferen IQ-Werten (2–4).

In Anbetracht dieser relativ hohen Inzidenz und auch Relevanz der Problematik wird die entsprechende Literatur in regelmässigen Abständen gesichtet und Guidelines formuliert bzw. bestehende angepasst. Dabei konkurrieren einerseits die „American Society of Endocrinology“ und andererseits eine spezifischere Gesellschaft, die „Ameri-

Tab. 1. Guidelines für Hypothyreose in der Schwangerschaft

Empfehlungen	Kommentar
Labor	Es sollten trimesterspezifische Normwerte für das TSH und das freie T4 (fT4) verwendet werden. Für das TSH kann im 1.Trimester **0.1–2.5 mIU/L**, 2.Trimester **0.2–3.0 mIU/L** und im 3. Trimester **0.3–3.0 mIU/L** als Richtwert verwendet werden. Positive SD-Antikörper (TPO und Thyreoglobulin-Ak) beweisen eine autoimmune Ursache
Manifeste Hypothyreose (TSH↑, fT4↓)	Sollte immer behandelt werden! – Diagnose präkonzeptionell: T4-Substitution so dass TSH <2.5 mIU/L – bei Ausbleiben der Menstruation (4–6 Wochen) Steigerung der T4-Substitution um 30–50 % (idR um 25–50 µg/d bei einem TSH zwischen 5–10 mIU/L) – Diagnose während der Schwangerschaft: rasche Senkung des TSH auf trimesterspezifische Normwerte. Die Schilddrüsenparameter sollten in der 1.SS-Hälfte alle 4 Wochen und dann einmalig zwischen der 26. und 32. Woche kontrolliert werden (alternativ alle 4–6 Wochen) = unterschiedliche Weisungen
Subklinische Hypothyreose (TSH↑, fT4 normal)	TPO+: T4-Substitution empfohlen (Langzeitoutcome aber unklar) TPO-: Kontrolle von TSH und T4 alle 4 Wochen bis 16–20 Wochen, dann einmalig zwischen der 26. und 32. Woche
TPO pos, Euthyreose[3–5]	Eine T4-Substitution mit der Idee die Abortrate zu senken, vor ART, oder als Frühgeburtsprävention wird von beiden Gesellschaften z.Z. nicht empfohlen. Falls TPO+, dann Kontrolle des TSH alle 4–6 Wochen um die Entstehung einer Hypothyreose zu erfassen.
Postpartum	Reduktion der T4-Dosierung auf präkonzeptionelle Werte und das TSH sollte etwa 6 Wochen postpartal kontrolliert werden

can Thyroid Association“. Letztere publizierte ihre Guidelines letztmals 2011. Im Jahr 2012 hat die amerikanische Gesellschaft für Endokrinologie ihre Richtlinien angepasst, welche im Folgenden kurz diskutiert werden (5). Beruhigend bei der Lektüre dieser zwei Publikationen ist die Tatsache, dass sie praktisch in allen Punkten deckungsgleich sind.

Luigi Raio

Literatur

1. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD. et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin. Endocrinol. 1991; 35:41–46.
2. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormione. J. Neuroendocrinol. 2008; 20:764–794.
3. Stagnaro-Green A et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011; 21:1–45.
4. De Groot L. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practical guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab 2012; 97:2543–2565.
5. Mehran L. et al. Management of thyroid peroxisdase antibody euthyroid women in pregnancy: comparison of the American thyroid association and the endocrine society guidelines. Journal of Thyroid Research 2013; ID542692, 6 pages.

Mammakarzinom und Schwangerschaft: Was wir wissen und was wir wissen sollten

Die Diagnose eines Mammakarzinoms während oder direkt nach einer Schwangerschaft stellt uns immer wieder vor eine Herausforderung. Seit wir den Zusammenhang zwischen hormoneller Stimulation und Brustkrebs kennen, gelten Mammakarzinome, die in der Schwangerschaft diagnostiziert werden als aggressiver und schlechter behandelbar. Die Diagnose eines Mammakarzinoms während der Schwangerschaft wird oft verspätet gestellt und entsprechend ist das Tumorstadium meist fortgeschrittener.

In einer aktuell publizierten multizentrischen Kohortenstudie wurde die Prognose von Brustkrebspatientinnen mit assoziierter Schwangerschaft aus den Jahren 2003 bis 2011 verglichen mit der Prognose von Patientinnen mit Mammakarzinom ohne assoziierte Schwangerschaft. Endpunkte der Studie waren das ereignisfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS). Die Ergebnisse wurden im Journal of Clinical Oncology publiziert (Amant F. et al., JCO 2013; 31:2532–2539).

Von 447 Frauen mit Schwangerschaft-assoziiertem Mammakarzinom wurden 311 Patientinnen, die für die Studie qualifizierten, mit 865 dem Kollektiv entsprechenden nicht schwangeren Mammkarzinom-Patientinnen verglichen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die während ihrer Behandlung schwanger wurden und Patientinnen bei denen die Diagnose erst postpartum gestellt wurde. Das mittlere Alter betrug 33 Jahre für die schwangeren und 41 Jahre für die nicht-schwangeren Patientinnen. Die Hazard Ratio lag bei 1.34 für das ereignisfreie Überleben und bei 1.19 für das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zeigen, dass sich das ereignisfreie Überleben von 65 % auf 71 % und das Gesamtüberleben von 78 % auf 81 % ohne das Vorliegen einer Schwangerschaft verbessert.

Kommentar
Die Ergebnisse zeigen ein ähnliches Gesamtüberleben für Patientinnen, die während der Schwangerschaft an einem Mammakarzinom erkranken verglichen mit nicht-schwangeren Mammakarzinom-Patientinnen. Dies ist eine wichtige Information zur Beratung von schwangeren Patientinnen mit Mammakarzinom. Die Diagnose von Brustkrebs während einer bestehenden Schwangerschaft ist ein seltener Fall, wenn gleich 0.2 % bis 2.6 % aller Mammakarzinome während einer Schwangerschaft diagnostiziert werden, und stellt die meisten Gynäkologinnen und Gynäkologen vor eine grosse Herausforderung. Das klinische Dilemma besteht darin nicht nur meist sehr junge Patientin zu behandeln, sondern dies auch mit einem möglichst geringen Risiko für das ungeborene Kind vorzunehmen.

Der Zusammenhang zwischen Hormonen, vor allem Östrogenen, und Mammakarzinom ist bekannt. Klinische Berichte beschreiben eine schlechtere Prognose von Patientinnen, die während der Schwangerschaft an einem Mammakarzinom erkranken. Nach den gewonnenen Erkenntnissen über den Östrogenrezeptor und seine Rolle beim Mammakarzinom verfestigte sich die Annahme, dass durch eine Abortinduktion im Sinne einer Reduktion des hormonellen Einflusses, die Prognose von Patientinnen, die während der Schwangerschaft an einem Mammakarzinom erkranken, gesteigert werden könnte. Der ethische Konflikt für den Arzt und das betroffene Paar ist unumstritten. Ist das Leben der Mutter über das Leben des ungeborenen Kindes zu stellen? Bis zu welcher Schwangerschaftswoche wäre eine Abortinduktion vertretbar und indiziert? Während die Schwangerschaft als solche eine Bedrohung für das Wohlergehen der Patientin darstellt, ist die onkologische Behandlung eine Bedrohung für das Wohlergehen und das Überleben des Feten. In der Literatur folgten im Verlauf vereinzelte Berichte über schwangere Mammakarzinompatientinnen – jedoch immer mit limitierten Patientinnenzahlen und kontroversen Ergebnissen.

Die jetzt präsentierte multizentrische Kohortenstudie schließt eine große Anzahl Patientinnen aus unterschiedlichen Ländern ein. Die Patientinnen wurden mit der gleichen Chemotherapie (gemäss jeweils aktuellen Leitlinienempfehlungen) im zweiten und dritten Trimenon behandelt wie die nicht-schwangeren Patientinnen. Insgesamt wurde bei 200 Patientinnen während der Schwangerschaft eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Das entscheidende Ergebnis ist, dass kein statistisch signifikanter Unterschied im ereignisfreien Überleben (p = 0.14) und im Gesamtüberleben (p = 0.51) zwischen schwangeren und nicht-schwangeren bestand. 14 % der schwangeren und 12 % der nicht-schwangeren Patientinnen verstarben während des medianen follow-up von 61 Monaten. Es wurde kein negativer Effekt auf den Fetus bei Verabreichung der Chemotherapie während des 2. und 3. Trimenons beobachtet. Vorangegangene Studien beschrieben lediglich eine vermehrte Frühgeburtlichkeit (49,6 % Geburten vor der 37. SSW gegenüber 10–15 % vor der 37. SSW) ohne Nachweis eines Anstiegs fetaler Fehlbildungen (Loibl S. et al., Lancet Oncol. 2012; 13:887–896).

Die Autoren kommen zum Ergebnis, dass die Leitlinien-orientierte Standardbehandlung in der Schwangerschaft unter Einbezug einer Chemotherapie mit dem besten maternalen Outcome verbunden ist. Die Studie liefert eine Grundlage für die Beratung von Frauen, die während der Schwangerschaft an einem Mammakarzinom erkranken.

***Trotz korrekter Karzinomtherapie kann die Schwangerschaft fortgesetzt werden und das Outcome für Mutter und ungeborenes Kind scheint unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens und der Therapie zu sein**.*

Zudem ergänzt die Studie vorangegangene Arbeiten über die Bedeutung einer Schwangerschaft nach vorausgegangener erfolgreicher Therapie eines Mammakarzinom. Ebenso wie bei einer Karzinomerkrankung in der Schwangerschaft ist man davon ausgegangen, dass eine Schwangerschaft die Prognose durch die hormonelle Veränderung auch nach abgeschlossener Therapie negativ beeinflussen könnte. Diese Annahmen wurden retrospektiv aus Daten von Studien mit geringen Fallzahlen getroffen. Bereits 2012 konnten Azim et al. (Azim, HA. et al., J. Clin. Oncol., 2012; 31:73–79) in einer retrospektiven multizentrischen Studie zeigen, dass kein Unterschied im Rezidivrisiko nach Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinom-Erkrankung besteht, wenn die Patientin nach der Behandlung schwanger wird. Das Gesamtüberleben war bei diesem Patientinnenkollektiv in der Gruppe der Patientinnen mit einer folgenden Schwangerschaft sogar höher. Dieses Ergebnis erlaubt jedoch nur spekulative Erklärungen und kann nicht begründet werden.

In Kenntnis dieser Studienergebnisse sollten wir unsere

Patientinnen zum Fortführen einer bestehenden Schwangerschaft bei gleichzeitiger korrekter onkologischer Therapie ermutigen. Die Diagnose eines Mammakarzinoms in der Schwangerschaft erfordert die intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit und individuelle Beratung der Patientin.

Für eine Empfehlung, keine Schwangerschaft nach der Behandlung einer Mammkarzinom-Erkrankung zu planen, um das Rezidivrisiko zu reduzieren, gibt es keine Daten und diese sollte nicht mehr ausgesprochen werden. Das individuelle Rezidiv- und Metastasierungsrisiko muss jedoch berücksichtigt und mit der Patientin besprochen werden und hier soll auch dem frühen Rezidivrisiko-Peak (2–3 Jahre nach Erstdiagnose) Beachtung geschenkt werden.

Rebekka Welter
Nik Hauser

Die Arbeitszeitreduktion senkt nicht nur die Kernkompetenz der Ärzte in Ausbildung, sondern sie bewirkt erstaunlicherweise auch eine Abnahme der Lebensqualität und eine Zunahme der Anzahl „Burnouts“ bei Assistenzärztinnen und Assistenzärzte.

In den USA hat das Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) 2011 die allgemeine Arbeitszeit für Assistenzärzte und Assistenzärztinnen (= AA) auf 80 Stunden pro Woche und die maximale Dienstzeit auf 16 Stunden pro Dienst reduziert. In den letzten Monaten wurden mehrere Arbeiten publiziert, welche nicht nur eine Abnahme der Kernkompetenzen der AAs in allgemeiner Chirurgie sondern überraschender Weise auch eine Abnahme der Lebensqualität der betroffenen AAs nachweisen konnte.
In einer prospektiven Arbeit haben Amiel RM und Mitarb. (JAMA Surg. 2013; 148:448–455) die Auswirkungen der Arbeitszeitreduktion auf 156 AAs aus 11 verschiedenen Ausbildungsprogramme für allgemeine Chirurgie untersucht. Das Ziel der Studie war einerseits die Selbsteinschätzung der betroffenen AAs betreffend der Auswirkungen der Arbeitszeitreduktion auf ihre Ausbildung zu erfragen, andererseits den Unterschied der Einschätzung zwischen dem Beginn ihrer Ausbildung (wo noch keine Arbeitszeitbeschränkung bestand) im Vergleich mit dem aktuellen Zustand zu untersuchen und schlussendlich die Lebensqualität sowie die Häufigkeit von Burnouts am Ende der Ausbildung zum allgemeinen Chirurg zu definieren. Die teilnehmenden AAs füllten 2011 und dann Ende 2012 einen elektronischen Fragebogen aus.
Um einen möglichen Einfluss auf ihre Kernkompetenz feststellen zu können, mussten die TeilnehmerInnen 6 Frageserien zu folgenden Punkten beantworten (in Klammern ist der Text, welcher der untenstehenden Tabelle entspricht):

1) Patientensicherheit und Qualität der Behandlung („patient care“);
2) Erwerb von medizinischem Wissen („medical knowledge“);
3) Selbsteinschätzung der eigenen Kompetenz in der Patientenbehandlung („practice-based learning and improvement“);
4) Effektivität der zwischenmenschlichen Kommunikation mit den Patienten und deren Familienangehörigen sowie interprofessionnel („interpersonal and communication skills);
5) Kompetenz auf die Bedürfnisse der Patienten einzugehen („professionalism“);
6) Koordination der Behandlung der Patienten („systems-based practice“).

Im weiteren mussten die AAs bewerten, wie sich die Arbeitszeit- und Dienstzeitreduktion auf folgende Punkte ihrer Ausbildung auswirkten: Kontinuität in der Patientenbetreuung („continuity with hospitalized patients“), Entwicklung der chirurgischen Fertigkeiten („development of surgical skills“), im Operationssaal verbrachte Zeit („time in the operating room“), auf der Abteilung

Abb. 1. Views on How the New Duty Hours Will Impact the ACGME Core Competencies and Additional Aspects of Graduate Medical Education of General Surgery Interns Who Responded in July 2011 and May 2012 to Our Questionnaire

	No. (%)						
	2011 Responders[18] (n = 179)			2012 Responders (n = 156)			
Item	No Change	Increase	Decrease	No Change	Increase	Decrease	*P* Value[a]
Patient care	69 (39)	50 (28)	60 (34)	72 (46)	27 (17)	57 (37)	.06
Medical knowledge	67 (37)	26 (18)	86 (48)	76 (49)	15 (10)	64 (41)	.08
Practice-based learning and improvement	75 (42)	58 (33)	45 (25)	87 (57)	25 (16)	42 (27)	.002
Interpersonal and communication skills	92 (51)	37 (21)	50 (28)	87 (56)	25 (16)	44 (28)	.53
Professionalism	83 (47)	42 (24)	53 (30)	84 (55)	23 (15)	47 (30)	.12
Systems-based practice	52 (29)	23 (13)	102 (58)	60 (39)	13 (8)	83 (53)	.14
Continuity with hospitalized patients	31 (17)	4 (2)	143 (80)	41 (26)	6 (4)	109 (70)	.08
Resident fatigue	45 (25)	24 (13)	110 (61)	66 (43)	21 (13)	68 (44)	.002
Surgical skills	75 (42)	9 (5)	95 (53)	68 (44)	7 (4)	81 (52)	.94
Time in operating room	54 (30)	4 (2)	121 (67)	59 (38)	8 (5)	88 (57)	.08
Time on floor	68 (38)	16 (9)	95 (53)	76 (49)	21 (13)	59 (38)	.02
Overall education	57 (32)	30 (17)	91 (51)	56 (36)	23 (15)	75 (49)	.69

Abbreviation: ACGME, Accreditation Council for Graduate Medical Education.
[a] χ^2 Test, *P* values are 2-sided.

Abb. 1. (aus JAMA Surg. 2013)

verbrachte Zeit („time spent with patients on the floor"), Müdigkeit der AAs („resident fatigue") und allgemeine Erfahrung mit der Arbeitszeitänderung („overall educational experience").

Wie in der Abbildung ersichtlich fanden weniger als die Hälfte der befragten AAs (44 %), dass die neuen Arbeitszeitreduktionen einen Einfluss auf ihre allgemeine Müdigkeit hatten. Im Gegensatz dazu waren sich die meisten einig, dass Sie eine Abnahme ihrer Kernkompetenz feststellen konnten. So fanden 52 % der Befragten, dass ihre chirurgische Fähigkeiten nach Einführen der Arbeitszeitreduktion abgenommen hatte. Am Ende ihrer Ausbildung fanden 82 % der befragten AAs, dass ihre Lebensqualität normal bis gut war. Erstaunlicherweise konnte aber keine Verbesserung der QOL nach Einführen der Arbeitszeitreduktion nachgewiesen werden, auch nicht wenn die erhobenen Zahlen mit einer Befragung von AA's in innerer Medizin aus dem Jahre 2008 verglichen wurden (JAMA. 2011; 306:952–960). Des Weiteren gaben ungefähr ein Drittel der befragten AA's in allgemeiner Chirurgie an, weiterhin an einem suboptimalen Gleichgewicht zwischen professionellem Leben und privatem Leben zu leiden. (JAMA Surg. 2013; 148:448–455).

Kommentar
Mit den erlaubten 80 Stunden pro Woche bleiben die Arbeitszeiten trotz Reglementation in den USA weiterhin viel höher als in der Schweiz und in den meisten europäischen Ländern. Leider sind mir keine ähnlichen europäischen Studien bekannt, aber auch bei uns müssten ähnliche Studien durchgeführt werden, wenn die Facharztausbildung weiterhin sinnvoll und gezielt gestaltet werden soll. Möglicherweise sind 80 Stunden pro Woche immer noch zu viel, deshalb ist die Häufigkeit von Burnouts bei amerikanischen AAs in allgemeiner Chirurgie immer

noch hoch, andererseits stellt sich auch die Frage, wie die Ausbildung in einem chirurgischen Fach mit 52 Stunden sichergestellt werden kann, wenn AAs mit 80 Stunden schon das Gefühl haben ihre chirurgische Fertigkeiten kämen bei diesem Arbeitspensum zu kurz. Damit in unserem Fach den Auszubildenden auch in Zukunft eine gute chirurgische Ausbildung sichergestellt werden kann, spielen nebst der am Operationstisch verbrachte Zeit viele andere Faktoren eine wichtige Rolle. Je weniger Zeit im Operationssaal verbracht wird umso strukturierter und selektiver muss jedoch die Ausbildung sein.

Michael D. Mueller

…, dass eine wöchentliche Therapie mit Fluconazol bei rezidivierender vulvovaginaler Candidose wirksam ist?

Eine rezidivierende vulvovaginale Candidose ist in der Praxis eine häufig gestellte Diagnose. Verschiedene, zum Teil kleinere Arbeiten haben gezeigt, dass die wöchentliche Einnahme von Fluconazol in dieser, für die Patientinnen lästigen Situationen, hilfreich ist. In dieser Meta-Analyse wurden alle Arbeiten eingeschlossen, welche bei rezidivierender vulvovaginaler Candidose die Wirksamkeit einer wöchentlichen Einnahme von 150 mg Fluconazol während 6 Monaten im Vergleich zu Plazebo untersucht haben. Von 1980 bis März 2012 wurden 249 Studien zum Thema publiziert, jedoch konnten nur zwei randomisierte plazebokontrollierte Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Die Metaanalyse zeigte deutlich, dass im Vergleich zu Plazebo, die Häufigkeit von symptomatischen Episoden von vulvovaginalen Candidosen nach einer wöchentlichen Verabreichung von 150 mg Fluconazol während 6 Monaten signifikant auf 87.9 % reduziert war (OR 0.10, 95 % CI 0.03–0.34). Der Vorteil einer Dauertherapie mit Fluconazol im Vergleich zu Plazebo konnte nicht nur unmittelbar nach der Therapie, sondern in 64,3 % auch 3 Monate (OR 0.23, 95 % CI 0.07–0.74) und in 61,3 % 6 Monate nach Therapie (OR 0.39, 95 % CI 0.24–0.64) nachgewiesen werden. (Europ. J. Obstet. Gynecol. and Reprod. Biol. 2013; 167:132–136).

Kommentar
Triazole wie das Fluconazol zeichnen sich durch eine hohe Affinität für mykotische Enzyme aus. Sie wirken über eine Inhibition des Cytochrom P450. Der Hauptnachteil einer Langzeittherapie ist, dass die Pilze unterdrückt aber nicht eliminiert werden, so dass nach Sistieren der Langzeittherapie ein Rezidiv nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Therapie des Partners kann zum Teil sinnvoll sein.

m.d.m.

…, dass der künstliche Blasensprung (KBS) am Termin als Einleitungsverfahren bei multiparen Frauen mit einem reifen Vaginalbefund (Bishop-Score ≥6) und einer Muttermundsweite ≥2cm mit einer vaginalen Entbindungsrate von 94.8–96.8 % innerhalb von 12h assoziiert ist?

In einer doppelblind randomisierten Studie (Tan et al. Obstet. Gynecol. 2013; 121:253–9) erhielten 206 Frauen, welche bereits mindestens einmal geboren hatten, nach KBS eine Syntocinon-Infusion oder ein Placebo. Nach 4h wurde diese abgesetzt und die geburtshilfliche Situation nochmals beurteilt. Bei Bedarf wurde dann Syntocinon als open-label verabreicht. Ziel der Arbeit war es, herauszufinden, ob die Kombination von KBS mit sofortiger Syntocinongabe versus KBS mit expektativem Verhalten (4h) besser ist. Frauen mit sofortiger Synto-Gabe haben schneller geboren und die PDA-Rate war niedriger (2.9 % vs. 9.9 %). Beim expektativen Verhalten war eine sekundäre Syntostimulation in über 35 % der Fälle unnötig und CTG-Auffälligkeiten waren seltener. Das kindliche Outcome und die Sectiorate (8.6 % vs. 6.9 %) waren gleich gut.

Kommentar
Für mich ist diese Studie insofern interessant, da uns die Amerikaner hier zeigen, dass es in einer juristisch durchseuchteren Geburtshilfe möglich ist, auch in einem Risikokollektiv die Sectiorate <10 % zu halten bei einer PDA-Rate von ebenfalls unter 10 %. Dies lässt sich sicherlich auch damit erklären, dass die geburtshilfliche Ausgangssituation für die Einleitung günstig ist. Man fragt sich zu Recht, ob im Zeitalter der effektiven Prostaglandine eine solch invasive Einleitung noch Platz hat. Eine kürzlich erschienene Cochrane-Analyse (Howarth G. et al. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour) zeigt auch, dass solch „invasive" Einleitungen wohl ihre signifikanten Resultate zeigen aber die Wahrscheinlichkeit, dass die Frau unzufrieden ist, 53 mal

höher als bei Prostaglandinen ist. Jedenfalls würde ich meinen, dass bei Frauen mit Zustand nach Sectio und vergleichbaren Befunden wie in dieser Studie, ein solches Vorgehen durchaus Sinn macht.

l.r.

…, dass in San Francisco auf der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie experimentelle Ergebnisse vorgestellt wurden, wonach Bazedoxifen nicht nur verhindert, dass Östrogen am Rezeptor das Wachstum von Brustkrebszellen fördert, sondern auch den Rezeptor abbaut (sog. „one-two punch“)?

Bazedoxifen gehört wie Tamoxifen zu den spezifischen Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM). Im Gegensatz zu Tamoxifen hat Bazedoxifen aber zusätzlich einige Eigenschaften einer neueren Gruppe von Medikamenten, die als selektive Östrogen-Rezeptor Abbauer oder SERDs bekannt sind und deren Wirkung auch auf den Abbau von Östrogenrezeptoren zielt. In Tier- und Zellkulturen hemmte das Medikament deshalb nicht nur das Wachstum der östrogenabhängigen Brustkrebs-Zellen sondern auch von Zellen, die eine Resistenz auf die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen und / oder den Aromatase-Inhibitoren entwickelt haben. Hinzu kommt, dass Bazedoxifen nahezu keinem Cytochrom P450 (CYP)-vermittelten Metabolismus unterliegt; daher ist das Auftreten von Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln über einen CYP-Metabolismus unwahrscheinlich. Die Forscher des Duke Cancer Institutes testeten eine Vielzahl von Brustkrebszelltypen, auch primär Tamoxifen-sensitive HER 2 positive Zellen, die gegen Lapatinib resistent wurden. Diese Zellen hatten zuvor gezeigt, dass sie den Östrogenstoffwechsel aktivieren und damit nicht mehr auf Tamoxifen ansprechen. In diesem Zelltyp inhibiert Bazedoxifen ebenfalls das Zellwachstum.

Kommentar
*Bislang steht mit Fulvestrant nur ein **S**elektiver **E**strogen **R**eceptor **D**ownregulator (SERD) für den klinischen Einsatz zur Verfügung. Bazedoxifen ist in Europa bereits zur Behandlung der Osteoporose zugelassen. Die vorliegende Studie wurde durch ein Forschungsstipendium von Pfizer Pharmaceuticals, Hersteller von Bazedoxifen (Handelsname: Conbriza®) finanziert. Weil für Bazedoxifen bereits Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien zur Behandlung von Osteoporose vorliegen, wäre es eine Option kurzfristig mit klinischen Studien zu beginnen, um die Zulassung von Bazedoxifen um die Indikation Brustkrebs zu erweitern. Bei dem geringen Preis für Bazedoxifen ist zu befürchten, dass von Seiten des Herstellers wegen des hohen Aufwands kein großes Interesse besteht.*

h.p.s.

…, dass Ursodeoxycholsäure (DeUrsil©, Ursofalk©) tatsächlich den Pruritus bei intrahepatischer Cholestase in der Schwangerschaft signifikant zu verbessern scheint?

Dies konnte nun in einer Cochrane-analyse bestätigt werden (Gurung V. et al. Intervention for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane database systemic reviews 2013, Issue 6). Dieser positive Effekt bleibt signifikant verglichen auch gegenüber anderen Medikamenten. Frauen unter dieser Medikation haben nicht nur weniger Pruritus, sondern das kindliche outcome scheint auch tendenziell besser zu sein.

Kommentar
De Ursil© oder Ursofalk© werden in Bern seit Jahren im Rahmen der Behandlung der Cholestase verwendet. Auch wir fanden in eigenen Untersuchungen eine Verbesserung der Symptome in 75 % der Frauen und dies Korrelierte auch mit dem Abfall der Gallensäuren im Blut unter Medikation. Man sollte 10–15 mg/kg KG geben bis zu einem Maximum von 1.5 g tgl. in 1 bis 3 Dosen verteilt. Die Inzidenz dieser enigmatischen Krankheit des dritten Trimenons variiert zwischen 0.5–1.5 %. Es ist eine

Ausschlussdiagnose und das Leitsymptom Pruritus ist extremitätenbetont. Das Erkennen dieser Problematik ist wichtig da das Risiko einer Frühgeburt, von „fetal distress" oder gar intrauterinem Fruchttod in der Spätschwangerschaft erhöht ist. Man geht davon aus, dass schädigende fetale Gallensäuren, welche normalerweise transplazenar via Mutter abtransportiert werden – bedingt durch die mütterliche Cholestase – auf der fetalen Seite akkumulieren und einerseits eine Art kardiotoxischen Effekt auf das fetale Herz ausüben und andererseits vasokonstriktorische Eigenschaften auf das Plazentabett haben. Ursodeoxycholsäure scheint u.a. auch durch die Senkung der mütterlichen Gallensäuren diesen transplazentaren Transport der Gallensäuren vom Fetus zur Mutter zu begünstigen.

l.r.

…, dass subfertile Endometriose-Patientinnen ein 3 bis 8 Mal erhöhtes Risiko haben ein Ovarialkarzinom zu entwickeln?

In den letzten Jahren wurden mehrere Arbeiten publiziert, welche auf eine erhöhte Inzidenz von Ovarialkarzinomen bei Patientinnen mit Endometriose hingewiesen haben. Meistens handelte es sich um epidemiologische Arbeiten, welche kontrovers diskutiert wurden. Eine holländische Kohorten Studie bringt nun klare Beweise. Der Verlauf von 8 904 Frauen, welche zwischen 1980 und 1995 wegen unerfülltem Kinderwunsch behandelt wurden, wurde, im Median über 15,2 Jahre, analysiert.
Die Häufigkeit des Auftretens eines Ovarialkarzinoms wurde bei 3 657 Frauen mit Subfertilität und Endometriose (78 % histologisch nachgewiesen, 22 % anamnestisch angegeben) mit jener bei 5 247 Patientinnen mit Subfertilität ohne Endometriose (männlicher Faktor, idiopathisch) verglichen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms (= hazard ratio (HR)) war in der Gruppe der Endometriose-Patientinnen mit 8.2 (95 % confidence interval CI: 3.1–21.6) deutlich erhöht.
Bei Frauen mit histologisch nachgewiesener Endometriose betrug die HR 12.4 (95 % CI: 2.8–54.2) für das Ovarialkarzinom und 5.5 (95 % CI: 1.5–20.2) für Borderlinetumoren des Ovars. Wenn die Patientinnen bei welchen die Endometriose anamnestisch erwähnt, aber histologisch nicht verifiziert wurde eingeschlossen wurden, dann betrug die HR nur noch 3.0 (95 % CI: 1.5–6.1); für Ovarialkarzinome 4.3 (95 % CI: 1.6–11.2) und 1.9 (95 % CI: 0.6–5.8) für Borderline Ovarialtumoren. Eine Analyse der verschiedenen Endometrioseformen zeigte, dass das Risiko sowohl bei Patientinnen mit ovarieller wie bei Patientinnen mit extraovarieller Endometriose deutlich erhöht war. (Hum. Reprod; Sep. 2013).

Kommentar
Diese Arbeit zeigt deutlich, dass wenn nur Patientinnen mit histologisch verifizierter Endometriose analysiert werden, die Inzidenz eines Ovarialkarzinoms bei Patientinnen mit Endometriose viel höher ist als in einem Kontrollkollektiv. Wie in FHA 2/2013 schon erwähnt, muss diese erhöhte Inzidenz den Patientinnen mitgeteilt werden.

m.d.m.

…, dass bei Patientinnen nach einer linksseitigen Thoraxwandbestrahlung innerhalb von fünf bis zehn Jahren nach der Behandlung strahleninduzierte Herzerkrankungen beobachtet werden?

Das Risiko ist abhängig von allgemeinen Risikofaktoren, der Gesamtstrahlendosis, Bestrahlungsart und wird durch eine zusätzliche Chemotherapie noch erhöht. Als Folge können unterschiedliche kardiale Schädigungen von Perikarditis, KHK, Herzklappenerkrankungen und Rhythmus- und Leitungsstörungen bis hin zum Herzinfarkt auftreten. Zwar kann durch eine moderne Bestrahlungsplanung das Risiko durch die Bestrahlung vermindert werden, dennoch wird von Experten eine konsequente kardiale Kontrolle bei besonders gefährdeten Patientin-

nen für notwendig erachtet, um Herzschäden schnell aufzuspüren und die Patientinnen entsprechend früh zu behandeln (Lancellotti, P. et al.; EHJ Cardiovasc Imaging 2013; 14:721–740). In diesem Konsensuspapier werden Risikofaktoren benannt und es wird eine Strategie zur Früherkennung vorgeschlagen.

Kommentar
Noch ist es nicht gelungen den Nutzen der Empfehlungen in prospektiven Studien zu überprüfen, deshalb gibt es bislang auch keine akzeptierten Leitlinien zum Vorgehen. Um das Risiko für Herzschäden zu vermindern, empfehlen die kardiologischen Fachverbände (EACVI und ASE) klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren aggressiv zu behandeln, also auf eine gute Einstellung von Hypertonikern und Diabetikern achten, Rauchern einen Tabakverzicht nahelegen und Cholesterinwerte niedrig zu halten. Dem kann man sicher zustimmen. Auch die Empfehlung bei Risikopatientinnen vor Beginn der Radiatio eine Basisuntersuchung per Echokardiografie durchzuführen, um bereits bestehende Herzschädigungen zu erfassen, ist durchaus nachvollziehbar. MRT und CT sollten nicht zum Screening (asymptomatische Patientinnen) verwendet werden. Derzeit gib est keine Daten, die eine Verwendung solcher Verfahren rechtfertigen würden.

h.p.s.

…, dass die Analyse der im Blut vorhandenen zirkulierenden Tumor-DNA nicht nur ein inhärent spezifischer, sondern auch ein hoch sensitiver Biomarker ist um den Verlauf bei metastasierendem Mammakarzinom zu monitorisieren?

Die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms verlangt regelmässige Kontrollen der Tumorausdehnung um die Antwort auf die durchgeführten Therapien zu bewerten. In den letzten Jahren wurde deshalb die Wertigkeit verschiedener Biomarker wie das CA 15-3 oder zirkulierende Tumorzellen engmaschig analysiert. In einer spannenden prospektiven Arbeit über 30 Patientinnen konnte eine englische Gruppe nachweisen, dass im Vergleich zu Bildgebenden Verfahren, zur Bestimmung des CA-15-3 oder von zirkulierenden Tumorzellen, die Analyse der frei zirkulierenden Tumor-DNA, mit den entsprechenden tumorspezifischen DNA-Veränderungen, ein viel präziseres Monitoring erlaubt. Zirkulierende Tumor-DNA konnte in 29 von 30 Frauen (97 %) erfolgreich nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu konnten ein erhöhtes CA 15-3 oder zirkulierende Tumorzellen in 21 von 27 (78 %) und 26 von 30 (87 %) nachgewiesen werden. Die Messungen der zirkulierenden Tumorspezifischen-DNA zeigten eine bessere Korrelation zu Ausdehnung des Tumorleidens und ermöglichten am schnellsten die Antwort auf eine Therapie nachzuweisen. (N. Engl. J. Med. 2013; 368:1199–209).

Kommentar
In der gynäkologischen Onkologie ist die individualisierte Therapie bei Tumorpatientinnen zum Standard geworden. Die Bestimmung von zirkulierender Tumor-DNA wird in den nächsten Jahren, nicht nur beim Mammakarzinom, an Bedeutung gewinnen. Nebst der genauen molekularbiologischen Analyse des Primärtumors (FHA 2/2013) wird möglicherweise der Nachweis von zirkulierender Tumor-DNA bei klinischen Frühstadien in die Entscheidung, ob eine adjuvante Therapie notwendig ist oder nicht, miteinbezogen.

m.d.m.

PD Dr. F. Würschmidt
Radiologische Allianz Hamburg, Mörkenstrasse
Prof. H. Peter Scheidel
Kooperatives Mammazentrum Hamburg,
Krankenhaus Jerusalem

Zur Information von Patientinnen über Vorbeugung und Behandlung von akuten Hautreaktionen unter Strahlentherapie nach Brustkrebsoperationen

Die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) hat Empfehlungen zur Vorbeugung und Behandlung von akuten Hautreaktionen unter Strahlentherapie nach Brustkrebsoperationen erarbeitet, die nachfolgend in verkürzter, patientinnenverständlicher Form zusammengefasst werden sollen.

Leider sind Hautreaktionen unter einer Bestrahlung nach brusterhaltender Operation trotz der technischen Weiterentwicklung der Strahlentherapie in letzter Konsequenz nicht immer vermeidbar. Alle Patientinnen sollten deshalb vor Beginn der Strahlentherapie intensiv über die Möglichkeiten der Hautpflege aufgeklärt werden. Ausgeprägte Hautreaktionen sind jedoch behandelbar und heilen nach Ende der Bestrahlung ab. Vorbestehende Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Übergewicht, aber auch Medikamente, wie eine gleichzeitige oder vorangegangene Chemotherapie, lichtsensibilisierende Substanzen, sowie die individuelle Strahlenempfindlichkeit können die Hautreaktionen beeinflussen.

Die Beratung der Patientin ist ein wesentlicher Teil zur Vorbeugung strahlungsbedingter Hautschäden. Leider werden Patientinnen von vielen verschiedenen Seiten oft widersprüchlich informiert, was deren Unsicherheit verstärkt, insbesondere wenn innerhalb einer Abteilung widersprüchliche Empfehlungen ausgesprochen werden. Deshalb ist es wichtig, die Pflegemaßnahmen und die Empfehlungen wiederholt und ausführlich zu besprechen. Nur eine einheitliche Pflegeempfehlung an die Patientin durch alle Ärzte und Mitarbeiter, insbesondere den medizinisch-technische Assistenten und das Pflegepersonals hilft der Patientin wirklich. In einem Brustzentrum sollten sich deshalb alle Beteiligten auf eine gemeinsame Regelung verständigen.
Ein typisches Beispiel: Einer Mammakarzinom-Patientin wird von den Brustoperateuren empfohlen über einen Zeitraum von sechs Wochen bis zu sechs Monate Tag und Nacht einen Kompressions-BH zu tragen. Dies kollidiert nicht selten mit der während der Bestrahlung ausgesprochenen Empfehlung, Reibung im Bestrahlungsfeld zu vermeiden und daher den BH so wenig und so locker wie möglich zu tragen.
Ein weiteres Beispiel: Die leider immer noch verbreiteten Informationen zum Waschverbot. Entgegen des früher etablierten strengen Waschverbotes während der Bestrahlung haben verschiedene Studien gezeigt, dass die Hautpflege mit vorsichtigem Waschen sowohl die Hautreaktion reduziert als auch das Wohlbefinden der Patienten bessert.

Wie kommt es zu Hautreaktionen bei der Bestrahlung?

Die Strahlenreaktion der Haut beruht auf der besonderen Empfindlichkeit aller Zellen die sich teilen (d.h. wachsen oder regenerieren) für eine Bestrahlung. Während dies die Wirksamkeit der Strahlentherapie auf den Tumor erklärt, ist es leider auch verantwortlich für die unerwünschten Wirkungen. Auch in der Haut und Schleimhaut finden Zellteilungen zur Regeneration statt und die Schädigung dieser Zellen kann zu entzündlichen Reaktionen und Defekten in der Oberfläche führen.

Klinischer Verlauf der Hautreaktion

Zu Beginn der Bestrahlung können Rötung, Schwellung und erhöhte Empfindsamkeit der Haut auftreten. Nicht selten klagen die Patientinnen über Juckreiz und Hautbrennen. Auch eine Hyperpigmentierung (Braunfärbung der Haut durch Aktivierung der Melanozyten) wird beobachtet. Bei hoher Dosis (> 30 Gy) ist Haarverlust im bestrahlten Bereich die Regel. Danach kann es zu trockener Schuppung gefolgt von feuchten Hautläsionen kommen, die zunächst kleinfleckig auftreten und dann in flächige Läsionen mit dem Risiko der Superinfektion übergehen können. In schweren Fällen können tiefere Ulzerationen mit Nekrosen und Blutung entstehen.

Vorbeugende Hautpflege

Die Prophylaxe ist sehr wichtig, da ausgeprägte Hautreaktionen Therapiepausen erfordern, welche die Wirksamkeit der Bestrahlung beeinträchtigen können.

Die Pflege sollte bestehen aus dem Waschen mit einem neutralen Gel (z. B. Dermowas®) statt Seife oder Duschgel sowie dem vorsichtigen Auftragen einer Urea-haltigen Lotion, wobei darauf zu achten ist, dass beim Auftragen keine zusätzliche mechanische Reizung durch Einmassieren entsteht, es sollte demnach eine schnell einziehende Lotion sein.

Generell sollen externe Reize vermieden werden. Dazu gehören neben Sonneneinstrahlung und Wärme im Allgemeinen auch anhaltende Feuchtigkeit und mechanische Reize wie Reibung. Feuchtigkeit lässt sich in manchen Körperregionen oft nur mit hohem Aufwand vermeiden. In Hautfalten, Axilla und Genitalbereich ist das Trocknen mit dem Fön bei geringer Hitze gegebenenfalls auch mehrmals täglich sinnvoll, um der Bildung feuchter Kammern vorzubeugen. Areale, die generell Reibung durch Unterwäsche ausgesetzt sind, sollten möglichst häufig unbekleidet sein. In Ruhepositionen sollten Patientinnen darauf achten, durch einfache Lagerung Hautfalten zu dekomprimieren, z. B. durch Abspreizen des Armes im Sitzen oder Liegen oder durch Anheben der Brust.

Ein besonderes Problem ist das Anlegen von Verbänden im Bestrahlungsfeld. Pflaster jeder Art stellen einen erheblichen mechanischen Reiz für die bestrahlte Haut dar und sollten wenn irgend möglich vermieden werden. Gerade notwendige Zugänge wie Port-Systeme oder zentrale Venenkatheter sollten vorausschauend außerhalb späterer Bestrahlungsfelder angelegt werden. Ist ein Verband nötig, sollte dieser pflasterfrei fixiert werden, z. B. durch Wickel oder zirkuläres Verbandsmaterial (Schlauchverbände). Darüber hinaus ist es auch möglich, Fixierungen mit Silikonbeschichtung einzusetzen wie sie auch bei Polyurethanschaumverbänden genutzt werden.

Zahlreiche Substanzen wurden daraufhin untersucht, ob ihre äußerliche Anwendung die Hautschäden verringert. Nur wenige Studien waren so konzipiert, dass sie eine Aussage zu Nutzen oder fehlender Wirksamkeit der untersuchten Substanzen erlauben.
Die Pflege mit einer potenten kortikoidhaltigen Creme hat einen leichten Vorteil gezeigt, wird aber meist aus Sorge vor einer Hautausdünnung nicht angewendet. Calendula-officinalis-Creme wurde an 254 Patienten getestet und zeigte eine signifikante Reduktion der Radiodermatitis. Die Patienten kritisierten jedoch die Konsistenz der Creme und die schwierige Applikation. Sucralfatcreme und Aloe-vera-Gel konnten in großen, kontrollierten Studien die Radiodermatitis weder reduzieren noch hinauszögern.
Zu den Substanzen, für die eine Wirksamkeit weder gezeigt noch ausgeschlossen wurde, gehören Methylprednison-Creme 0,1 %, Hyaluronsäure, Dexpanthenol-Creme, Zink per os, Acetylsalicylsäure per os, Thetacreme®, Xclair®, Biafine, Honiggaze und Urea-haltige Creme.

Zusammenfassend ist eine hydrophile, leicht aufzutragende und rasch einziehende Creme oder Lotio zur Pflege empfehlenswert. Auf den Erhalt der Feldmarkierungen ist dabei zu achten. Üblicherweise sollte zwischen dem Auftragen von Cremes und der Bestrahlung ein Intervall von zwei Stunden eingehalten werden.

Behandlung von Hautschäden

Bei leichten Veränderungen kann die ursprüngliche Pflege zunächst beibehalten werden. Bei **Rötungen und Juckreiz** wirkt vorsichtiges Kühlen (z. B. Quarkumschläge) und Dimetindenmaleat-Gel 0,1 % (Mittel gegen Sonnenbrand) topisch in vielen Fällen lindernd. Bei fehlendem Ansprechen auf diese Option können Cor-

tison-Salben eingesetzt werden. Sie sind auch bei ausgeprägter Rötung und beginnenden feuchten Epitheliolysen sinnvoll. Gentianaviolett-Lösung ist dagegen nicht empfehlenswert.
Bei der Behandlung flächiger feuchter Läsionen gelten die Grundregeln der Wundversorgung; es ist keine einheitliche oder spezifische Behandlung etabliert. Grundsätzlich ist die feuchte Versorgung feuchter Wunden sinnvoll. Dabei haben sich Alginatverbände bewährt; alternativ können Hydrocolloidverbände angewendet werden. Zu achten ist aber auf den Aufbaueffekt dickerer Schichten feuchten Materials während Bestrahlung.

Späte Hautreaktionen

Moderne Strahlentherapie ist wesentlich seltener mit starken Hautreaktionen verbunden als in früheren Zeiten; moderne Bestrahlungstechniken sind in der Regel gut verträglich. Dennoch sind auch späte Strahlenreaktion an der Haut bekannt, die entweder nach Abklingen der Akutreaktion verbleiben und dann langsam ausklingen; oder nach Monaten, bzw. Jahren als Spätfolgen auftreten können. Die **Hyperpigmentierung** hat meist überwiegend kosmetische Aspekte und nur einen geringen Krankheitswert. Sie wird jedoch, wenn sie in sichtbaren Körperbereichen auftritt, durchaus als Einschränkung der Lebensqualität wahrgenommen. Gleiches gilt für die **Xerose** (trockene Haut). In ausgeprägten Fällen kann diese ein Problem darstellen, zumal sie dann oft mit anderen Reaktionen gleichzeitig auftritt; Juckreiz kann vergesellschaftet sein. **Teleangiektasien** (erweiterte „Äderchen“) sind vor allem kosmetisch unschön, können jedoch dazu führen, dass es nach Bagatellverletzungen zu anhaltenden Blutungen kommt. Photosensitivität (Sonnenunverträglichkeit) ist eine Eigenschaft bestrahlter Haut, die nur selten vorhersagbar ist. Die **Atrophie** entspricht einer Ausdünnung von Haut und Unterhaut; begleitend findet sich eine Abnahme der Kapillardichte im Sinne einer verminderten Mikrodurchblutung. Die Fibrose imponiert als Verdickung und Verhärtung der Haut. Fibrose und Atrophie führen dazu, dass die Haut in beinahe jedem bestrahlten Areal eine schlechtere Heilung von Verletzungen aufweist als vor der Bestrahlung. Dies gilt auch für alle operativen Eingriffe, sofern sie nicht vor Eintritt der Spätreaktion innerhalb von 6–10 Wochen nach der Bestrahlung erfolgen.

Ein Ulkus (tiefliegenden Substanzdefekt der Haut) ist sehr selten und entsteht im Verlauf von Jahren als Folge sehr hoher Dosen in Haut und Unterhaut.

Eine Besonderheit stellt die **Radiation-Recall-Dermatitis** dar. Dieses Phänomen beschreibt den Effekt, dass durch bestimmte Substanzen eine Hautreaktion hervorgerufen werden kann, die der akuten Strahlenreaktion gleicht, obgleich die Bestrahlung Monate und Jahre zurückliegen kann. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivität) gegenüber der Substanz. Meist lässt sie innerhalb von Tagen nach Aussetzen der Auslösersubstanz nach, bei Symptomen können topische Steroide hilfreich sein.

Bei Verdacht auf Spätfolgen einer Strahlentherapie sollte jede betroffene Patientin beim Strahlentherapeuten vorgestellt werden, da nur hier die Korrelation von Dosis und Nebenwirkung sowie die fachspezifische Beratung erfolgen kann. Auch bei der Therapie ist Zusammenarbeit aller betroffenen Disziplinen sinnvoll und notwendig.

Zusammenfassung

Das Konzept für Prophylaxe und Therapie der Hautreaktionen besteht aus einer Kombination aus örtlicher und systemischer Therapie. Die Patienten sollten intensiv über den Sinn und die Notwendigkeit der prophylaktischen Maßnahmen aufgeklärt werden, um eine möglichst hohe Bereitschaft zur Durchführung der empfohlenen Maßnamen zu erreichen. Allgemein gehört dazu neben

der Hautpflege die Meidung zusätzlicher Reize wie auch sonst bei Bestrahlung (Sonne, Reibung, Hitze, Bildung feuchter Kammern, Pflaster).

Quelle: D. Riesenbeck und U. Höller für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS). Im Focus Onkologie 2012; 15: 47–52 und D. Riesenbeck, U. Höller, Im Focus Onkologie 2012; 15:39–42.

ASORS im Internet
www.asors.de

Hinweis: Die angegebenen Medikamente und Dosierungen stellen eine Empfehlung aufgrund der aktuellen Wissenslage dar und sollen die Umsetzung im Alltag erleichtern. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Der Benutzer bleibt selbst verantwortlich für jede Medikation und Dosierung.

Frauenheilkunde-aktuell im Internet …

PD Dr. Annette Kuhn
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern

Die Urodynamische Untersuchung – Sinn oder Unsinn ?

Spätestens seit der letztjährigen vieldiskutierten Publikation zum Thema Urodynamik im New England Journal of Medicine (Nager CW., Brubaker L. and the Urinary Incontinence Treatment Network: A randomized controlled trial of urodynamic testing before stress-incintinence surgery; N. Engl. J. Med. 2012; 366:21) ist die Diskussion um Sinn und Unsinn der invasiven urodynamischen Abklärung mal wieder entfacht.

In dieser Studie, in die 630 Frauen prospektiv eingeschlossen werden konnten, zeigte sich eine erfolgreiche Therapie bei 76.2 % in der Gruppe, die vor einem Inkontinenzeingriff eine Urodynamik gehabt hatten. Diejenigen ohne präoperative Urodynamik zeigten einen Therapieerfolg in 77.2 %, was gezeigt hat, dass letzteres Therapieoutcome nicht dem mit einer Urodynamik unterlegen ist. Die Urodynamikgruppe erhielt eine vollständige urodynamische Untersuchung inklusive Pressure-Flow Messung gemäss den Vorgaben für eine „good urodynamic practice“(siehe unten), die andere Gruppe einen sorgfältigen klinischen Work-up mit Fragebögen, gynäkologischer Untersuchung inklusive Beurteilung der Urethramobilität Restharnbestimmung, Urinanalyse und Stresstest. Rezidivinkontinenzen, Senkungen und Patientinnen mit vorgängiger Bestrahlung waren ausgeschlossen.

Ich denke, dass dieses Studiendesign einen essentiellen Punkt anspricht – es bedeutet weder, dass die Urodynamik sinnlos ist, noch dass Patientinnen ohne jedwede vorherige Abklärungen und Untersuchungen operiert werden sollten.
Das Studienresultat bestätigt nur die aktuell im Expertenbrief empfohlene Praxis.
Nicht verzichtbar sind die invasiven Abklärungen in Situationen wie ***Rezidivinkontinenz***, bei ***neurologischen Erkrankungen*** und bei ***gleichzeitigen Senkungen***, bei ***präoperativer signifikanter Restharnbildung*** oder bei ***Mitbeteiligung der oberen Harnwege***.

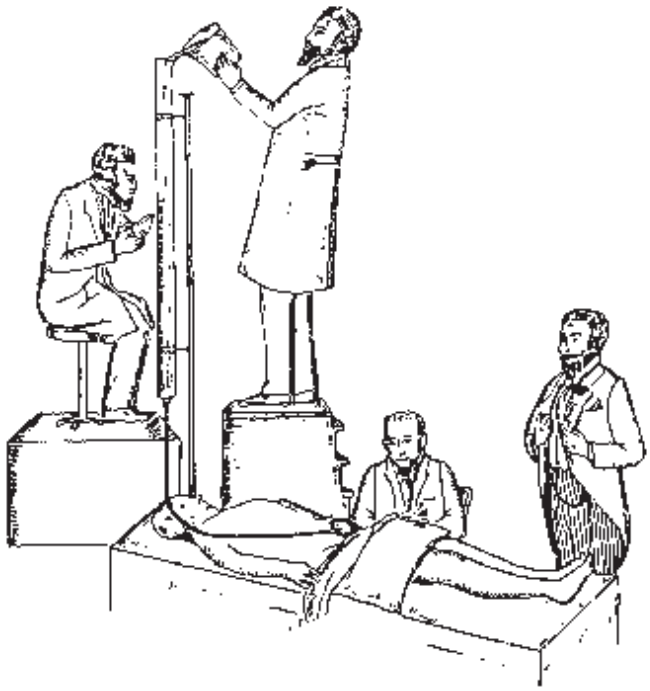


Abb. 1. Die urodynamische Untersuchung in den Anfängen; der Druck in der Harnblase wird über eine Wassersäule abgelesen.

Die urodynamische Untersuchung dient im Einzelnen dazu,

- vor Inkontinenzoperationen Detrusorinstabilitäten zu identifizieren und eine Belastungsinkontinenz zu objektivieren
- bei unklarer Anamnese die Diagnose zu ermöglichen und zu einer korrekten Therapie beizutragen
- bei neurogenen Blasenstörungen hohe intravesikale Miktionsdrucke zu identifizieren, die zu vesikorenalem Reflux führen können
- objektive Ergebnisse als funktioneller Test der Harnblase und der Urethra zu geben und damit eine Abschätzung von therapeutischen Erfolgsaussichten geben zu können.

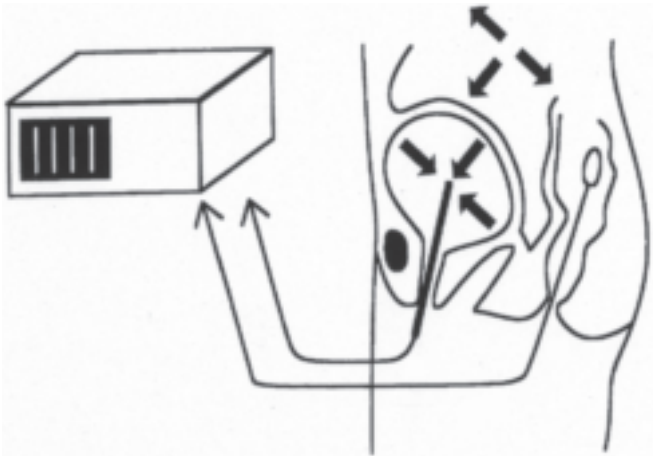


Abb. 2. Prinzip der Mehrkanalurodynamik mit Messkatheter in der Harnblase und im Rektum

Letztendlich dient die Untersuchung dazu, die Beschwerden der Patientin zu reproduzieren und hohe Miktionsdrucke, besonders bei Patientinnen mit neurologischen Erkrankungen, zu identifizieren und behandeln, um die oberen Harnwege zu schützen.

Das Prinzip der Urodynamiken ist ein Messkatheter in der Harnblase und ein weiterer im Rektum, um den Subtraktionsdruck pdet (Vesikaldruck minus Abdominaldruck) zu erhalten.

Urodynamikgeräte müssen aus diesem Grunde Mehrkanalgeräte (Abb. 2) sein, Einkanalmessgeräte können nicht zwischen von der Blase produziertem Druck und Abdominaldruck unterscheiden. Die gemessenen Drucke werden an einen Computer weitergeleitet, der die Subtraktion des Abdominaldruckes vom Vesikaldruck durchführt.

Urodynamische Untersuchungen sind nicht ohne Tücken. Viele der gemessenen Parameter sind subjektiv, variabel und schwer reproduzierbar. Ein gutes Beispiel dafür ist das Füllungsvolumen beim ersten Harndrang; hier kommt es auf die Information der Patientin durch den Untersucher, Sensibilität und Verständnis der Patientin und deren Kooperationsbereitschaft an. Eine minimale Kooperation, Kognition und Mobilität der Patientin ist für eine Urodynamik wichtig.

Kernaussagen

- Eine klare Indikation mit Vorteil für das Outcome liegt bei urodynamischen Abklärungen in Situationen wie Rezidivinkontinenz, bei neurologischen Erkrankungen und bei gleichzeitigen Senkungen, bei präoperativer signifikanter Restharnbildung oder bei Mitbeteiligung der oberen Harnwege vor.
- Der Schutz der oberen Harnwege durch zu hohe Miktionsdrucke sollte auch von Gynäkologen berücksichtigt und therapiert werden.

Die Aussagekraft der Untersuchung hängt von der Qualität der Untersuchung ab.
Negative Drucke existieren in der Harnblase nicht und deswegen auch nicht in der urodynamischen Messung; eine gute Qualität ist essentiell für diese Untersuchung.
Die Prinzipien der „Good Urodynamic Practice“ sind auf der Website der International Continence Society (ICS; www.icsoffice.org) erhältlich.
Ausser bei den elektronischen Aspekten und Messkathetern der urodynamischen Untersuchung hat es in den letzten 40 Jahren nur wenige Neuerungen gegeben- andererseits müssen wir aber auch zugeben, dass es aktuell nichts Besseres zur Beurteilung der Blasenfunktion gibt.

An der Frauenklinik Bern ist die Urodynamik ein Baustein in der Abklärung, die aus Anamnese, klinischer Untersuchung inklusive Beurteilung des Beckenbodens und des Analsphinkters, Urinstatus, Perinealsonografie und gegebenenfalls Zystoskopie und/ oder weiteren bildgebenden Verfahren je nach klinischer Situation besteht.

Keine einzelne Untersuchung kann die Diagnose alleine stellen, keine einzelne dieser Untersuchungen kann alleine richtungsweisend sein, sondern nur das Gesamtbild.

Muss jede, die ein Blasenproblem hat, gleich invasiv abgeklärt werden?
Sicher nicht – solange Therapien risikolos, billig und zumutbar sind (wie beispielsweise die Beckenbodenrehabilitation), können sie ohne invasive Abklärungen veranlasst werden.

Die urodynamische Abklärung ist sicher nicht der Weisheit letzter Schluss, macht aber dennoch Sinn vor invasiven Therapien, bei Patientinnen mit neurologischen Erkrankungen und in Rezidivsituationen.

Letztendlich dürfen wir auch nicht vergessen, dass die Urodynamik uns im Kontext mit den anderen erwähnten Untersuchungen hilft, die Blasenfunktionsstörungen der Patientin zu verstehen.

Prof. Michael D. Mueller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern

Chirurgische Therapie der Extrauteringravidität

1–2 % aller Schwangerschaften sind Extrauteringraviditäten. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Diagnostik der ektopen Schwangerschaften dank den Fortschritten der Transvaginalsonographie und der Möglichkeit einer hochsensitiven Bestimmung der β-hCG-Konzentrationen im Serum dramatisch verbessert. Heutzutage werden über 80 % der Extrauteringraviditäten diagnostiziert bevor sie rupturieren. In den Siebzigerjahren betrug die Mortalität einer Extrauteringravidität in den USA 35,5 pro 10 000 Extrauteringraviditäten. Dank den erwähnten Fortschritten konnte diese Mortalität auf 2,6 pro 10 000 Extrauteringraviditäten im Jahre 2000 gesenkt werden. Die meisten Extrauteringraviditäten können heutzutage medikamentös mit Methotrexat behandelt werden. Nachfolgend wird nur auf die chirurgische Therapie der Extrauteringravidität eingegangen.

Indikationen zur chirurgischen Therapie
Bei hämodynamisch stabiler Patientin sollte eine chirurgische Therapie nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn in der Transvaginalsonographie eine Tubargravidität oder ein auf extrauterine Schwangerschaft verdächtiger Adnextumor nachgewiesen wurde. Auch bei einem β-hCG > 1500 IU/L und fehlendem ultrasonographischem Nachweis einer intrauterinen Schwangerschaft sollte bei klinisch stabiler Patientin exspektativ vorgegangen werden. Falls ultrasonographisch keine Abnormität nachgewiesen werden kann, ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass eine Tubargravidität auch während der Laparoskopie nicht identifiziert werden kann. Deshalb sollte, bei negativem Kinderwunsch, in diesen Situationen der medikamentösen Therapie immer den Vorzug gegeben werden. Falls der Kinderwunsch positiv ist, sollte in diesen Situationen einfach abgewartet werden. Die Transvaginalsonographie sowie die Bestimmung der β-hCG-Werte werden nach frühestens 48 Stunden wiederholt und der weitere Verlauf, falls notwendig, genau beobachtet. Die diagnostische Dilatation und Curettage zur Diagnostik einer Extrauteringravidität (EUG) sind heutzutage obsolet.

Eine chirurgische Intervention ist bei hämodynamisch instabiler Patientin und Verdacht auf EUG immer indiziert. Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass die Laparoskopie auch in diesen Situationen der Laparotomie überlegen ist. Natürlich spielt die endoskopische Erfahrung der Chirurgin bzw. des Chirurgen in diesen Situationen eine wichtige Rolle.

Bei der Entscheidung, ob eine medikamentöse oder eine chirurgische Therapie durchgeführt werden sollte, ist die Information der Patientin sehr wichtig. So nimmt die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen medikamentösen Therapie bei einem β-hCG-Wert vor Behandlung von > 5000 IU/L oder bei ultrasonographischem Nachweis einer fetalen Herzaktion stark ab. In diesen Situationen sollte der chirurgischen Therapie den Vorzug gegeben werden. Auch wenn klinisch und ultrasonographisch der Verdacht entsteht, dass die Extrauteringravidität bald rupturieren könnte, ist die operative Therapie meist sinnvoller. Bei anamnestisch eindeutigen Kontraindikationen für eine Methotrexat-Therapie oder gleichzeitigem Vorhandensein einer intrauterinen vitalen Schwangerschaft muss auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden. Eine medikamentöse Therapie mit Methotrexat ist auch nur dann möglich, wenn die Patientin einverstanden ist, regelmässige klinische Kontrollen und Laborkontrollen des β-hCG durchführen zu lassen. Auch sollte bei einer konservativen Therapie die Patientin nicht allzu weit entfernt von einem Spital wohnen, so dass bei einer allfälligen Ruptur eine operative Therapie rasch eingeleitet werden könnte.
Bei einem Wunsch nach einer definitiven Verhütung durch Tubenligatur oder bei bekannten Tubenpathologien mit Nachweis einer Saktosalpinx und vorgesehener In-vitro-Fertilisation ist die chirurgische Therapie ebenfalls sinnvoller als die medikamentöse. Nach einer wiederholten erfolglosen medikamentösen Therapie ist das operative Vorgehen ebenfalls indiziert. Wichtig ist zu vermerken, dass es auch während einer medikamentösen Therapie, sogar bei sinkendem β-hCG-Wert, zu einer Tubarruptur kommen kann.

Abb. 1. Vitale Zervix-Schwangerschaft in der 7 + 5 Schwangerschaftswoche

Laparoskopie oder Laparotomie?

Die laparoskopische Chirurgie ist heutzutage die Standardtherapie einer extrauterinen Gravidität. Auch bei einem ausgeprägten Hämatoperitoneum behandeln wir die ektopen Schwangerschaften per Laparoskopie, hier spielt die endoskopische Erfahrung der Gynäkologin bzw. des Gynäkologen eine wichtige Rolle. Die Vorteile der laparoskopischen Chirurgie im Vergleich zur offenen Chirurgie wurden in verschiedenen randomisierten Arbeiten nachgewiesen. Hajenius PJ und Mitarbeiter haben in einer Übersichtsarbeit die verschiedenen Publikationen zusammengefasst (Cochrane Database 2007). So konnten sie zeigen, dass die laparoskopische Salpingotomie im Vergleich zur offenen Salpingotomie signifikant kürzere Operationszeiten (73 versus 88 Minuten), weniger Blutverlust (79 versus 195 ml), kürzere Hospitalisationszeiten (1 bis 2 versus 3 bis 5 Tage) und kürzere Rekonvaleszenzzeit (11 versus 24 Tage) aufweist. Das laparoskopische Vorgehen verursacht somit deutlich geringere Kosten. Die Häufigkeit der nachfolgenden intrauterinen Schwangerschaften war in beiden Gruppen gleich.

Die chirurgische Therapie wird vor allem durch die Lokalisation der extrauterinen Gravidität definiert.

Zervikale Extrauteringravidität

Die zervikale Extrauteringravidität ist selten und findet sich in ca. 0,1 % aller extrauterinen Graviditäten. In den letzten Jahren konnte jedoch eine Häufung von extraute-

Kernaussage: Indikationen für eine chirurgische Therapie der Extrauteringravidität

- Serum-β-hCG > 5000 IU/L vor Beginn der Therapie
- Hämodynamisch instabile Patientin
- Gleichzeitiges Vorhandensein einer intrauterinen Schwangerschaft
- St. n. erfolgloser medikamentöser Therapie oder Kontraindikation für Methotrexat
- Fehlende Möglichkeit einer notfallmässigen Versorgung im Falle einer Ruptur bei medikamentöser Therapie
- Wunsch nach definitiver Kontrazeption
- Bekannter Tubenfaktor mit Saktosalpinx bei vorgesehener In-vitro-Fertilisation
- Mangelnde Compliance für regelmässige klinische und labormässige Kontrollen des β-hCG-Verlaufes bis dieser < 2 IU/L ist

rinen Graviditäten in Narben von vorausgegangenen Sectiones nachgewiesen werden (Abb. 1). Die zervikale Schwangerschaft wird medikamentös, allenfalls mit zusätzlicher intraamnialer Injektion von Methotrexat oder KCl, therapiert. In den wenigen Fällen, wo eine chirurgische Therapie bei zervikaler Schwangerschaft notwendig ist, ist es sinnvoll, diese in einem Setting durchzuführen, in welchem eine Gefässembolisation möglich ist, denn die operative Entfernung einer zervikalen Schwangerschaft ist meist mit stärkeren Blutungen vergesellschaftet.

Cornuale Schwangerschaft

In ungefähr 2,5 bis 3 % aller ektopen Schwangerschaften kommt es zu einer cornualen (= interstitiellen) Schwangerschaft (Abb. 2). Bei der cornualen Schwangerschaft muss ein kleiner Teil der Uteruswand mitentfernt werden, um Trophoblastpersistenzen zu verhindern. Um grössere Blutungen zu verhindern hat es sich bewährt, vor Exzision der cornualen Schwangerschaft eine Tabaksbeutelnaht an der Basis der cornualen Schwangerschaft zu legen (Abb. 3). Nach durchgeführter Tabaksbeutelnaht wird die cornuale Schwangerschaft in toto an der Basis exzidiert. Sobald die cornuale Schwangerschaft entfernt ist, wird die Tabaksbeutelnaht angezogen, so dass allfäl-

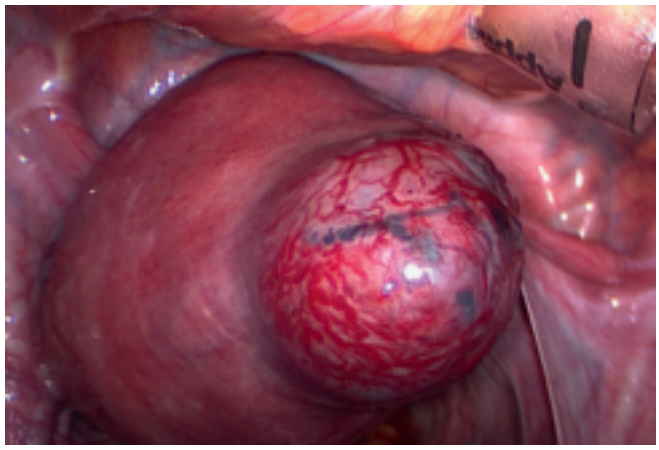


Abb. 2. Kornuale Schwangerschaft im rechten uterinen Horn

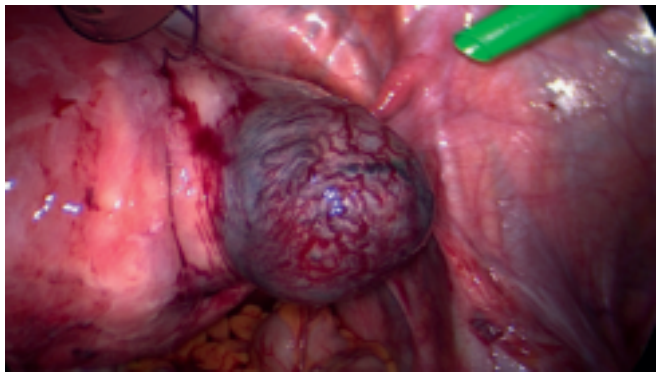


Abb. 3. Cornuale Schwangerschaft im rechten uterinen Horn nach legen der Tabaksbeutelnaht

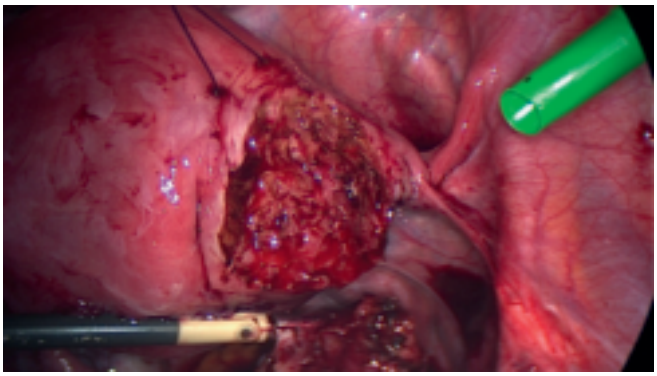


Abb. 4. Anziehen der Tabaksbeutelnaht nach Entfernen der cornualen Schwangerschaft

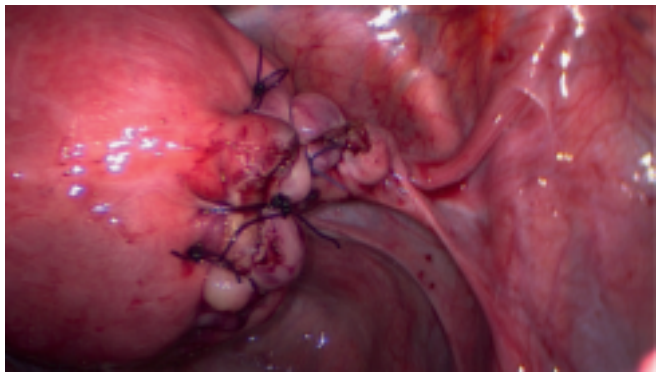


Abb. 5. Adaptation der Wundränder nach Exzision der cornualen Schwangerschaft

lige Blutungen zum Sistieren kommen (Abb. 4). Die weiteren Wundränder werden mit Einzelnähten adaptiert (Abb. 5). Cornuale Schwangerschaften sowie grössere Tubargraviditäten müssen meist in einem Sack über die Bauchdecke gebracht werden.

Tubargravidität

Die meisten extrauterinen Graviditäten sind Tubargraviditäten. In 0,4 % der extrauterinen Graviditäten sind diese isthmisch gelegen, in 92 % ampullär und in 0,5 % infundibulär. Wegen der in der Literatur klar nachgewiesenen vermehrten Persistenz von Trophoblastmaterial ist das „milking out“ einer ampullären extrauterinen Gravidität obsolet. Tubargraviditäten werden entweder per Salpingotomie oder per Salpingektomie behandelt. Ob bei Tubargravidität eine Salpingektomie oder eine Salpingotomie durchgeführt werden soll, wird kontrovers diskutiert. Prinzipiell gilt die lineare Salpingotomie heutzutage immer noch als Goldstandard. Die Patientinnen müssen jedoch auf das Risiko einer Trophoblastpersistenz aufmerksam gemacht werden. In den 70er und 80er Jahren haben verschiedene kleinere Arbeiten gezeigt, dass die Häufigkeit einer Trophoblastpersistenz durch Injektion eines Vasokonstringens in die Mesosalpinx (z.B.: POR 8, Noradrenalin) gesenkt werden kann. Bei diesen Arbeiten konnte auch statistisch nachgewiesen werden, dass der intraoperative Blutverlust nach lokaler Injektion eines Vasokonstringens in die Mesosalpinx deutlich erniedrigt ist. Postoperativ kam es nicht zu vermehrten Blutungen.
Nach Injektion des Vasokonstringens in die Mesosalpinx wird die Tube antimesenterial und linear mit der Nadelelektrode eröffnet (Abb 6.). Zur Salpingotomie sollte eine Nadelelektrode und nicht eine monoplare Schere oder ein anderes Instrument gebraucht werden, um die Schäden an der Tube so klein wie möglich zu halten. Nach Heraussaugen des Schwangerschaftsproduktes kann die Tube offen belassen werden, eine Naht derselben ist nicht notwendig. Nach einer Salpingotomie muss das Serum-β-hCG regelmässig kontrolliert werden. Dieses sollte erstmals vier Tage postoperativ bestimmt werden und dieser Wert sollte weniger als die Hälfte des unmittelbar präoperativ gemessenen β-hCG-Wertes betragen. Falls dieser Wert höher ist als 50 %, muss an eine Persistenz von Trophoblastmaterial gedacht werden. Der β-hCG-Verlauf muss wöchentlich kontrolliert werden, bis das β-hCG nicht mehr nachweisbar ist (< 2 mlU/ml). Bei Verdacht auf Trophoblastpersistenz wird Methotrexat (z.B.: 1 mg/kg Körpergewicht) intramuskulär verabreicht.

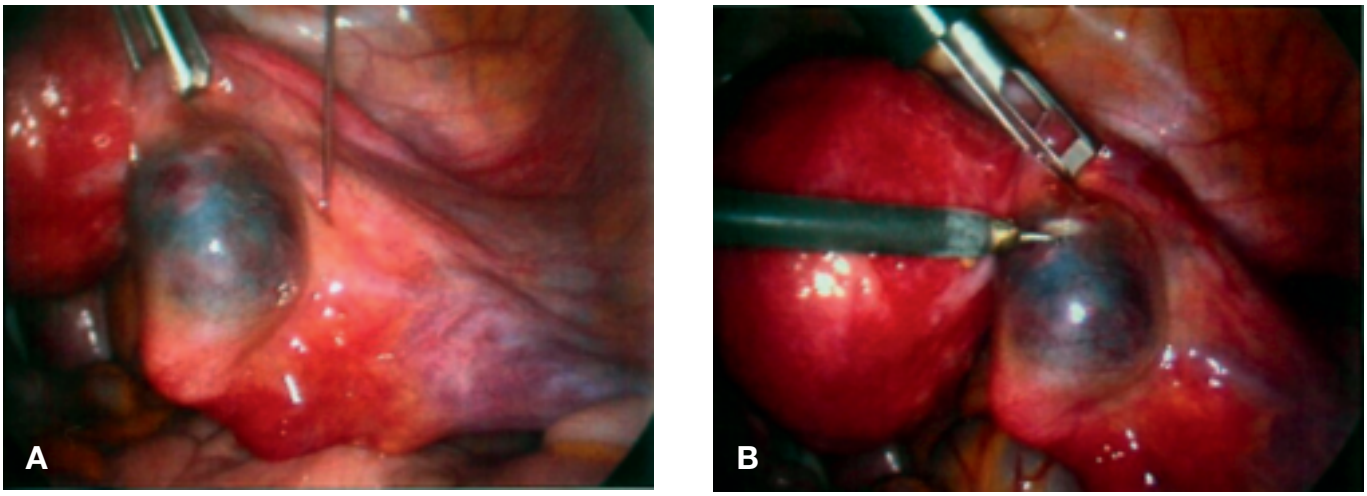


Abb. 6. A) Injektion eines Vasokonstringens in die Mesosalpinx vor einer Salpingotomie; B) Antimesenteriale Salpingotomie mit der Nadelelektrode

Verschiedene Arbeiten, bis anhin jedoch noch keine randomisierten Studien, haben gezeigt, dass das Fertilitäts-Outcome nach einer Salpingektomie gleich gut ist wie nach einer Salpingotomie. Die Rate an späteren intrauterinen Schwangerschaften ist nach einer Salpingotomie nicht wesentlich höher als nach einer Salpingektomie. Wenn die kontralaterale Tube makroskopisch unauffällig ist, so ist die spätere Fertilität nach einer Salpingektomie nicht kompromittiert. Bei nicht kontrollierbarer Blutung der Implantationsstelle, Rezidiv einer ektopen Schwangerschaft in der gleichen Tube, stark beschädigter Tube oder Tubarschwangerschaft > 5 cm ist die Salpingektomie der Salpingotomie vorzuziehen. Auch bei Frauen, die eine definitive Sterilisation wollen (mit gleichzeitiger Koagulation der Gegenseite) sowie bei Frauen mit Saktosalpinx und vorgesehenem IVF sollte eine Salpingektomie durchgeführt werden. Die laparoskopische Salpingektomie ist ein einfacher endoskopischer Eingriff, gleichzeitig muss darauf geachtet werden, dass die Tube unmittelbar bei der Mesosalpinx abgesetzt wird, damit die Durchblutung des ipsilateralen Ovars nicht gefährdet ist.

Ovarialgravidität (Abb 7.)

In ungefähr 0,4 % aller extrauterinen Graviditäten ist die Schwangerschaft im Bereich des Ovars lokalisiert. Bei der Ovarialschwangerschaft liegt die Schwierigkeit vor

Abb. 7. Ovarialgravidität rechts (Aufnahme Kantonsspital Baden)

allem in der Diagnostik, da es oft schwierig ist, die ektope Schwangerschaft ultrasonographisch nachzuweisen. Um eine Trophoblastmaterialpersistenz zu verhindern muss bei der Ovarialschwangerschaft meist eine kleine Keilexzision mit der monopolaren Elektrode durchgeführt werden. Um das Restovar nicht zu schädigen, ist auch hier der monopolaren Nadelelektrode der Vorzug zu geben.

Weitere Schwangerschaften

Nach einer extrauterinen Gravidität kommt es in ca. 38 bis 89 % zu einer intrauterinen Schwangerschaft. Eine klinische oder subklinische Salpingitis mit nachfolgend anatomischen und funktionellen Änderungen der Tuben ist häufig der Grund für eine ektope Schwangerschaft. Diese Salpingitiden sind meist bilateral und die verursachten Schäden permanent, weshalb rezidivierende ektope Schwangerschaften nicht selten sind oder ein Teil der Patientinnen nach einer Extrauteringravidität an einer Infertilität leidet. Nach einer chirurgischen Therapie wegen extrauteriner Gravidität beträgt die Häufigkeit eines Rezidivs einer erneuten extrauterinen Gravidität ungefähr 15 % (je nach Literaturangabe zwischen 4 und 28 %). Nach einer Therapie mit Methotrexat ist die Rezidivrate einer extrauterinen Gravidität gleich hoch und wird in der Literatur ebenfalls zwischen 10,2 und 18,7 % angegeben. Nach einem Rezidiv einer Extrauteringravidität steigt die Wahrscheinlichkeit einer erneuten extrauterinen Gravidität auf 30 %.

Nach chirurgischer Therapie einer extrauterinen Gravidität werden 93 % der Frauen mit Kinderwunsch in den ersten 18 Monaten wieder schwanger. Falls nach einer ektopen Schwangerschaft eine Frau innert 12 bis 18 Monaten nach Therapie nicht schwanger wird oder bei einer Laparoskopie nachgewiesen werden konnte, dass die kontralaterale Tube ebenfalls kompromittiert ist, sollten der Patientin reproduktionsmedizinische Massnahmen angeboten werden. In der Literatur sind keine Angaben über die Dauer die eine Patientin warten sollte bevor sie wieder schwanger werden kann vorhanden. Im allgemeinen empfehlen wir den Patientinnen ein bis zwei Zyklen abzuwarten, bevor sie erneut versuchen, schwanger zu werden.

Fazit für die Praxis

Die meisten Extrauteringraviditäten können medikamentös behandelt werden. Eine chirurgische Therapie sollte nur dann durchgeführt werden, wenn die Transvaginalsonographie eine ektope Schwangerschaft nachweist oder die Patientin hämodynamisch instabil ist. Die Laparoskopie ist heutzutage die Standardmethode, um eine Extrauteringravidität zu operieren. Bei Patientinnen, die hämodynamisch stabil sind und die das Risiko einer Trophoblastpersistenz akzeptieren, sollte eine Salpingotomie durchgeführt werden. Eine Trophoblastpersistenz tritt in ungefähr 4 bis 15 % der Fälle nach einer Salpingotomie auf, die Serum-β-hCG-Werte müssen deshalb bis zur Nachweisgrenze regelmässig kontrolliert werden. Eine Salpingektomie ist bei unkontrollierter Blutung aus der betroffenen Tube, Rezidiv einer ektopen Schwangerschaft, stark beschädigter Tube, Tubargravidität > 5 cm und Frauen mit abgeschlossener Familienplanung indiziert. Nach einer Extrauteringravidität kommt es in ca. 15 % zu einem Rezidiv. Nach einem ersten Rezidiv steigt die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Rezidivs auf 30 %.

Dr. Ziad Atassi
Dr. Nik Hauser
Frauenklinik
Kantonsspital Baden

Kongressbericht ASCO 2013

Eine Übersicht der präsentierten Daten über gynäkologische Malignome

Der diesjährige Kongress der American Society of Clinical Oncology fand vom 31. Mai bis zum 4. Juni 2013 in Chicago statt. Für die gynäkologische Onkologie war dieser Kongress insofern ein Highlight, als gleich zwei grosse gynäkologische Studien an der Plenary Session, dem Forum für Studien mit besonders hohem klinischen Stellenwert, vorgestellt wurden. Noch bemerkenswerter ist es, dass beide Studien das Zervixkarzinom abhandelten, eine Entität, welcher an diesem Kongress sonst wegen der geringen Inzidenz in Europa und Nordamerika eher begrenzte Aufmerksamkeit zuteil wird.

Reduzierte Mortalität durch einfache Screeningmethode

Viel Aufmerksamkeit erhielt dieses Jahr die gross angelegte Studie des Tata Memorial Hospital in Mumbai, Indien vertreten durch Surendra Shastri (Abstract 2). Bei einer Studienpopulation von 150'000 Frauen vorwiegend aus den Slums wurde randomisiert die Auswirkung eines systematischen Essigproben-Screenings zur Zervixkarzinom Früherkennung geprüft. Das Zervixkarzinom ist bei Frauen aus Ländern mit limitiertem Screeningzugang die zweithäufigste Todesursache nach dem Mammakarzinom.

Beide Gruppen wurden zunächst bezüglich der Erkrankung geschult. Die Studiengruppe erhielt ein Essigproben-Screening alle 24 Monate, während die Kontrollgruppe kein Screening erhielt. In beiden Gruppen war die Inzidenz der Zervixkarzinom Neuerkrankungen identisch. und es wurde gezeigt, dass die geprüfte Untersuchungsmethode nicht zwangsläufig zur Häufung einer Überdiagnostik führt. Aufgrund des Screenings konnten im Studienkollektiv häufiger Frühstadien diagnostiziert werden, was zu einer Sterblichkeitsreduktion von 30 % im Studienkollektiv führte.

Bezogen auf die indische Gesamtbevölkerung könnten, Hochrechnungen der Autoren zufolge, jedes Jahr ca. 22'000 Zervixkarzinom assoziierte Todesfälle verhindert werden. Die Autoren weiten diese Kalkulation auch auf weltweit alle Volkswirtschaften mit begrenzten Resourcen für das Gesundheitssystem aus und kommen zur Schlussfolgerung, dass es weltweit über 70'000 Meschenleben wären, welche durch die systematische Implementierung eines solchen Screenings gerettet werden könnten.

Angiogenesehemmung beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom verlängert Gesamtüberleben

Ebenfalls zum Zervixkarzinom wurde bei der ASCO Plenary Session die GOG 240 (Gynecologic Oncology Group, Abstract 3) Studie, vertreten durch Krishnansu Tewari vorgestellt. Diese Studie zeigt zum ersten Mal eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine zielgerichtete Therapie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom: Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu einer in dieser Indikation üblichen Chemotherapie verlängerte signifikant das Gesamtüberleben von Chemotherapie-naiven Patientinnen mit rezidiviertem, persistentem oder metastasiertem Zervixkarzinom um knapp vier Monate (17 vs. 13.3 Monate), was einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate von 30 % entspricht.

Die Studie schloss 452 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom ein, welche entweder Bevacizumab (15 mg/kg) plus Chemotherapie oder Chemotherapie allein erhielten. Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass der Einsatz eines Neoangiogenese hemmenden Antikörpers zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom führt. Auch das Gesamtansprechen wurde durch die Hinzugabe von Bevacizumab von 36 % auf ca. 48 % verbessert. Bevacizumab ist heute in dieser Indikation jedoch nicht zugelassen.

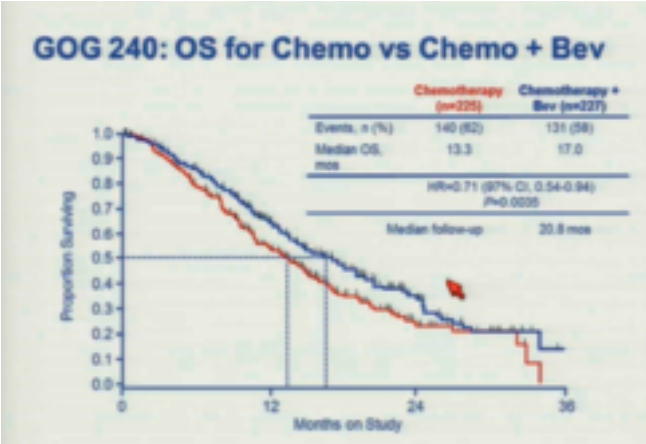


Abb. 1. GOG 240: Verbessertes Overall Survival bei fortgeschrittenen Zervixkarzinom durch Hinzugabe von Bevacizumab zur Chemotherapie

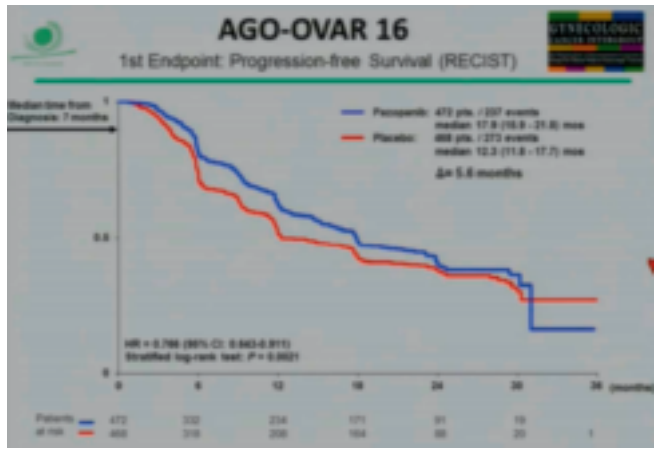


Abb. 2. Ovar 16: Verbessertes progressionsfreies Überleben durch die Hinzugabe von Pazopanib im Vergleich zu Placebo.

Angiogeneseinhibition: Neuer Wirkstoff und erweitertes Therapiespektrum

Bereits in der Vergangenheit konnten zwei Studien (GOG-218 und ICON7) einen Nutzen für das progressionsfreie Überleben zeigen, wenn in der Firstline Therapie des Ovarialkarzinoms zur Standardchemotherapie der Angiogenesehemmstoff Bevacizumab hinzugegeben wurde. Die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens lag bei ca. 6 Monaten in beiden Studien.

Dieses Jahr wurden die Ergebnisse der Ovar-16 Studie, einer multinationalen Studie der AGO Deutschland vertreten durch Andreas Du Bois, vorgestellt. In dieser Studie wurden 940 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, welche eine Debulkingoperation nach festgelegtem Standard hatten und welche eine platinhaltige adjuvante, bzw. neoadjuvante oder intraperitoneale Chemotherapie erhielten, 1:1 randomisiert. Die Patientinnen erhielten entweder eine Erhaltungstherapie mit dem Multitarget- und Angiogeneseinhibitor Pazopanib, 800mg (Votrient®) oder Placebo. Die Gesamtdauer der Erhaltungstherapie belief sich auf 24 Monate. Das progressionsfreie Überleben konnte durch die Erhaltungstherapie mit Pazopanib um 5.6 Monate verbessert werden (17.9 vs. 12.3 Monate).

Das Toxizitätsprofil von Pazopanib war durch vermehrtes Auftreten von Grad 3/4 Bluthochdruck (31 %) gekennzeichnet. Weitere Grad 3/4 Toxizitäten waren Leberfunktionsstörungen (9 %) und das Auftreten von Neutropenien (10 %).

Somit reiht sich in die Serie der Studien mit Erhaltungstherapien in der Firstlinesituation beim Ovarialkarzinom eine weitere zielgerichtete Therapie ein, welche vergleichbar mit Bevacizumab das progressionsfreie Überleben verlängert. Für Pazopanib besteht zusätzlich der Vorteil der oralen Applikationsweise. Demgegenüber steht ein Toxizitätsprofil mit, verglichen zu den bisherigen Therapieoptionen, deutlich mehr hochgradigen Nebenwirkungen. Die Autoren der Studie betonen in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit der sorgfältigen Prüfung der Indikationsstellung. Zukünftig könnten die gezeigten Er-

gebnisse nach Ansicht der Autoren einen Teil dazu beitragen unter Berücksichtigung der Wirkmechanismen die Erhaltungstherapie individualisierter einzusetzen. Der Hersteller von Pazopanib (Votrient®), Glaxo Smith Kline (GSK), kündigte die Beantragung der Zulassung für diese Indikation in den USA an. Bei der EMA wurde die Zulassung für die EU bereits im August 2013 eingereicht.

Zwei weitere Studien brachten neue Erkenntnisse zur Therapie mit dem Angiogenesehemmstoff Bevacizumab (Avastin®):
In der einarmigen Octavia-Studie wurde Bevacizumab als Firstline Therapie mit dosisdichtem wöchentlichem Paclitaxel und Standard-Carboplatin kombiniert. Für diese Dreierkombination konnte ein medianes progressionsfreies Überleben von 24 Monaten gezeigt werden. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium I-IIA mit hohem Risiko (Grad 3 oder klarzellig) und im Stadium IIB-IV. Sie erhielten sechs bis acht dreiwöchige Therapiezyklen mit Bevacizumab (7.5 mg/kg), dosisdichtem wöchentlichen Paclitaxel (80 mg/m^2 d1+8+15) und Standard-Carboplatin (AUC6, d1). Bevacizumab wurde nach der Chemotherapie als Erhaltungstherapie für maximal 17 Zyklen bzw. ein Jahr lang verabreicht.

Von den 189 behandelten Patientinnen waren 37 bereits 65 Jahre alt oder älter (20 %). Nach einem medianen Follow-up von 26.5 Monaten lag das mediane PFS bei 20.5 Monaten. Das Gesamtüberleben betrug nach 1 Jahr 97.3 %.

Die Verträglichkeit der Firstline-Therapie mit Bevacizumab, dosisdichtem wöchentlichen Paclitaxel und Standard-Carboplatin sowie anschliessender Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie wurde durch das höhere Alter der Patientinnen nicht negativ beeinflusst. Schwerwiegende (≥Grad 3) Nebenwirkungen waren – ebenso wie bei den jüngeren Patientinnen – vor allem hämatologischer Natur (Neutropenie 62 %, Thrombozytopenie 14 %). Im Hinblick auf Bevacizumab-spezifische Nebenwirkungen zeigten sich Unterschiede bei den Inzidenzen von Hypertonie (11 % Ältere versus 3 % Jüngere) und Blutungen (3 % versus 0 %). Somit konnte erstmals unter Studienbedingungen die Anwendbarkeit von Bevacizumab bei Patientinnen mit Alter über 65 Jahre mit Ovarialkarzinom dokumentiert werden. Ein Überlebensvorteil konnte in dieser Studie für dieses Kollektiv aufgrund fehlender Kontrollgruppe nicht gezeigt werden.

Der Einsatz von Angiogeneseinhibitoren nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde in Subgruppen sowohl in der Ovar-16 Studie als auch in der laufenden multinationalen einarmigen ROSiA-Studie überprüft. In der ROSiA-Studie wird die Sicherheit der Bevacizumab-Gabe in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel und anschliessender Bevacizumab-Monotherapie bis zur Progression bzw. maximal über 36 Zyklen in einer Dosierung von 7.5 oder 15 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen untersucht. Für diese Studie wurden 1039 Ovarialkarzinom-Patientinnen rekrutiert.

150 Patientinnen (14 %) hatten im Rahmen der ROSiA-Studie eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Davon wiesen die meisten ein Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IIIC (60 %) oder IV (29 %) auf. 65 % hatten Tumorreste ≤1 cm und bei 19 % war eine Darmresektion erfolgt. Bei mehr als 90 % der Patientinnen war die höhere Bevacizumab-Dosierung eingesetzt worden. Das postoperative mediane Follow-up betrug 12.6 Monate; 69 Patientinnen (46 %) führten die Bevacizumab-Therapie nach Abschluss der Chemotherapie fort. Zum Zeitpunkt des Daten cut-off hatten die Patientinnen im Median 13 Zyklen Bevacizumab erhalten, davon vier Zyklen in Kombination mit Chemotherapie nach der Operation. Es traten keine schwerwiegenden (Grad ≥3) Wundheilungsstörungen unter der Therapie auf. Bei einer Patientin trat 10 Wochen nach der Operation bzw. 3 Wochen nach der ersten Bevacizumab-Dosis eine gastrointestinale Grad-4-Perforation auf, die innerhalb von 4 Wochen abheilte.

Tab. 1. Zusammenfassung der beschriebenen Studienergebnisse

Abstract / Autor/ Studie	Studiendesign	Ergebnis	HR/MRR[1]	p-Wert
No.2 / Shastri S.	Zervix-Karzinom Früherkennung mittels Essigprobe vs kein Screening	Senkung der Mortalität durch Screening alle 2 Jahre	MRR 0.658 (0.535–0.878)	0.003
No.3 / Tewari KS./ GOG 240	Hinzugabe von Bevacizumab zur Standardchemotherapie bei fortgeschrittenem Zervix-Karzinom	Verbessertes Gesamtüberleben durch Hinzugabe von Bevacizumab	HR 0.71 (0.54–0.94)	0.0035
LBA 5503 / Du Bois A. AGO Ovar 16	Pazopanib über 2 Jahre als Firstline Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom	Verbessertes krankheitsfreies Überleben durch Erhaltungstherapie	HR 0.77; (0.64–0.91)	0.0021
No. 5541 / Korach J. / ROSiA	Hinzugabe von Bevacizumab nach primär systemischem Therapieansatz beim Ovarial-karzinom	Gute Anwendbarkeit von Bevacizumab nach neoadjuvanter Chemotherapie		
No. 5544 / Gonzalez-Martin A./ OCTAVIA	Hinzugabe von Bevacizumab bei der Firstline Therapie und Erhaltungstherapie beim Ovarial karzinom. 20 % der Patientinnen über 65 Jahre alt	Gute Anwendbarkeit von Bevacizumab bei Patientinnen über 65 Jahre ohne signifikante Erhöhung der Nebenwirkungsrate		

[1] HR/MRR: Hazard Ratio / Mortality Risk Reduction

In der Ovar-16 Studie wurden im Studienarm 120 Patienten (25 %) mit Pazopanib behandelt, welche zuvor eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Es wurden hier ausser der Toxizitätsanalyse für die Gesamtstudie (siehe Daten oben) keine subgruppenspezifischen Nebenwirkungen beschrieben.

Diese Daten belegen, dass die Angiogeneseinhibition sowohl mit Bevacizumab als auch mit Pazopanib nach neoadjuvanter Chemotherapie praktikabel und verträglich ist.

Firstline Therapie beim Ovarialkarzinom: Wöchentliches Paclitaxel besser verträglich als in der dreiwöchentlichen Applikationsweise

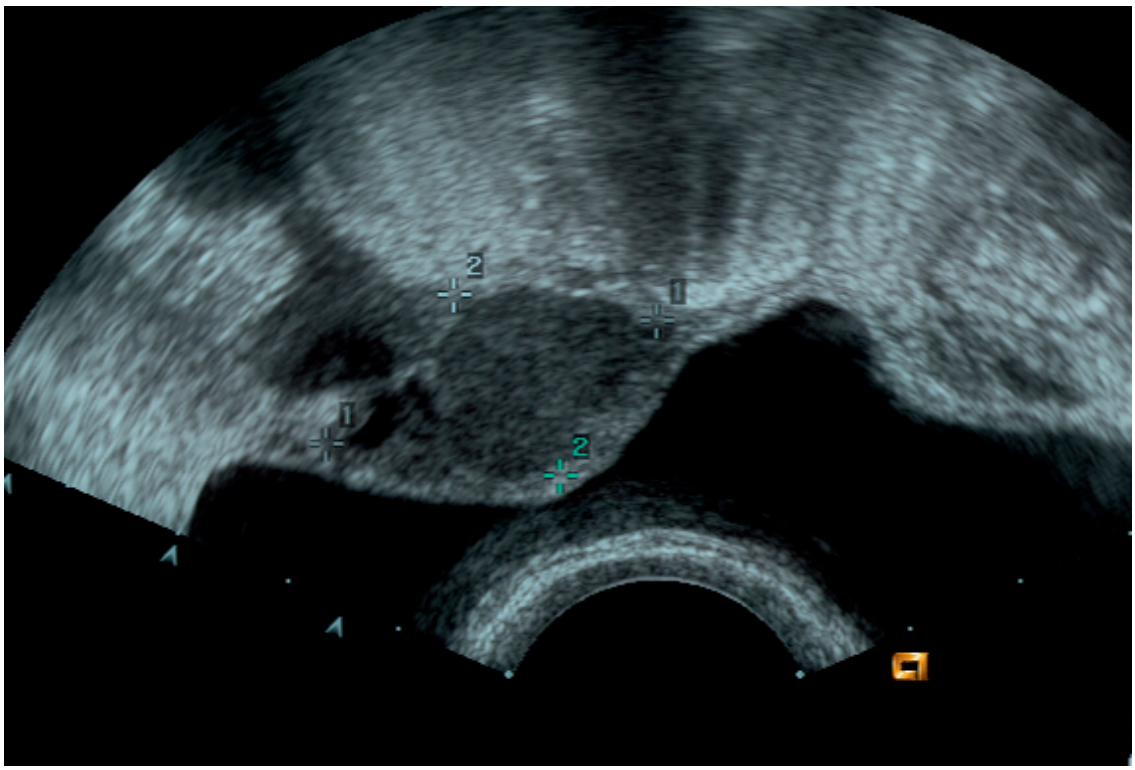
Vorgestellt wurden, vertreten durch Sandro Pignata, Daten der MITO-7 Studie, in welcher 822 Patienten mit Ovarialkarzinom in der Firstline Situation zu gleichen Anteile in 2 Gruppen randomisiert entweder wöchentliches Paclitaxel im Studienarm vs. dreiwöchentlich im Kontrollarm jeweils in Kombination mit dreiwöchentlichem Carboplatin erhielten. Der Anteil der FIGO III/IV Karzinome betrug in beiden Gruppen zu gleichen Anteilen ca. 85 %. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen hatten in beiden Gruppen keinen Residualtumor bzw. <1cm Resttumor. 23 % der Patientinnen hatten in beiden

Gruppen einen Resttumor >1cm. 24 % der Patienten wurden jeweils in beiden Gruppen nicht operiert. Nach ca. 20 Monaten Follow-up zeigte sich ein leichter Benefit betreffend dem progressionsfreien Überleben (16.5 Monate vs. 18.8 Monate). Die Toxizitätsanalyse und der damit verbundene Rückschluss auf die Lebensqualität zeigt jedoch klare Vorteile für das wöchentliche Applikationsschema. Die Rate an Grad 3/4 Neutropenien war in der weekly-Gruppe mit 39 % vs. 50 % in der Kontrollgruppe deutlich reduziert. Die Rate an febrilen Neutropenien konnte ebenfalls um 2 % von 3 % auf 1 % gesenkt werden. Ähnlich verhielt es sich mit hochgradigen Polyneuropathie-Beschwerden. Die Rate konnte von 16 % auf 6 % durch die wöchentliche Applikationsweise gesenkt werden.

Die Autoren der Studie empfehlen aufgrund dieser günstigen Auswirkungen auf die Toxizität und trotz fehlendem Nutzen für das progressionsfreie Überleben die Übernahme des Paclitaxel weekly Schemas in die klinische Routine.

PD Dr. Luigi Raio
Universitätsfrauenklinik Bern

Blasenwandendometriose



Die 42-jährige Patientin wurde zugewiesen wegen unklaren Unterbauchschmerzen und rezidivierenden Mikrohämaturien. Es bestand ein Zustand nach Hysterektomie wegen symptomatischen Myomen vor Jahren.

Sonomorphologisch zeigt dieser Knoten die gleichen Charakteristika wie ein Endometriom. Bei der Laparoskopie fand sich neben dem Endometrioseknoten in der Blasenwand auch eine rektovaginale Endometriose.
In gleicher Sitzung erfolgte die Sanierung der Blase und eine Teilresektion im Bereich des Rektums. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Die Patientin ist seither beschwerdefrei.

Wir erhielten drei richtige Antworten von Frau Dr. Helene Saxer Gogos, St. Gallen, Dr. Corinne Neukomm, Bern und Karin Ott Hämmerli, Walenstadt.

Herzliche Gratulation!

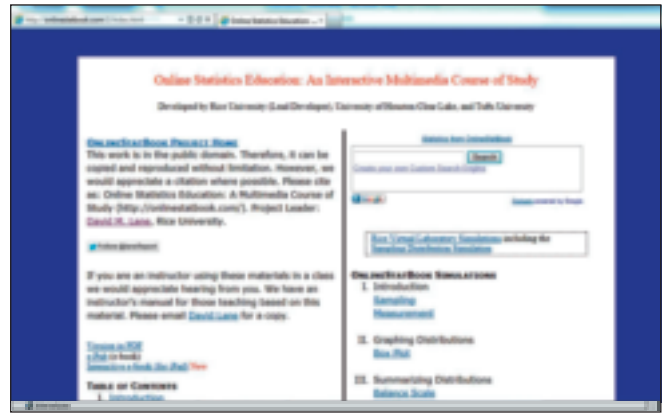
Der Büchergutschein im Wert von Fr. 100.– geht nach der Verlosung an Karin Ott Hämmerli, Walenstadt.

http://www.peakfinder.com

Der Herbst ist die ideale Saison um wandern zu gehen und die Berge zu bewundern. Auch im Winter ist diese App (für iOs und Android erhältlich), zum Beispiel beim Skifahren, sehr interessant. Wer war nicht schon in den Bergen unterwegs und wollte wissen, welche Gipfel das Panorama gestalten? Mit PeakFinder kann man jederzeit eine Panoramatafel – wie sie an vielen Aussichtspunkten zu finden ist – aufs Handy zaubern. Beim Öffnen der App wird die Bergansicht geöffnet und mit einfachen Strichen dargestellt. Sofort werden sämtliche Berge in der Umgebung mit deren Namen angeschrieben. Das App funktioniert komplett „offline“, also überall! PeakFinder Alps enthält mehr als 25 000 Bergnamen. Die App verfügt über ein topografisches Modell der Alpen und deckt die Länder Österreich, Schweiz, Frankreich, Deutschland, Italien, Liechtenstein und Slowenien ab. Für die Leute die viel reisen gibt es noch eine USA-West, USA-East sowie eine Kanada-West Version.

m.d.m.

http://www.onlinestatbook.com

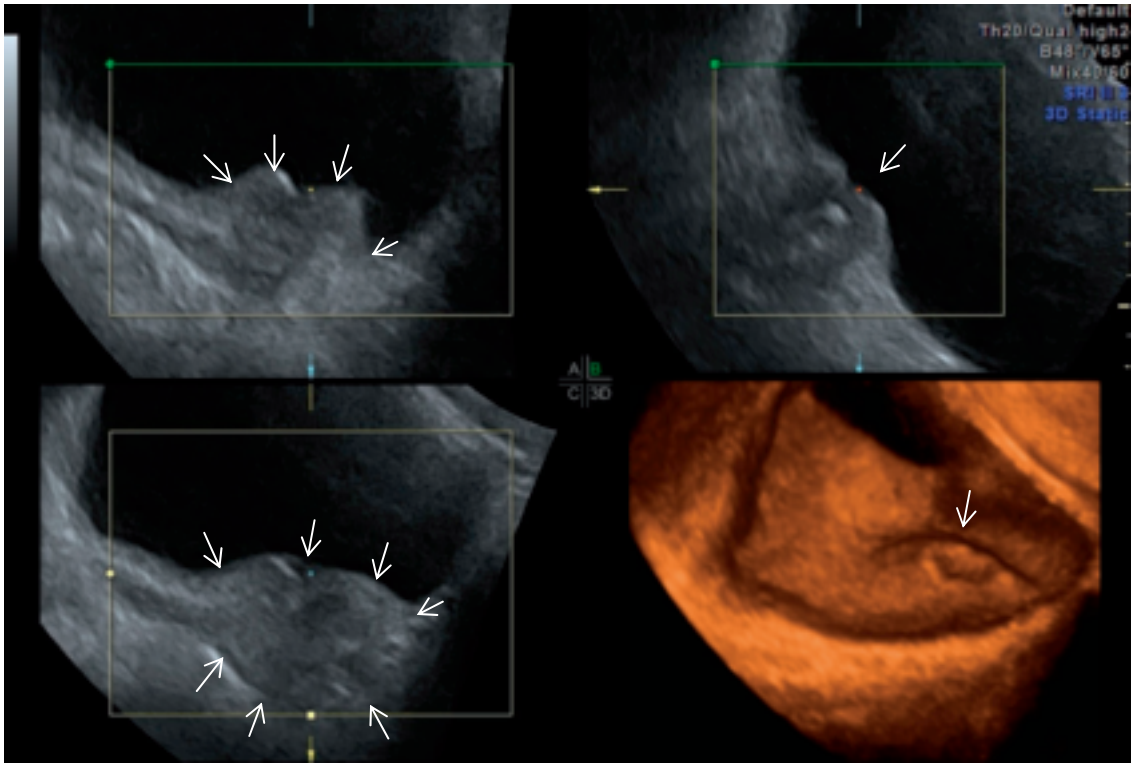


Was ist der Unterschied zwischen einer Hazard Ratio und einer Odds Ratio? Wann wird ein ANOVA-Test gebraucht? Ist die Grösse der untersuchten Gruppe überhaupt ausreichend um die Aussage des Artikels zu bestätigen oder war sie zu klein? Beim Lesen von wissenschaftlichen Artikeln tauchen statistische Fragen nicht selten auf. Auf Onlinestatbook.com, ein von David M. Lane von der Rice University kreierter kostenfreier online multimedia Kurs, werden diese Fragen rasch und einfach beantwortet. Die Homepage ermöglicht nicht nur eine rasche Beantwortung von gezielten Fragen, sondern es können zu den verschiedenen Themen auch ganze Kapitel bearbeitet werden. Anhand von Beispielen und Simulationen werden die verschiedenen statistischen Tests auf sehr verständliche Art erklärt.

m.d.m.

PD Dr. Annette Kuhn
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern
PD Dr. Luigi Raio
Universitätsfrauenklinik Bern

Was ist das?



Die 54jährige Patientin stellt sich in der Sprechstunde der Urogynäkologie mit Drangbeschwerden, einer Pollakisurie von 20×/24 Stunden sowie einem verlängerten, abgeschwächten Harnstrahl vor. Ein Harnwegsinfekt und signifikanter Restharn konnte ausgeschlossen werden. Sie hat St. n. Hysterektomie und Adnexektomie bds wegen rezidivierender Adnexzysten und Blutungsstörungen, in der Vergangenheit eine langjährige Substitution mit Östrogenpflastern, die sie aber vor 6 Jahren selbstständig sistiert hat. Aktuell werden keine Medikamente eingenommen. In der Kindheit St.n. kosmetischen Eingriffen am Genitale und Entfernung von Labientumoren bds.

„Virtuelle Cystoskopie“: Multiplanare Darstellung (GE Voluson E8) der Blase auf Höhe des Meatus urethrae internus. Dort sieht man einen tumorartigen Befund (Pfeile) mit oberflächiger, „kraterartiger“ Eindellung.

Was könnte das sein?

Antworten an ***www.frauenklinik@ksb.ch***

Curriculum Vitae

Name	Michael Kurt Hohl
Geboren am	24.08.1946
Geburtsort	Zürich
Zivilstand	Verheiratet, 2 Töchter

Schulen und Universitäten

1965	Matura, Kantonsschule St. Gallen
1965–1972	Studium in Basel
1972	Staatsexamen und Dr. med.
1973–1974	Loma Linda University Kalifornien, USA (Prof. L. L. Smith)
1974–1978	Assistenzarzt Universitiätsfrauenklinik Basel (Prof. O. Käser)
1978–1982	Oberarzt Universitätsfrauenklinik Basel
1982	Habilitation Leitender Arzt Kantonsspital Baden
Seit 1984	Chefarzt Frauenklinik und Departementsleiter Frauen und Kinder, Kantonsspital Baden
1989	ao Professor Universitat Basel

Mitgliedschaften

– Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

– Society of Pelvic Surgeons (USA)

– European Society for Gynecological Endoscopy

– American Association of Gynecological Laparoscopies

– European Society of Human Reproduction

– American Society of Reproductive Medicine

– Präsident Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE)

Auszeichnungen

1982	Theodor Nägeli-Preis
2009	Golden Laparoscope Award (American Association of Gynecological Laparoscopists, AAGL)

Fragebogen

1. Wo möchten Sie leben?
   In Reichweite meiner Lieben mit der Möglichkeit der schönen, beengenden Schweiz immer wieder zu entfliehen.

2. Welche Fehler entschuldigen Sie am ehesten?
   Sie zu entschuldigen fällt mir schwer, verzeihen kann ich sie meistens, aus ihnen zu lernen versuche ich.

3. Welche Eigenschaften schätzen Sie bei einem Mann am meisten?
   Einen gefestigten Charakter gepaart mit Humor, Intelligenz und dem fehlenden Bedürfnis ein Pfauenrad zu schlagen.

4. Welche Eigenschaften schätzen Sie bei einer Frau am meisten?
   Ein warmes, gütiges, und lachendes Herz.

5. Ihre Lieblingstugend?
   Neugierde.

6. Ihre Lieblingsbeschäftigung?
   Da gibt es manches!

7. Wer oder was hätten Sie sein mögen?
   Vladimir Horowitz, aber ohne seinen Charakter!

8. Ihr Hauptcharakterzug?
   Zielstrebigkeit, meine Frau sagt: Hartnäckigkeit.

9. Was schätzen Sie bei Ihren Freunden am meisten?
   Dass sie einen mögen obwohl man so ist, wie man ist.

10. Wer war ihr wichtigster Lehrer?
    Otto Käser und Rupert Lay.

11. Welcher Teil Ihrer Arbeit bringt Ihnen am meisten Freude?
    Das Operieren und die Interaktion mit meinen Patientinnen.

12. Worüber können Sie lachen?
    Über skurrile Geschichten und gute Witze.

13. Ihr grösster Fehler?
    Ohne jeden Zweifel meine Ungeduld; sie etwas zu mildern bleibt wohl eine lebenslange Aufgabe.

14. Was verabscheuen Sie am meisten?
    Gemeinheit.

15. Was halten Sie für den grössten Fortschritt in der Frauenheilkunde?
    Die praktische Umsetzung der ungeheuren Technologiefortschritte.

16. Welches Ereignis hat Ihre Arbeit am meisten beeinflusst?
    Der Aufenthalt in Leuven bei Robert Winston und Willy Boeckx (Mikrochirurgie).

17. Was halten Sie für den grössten Irrweg in unserem Fachgebiet?
    Die Überbehandlung in der gynäkologischen Onkologie zu Beginn und am Ende der Krankheit.

18. Welches Problem in der Frauenheilkunde halten Sie für besonders lösungsbedürftig?
    Die postgraduelle Ausbildung im Zeitalter der „Work-life-balance“.

19. Welches medizinische Fachbuch halten Sie für besonders lesenswert?
    Für das Wissen braucht man heute keine Bücher mehr, (cf “up to date”, ziemlich gut!).
    Die 4. Ausgabe des Käser Atlas wegen seiner Präzision in Wort und Bild und vor allem die Operationslehre von Ober und Meinrenken wegen ihrer unübertroffenen Klarheit im chirurgischen Denken.

20. Welches aktuelle Forschungsobjekt würden Sie unterstützen?
    Stammzellforschung.

21. Gibt es eine wesentliche Entscheidung in Ihrem medizinischen Leben, die Sie heute anders treffen würden?
    Ich habe oft darüber nachgedacht; heute sage ich: Nein.

22. Welches ist Ihr bisher nicht verwirklichtes Ziel/ Ambition?
    Ein ausgeglichenes Golfspiel.

23. Welchen Rat würden Sie einer jungen Kollegin geben?
    „Don't settle for less."

24. Welche natürliche Gabe möchten Sie besitzen?
    Mich musikalisch entfalten zu können.

25. Wen oder was bewundern Sie am meisten?
    Alle grossen Künstler.

26. Ihre gegenwärtige Geistesverfassung?
    „Frisch und munter."

27. Ihr Motto?
    „Facta non verba" (Motto der Schule meiner Nichte in Buenos Aires).

28. Was treibt sie an?
    Der Drang Dinge gut zu machen.

29. Auf welche eigene Leistung sind sie besonders stolz?
    Dass eine kleine mechanische Erfindung (Manipulator) etwas so häufiges (Hysterektomie) derart vereinfacht hat.

30. Als Kind wollten Sie sein wie…?
    Ein Märchenprinz.

31. Wie können Sie am besten entspannen?
    Wenn ich weiss, dass ich heute nichts tun muss.

32. Hier können Sie drei Bücher loben.
    „Der Zauberberg" von Thomas Mann: Grossartige Sprache des Dichters, den ich verehre, für ein grosses Thema.
    „Les misérables" von Victor Hugo: Sprache und Menschlichkeit.
    „A distant mirror" von Barbara Tuchmann: Ein spannendes Eintauchen ins Mittelalter der wütenden Pest und Menschen, welches den Ausspruch der Tante Jolesch „Der Mensch is ä Tier" in reiner, klarer Sprache untermauert.
    Als Dreingabe:
    „Der jüdische Witz" von Salcia Landmann:
    Die umfassende Abbildung der „condition humaine" in unübertroffener komprimierter Präzision.