

Fertilitätserhalt bei frühem Ovarialkarzinom

Dass ein Fertilitätserhalt bei Ovarialkarzinomen im Stadium I möglich ist, wurde bereits beschrieben. Diese Option hat seit langem in unterschiedliche Leitlinien Einzug erhalten, die Daten zu diesem Vorgehen waren jedoch begrenzt. Eine US-amerikanische Studie hat nun Daten von Ovarialkarzinompatientinnen mit einem Alter von unter 40 Jahren aus der National Cancer Database hinsichtlich des Langzeitüberlebens ausgewertet. Die Tumorstadien FIGO IA-IC wurden inkludiert, ein Fertilitätserhalt wurde als Belassen des Uterus und eines Ovars definiert. Insgesamt wurden 1 726 Frauen identifiziert, von diesen wurden 825 fertilitätserhaltend operiert. Unter diesen fanden sich tendenziell jüngere Patientinnen als in der Vergleichsgruppe, zudem lag häufiger eine seröse oder muzinöse Histologie vor. Die 10 Jahres-Überlebensrate war in beiden Gruppen ähnlich und betrug 88.5% in der fertilitätserhaltend operierten Kohorte und 88.9% bei konventionell operierten Patientinnen. Auch bei Risikofaktoren wie klarzelliger Histopathologie oder G3-Tumoren zeigte sich ein ähnliches Bild, es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (80.5% versus 83.4% 10 Jahres-Überleben). [Melamed A. et al., *Obstet. Gynecol.* 2017; 130:71–79].

Kommentar

Diese Studie bestätigt sehr überzeugend an einer hohen Patientinnenzahl, dass bei einem Ovarialkarzinom im Stadium FIGO I der Fertilitätserhalt eine gute Option ist, die keinen Kompromiss bezüglich der onkologischen Sicherheit bedingt. Gleichzeitig zeigt sie, dass zumindest in Nordamerika diese Methode auch häufig zum Einsatz kommt, immerhin in fast der Hälfte der Fälle. Diese soliden Daten sollten uns bestärken, jungen Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom fertilitätserhaltende Operationen anzubieten.

Martin Heubner

Studienprotokoll einer randomisierten Studie Bärentraubenblättertee vs Ibuprofen bei Frauen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Die Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Frauen umfasst derzeit immer noch in der Hauptsache die Antibiotikatherapie.

In der urogynäkologischen Praxis sind diese Probleme extrem verbreitet, in der Universitätsfrauenklinik Bern, Zentrum für Urogynäkologie, machen ca 15% der Konsultationen diesen Formenkreis aus.

Trotz zahlreicher prophylaktischer Möglichkeiten – wir haben in der letzten Ausgabe der FHA darüber im Leitartikel berichtet – bleiben einige Frauen den rezidivierenden Infekten ausgesetzt, und wir suchen angesichts zunehmender Resistenzen nach Alternativen zu Antibiotika. [Trill J., Simpson C., Webley F., Radford M., Stanton L., Maishman T., Galanopoulou A., Flower A., Eyles C., Willcox M., Hay A., Griffiths G., Little P., Lewith G., Moore M.]. Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments of adult female urinary tract infection (ATA-FUTI): study protocol for a randomised controlled trial]. *Trials.* 2017 Sep 8; 18:421. doi: 10.1186/s13063-017-2145-7.

Kommentar

Die zitierte Publikation ist zwar vorerst nur das publizierte Protokoll der Studie, zeigt aber einen sehr interessanten und im Zusammenhang mit wachsender Resistenzbildung attraktiven Lösungsansatz auf:

Verglichen werden zwei Nicht-Antibiotika, die eine nachgewiesene Wirkung bei Harnwegsinfekten haben.

Angesichts der geringen zu erwartenden Nebenwirkungen sind beide Substanzen für Betroffene attraktiv und infektiologisch interessant.

Bärentraubenblätterextrakt und Ibuprofen werden randomisiert miteinander verglichen, randomisiert wird mit einer Rate 1:1.

Wir dürfen die Resultate bis Ende nächsten Jahres erwarten, und wir sehen dieser Studie mit grossem Interesse

entgegen, werden doch aktuell schon zahlreiche nicht antibiotische Stoffe in der Prophylaxe (und teilweise in der Therapie) der Harnwegsinfekte angewandt: Utipro[®], ein Extract aus Gelatine und Hibiskus, D-Mannose, ein Monosaccharid und Ialuril[®] zur Blaseninstillation bei rezidivierenden Harnwegsinfekten.

Annette Kuhn

Auch intramurale Myome können die Fertilität negativ beeinflussen!

In einer grossen Matched Pair-Analyse wurde der Einfluss von intramuralen Myomen auf den Erfolg einer IVF-Behandlung getestet. Es wurden nur Patientinnen in die Studie aufgenommen mit intramuralen Myomen, die das Cavum uteri nicht beeinträchtigten. Jede Myom-Patientin wurde mit zwei Kontroll-Patientinnen ohne Myome gematched. Matching-Kriterien waren Alter, FSH Startdosis, Embryostransfer Tag 3 oder 5, Zahl der transferierten Embryonen (Christopoulos; G., et al.: „Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF-success“. BJOG 2017; 124:615–21).

Resultate

163 Patienten mit Myomen und 326 Kontrollen wurden verglichen:

- Die klinische Schwangerschaftsrate (32,5% vs. 42%) OR 0,6 (95% CI 0,41–0,94) und die
- Lebendgeburtsrate (26,9% vs. 37,4%) OR 0,58 (95% CI 0,48–0,78) waren signifikant niedriger bei Patientinnen mit Myomen
- Kein Unterschied fand sich bei Patientinnen mit nur einem Myom, bei zwei oder mehr Myomen war die Schwangerschaftsrate jedoch signifikant schlechter
- Myome kleiner als drei Zentimeter hatten keinen negativen Einfluss. Myome grösser als drei Zentimeter waren mit signifikant schlechteren Ergebnissen verbunden.

Kommentar

Die Diskussion über einen negativen Einfluss von Myomen auf die Fertilität hält schon lange an. Ein guter Konsens besteht darin, dass die Entfernung submuköser oder das Cavum verdrängender intramuraler Myome die Fertilität verbessert (Fertil. Steril. 2017; 108:414–25). Ebenfalls unbestritten ist, dass subseröse Myome keinen Einfluss auf die Fertilität haben.

Die sogenannte inzidentelle chirurgische Entfernung solcher Myome muss deshalb immer mit dem potentiellen Komplikationsrisiko (Adhäsionen, Beeinträchtigung der Stabilität der Uteruswand) abgewogen werden.

Obwohl es sich nicht um eine Klasse 1 Evidenz (Prospektive randomisierte Studie) handelt, sprechen die vorliegenden Ergebnisse und weitere publizierte Erfahrungen dafür, grössere intramurale und mehr als drei Myome chirurgisch zu behandeln.

Dies entspricht auch unserer eigenen Erfahrung, wobei das Spektrum von mehr als vier Zentimeter bis weit über zwanzig Zentimeter und mehr als drei bis über hundert Myome reicht. Das Ziel den Uterus auch in schwierigen Fällen immer zu erhalten, die Operation ohne wesentlichen Blutverlust und wenige postoperative Komplikationen durchzuführen, können spezialisierte Zentren mit grosser diesbezüglicher Erfahrung am ehesten garantieren.

Michael K. Hohl

Ist die Parametrektomie beim Zervixkarzinom-Frühstadium immer indiziert?

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das Risiko einer Tumordinfiltration der Parametrien (PI) bei Patientinnen mit einem Frühstadium eines Zervixkarzinoms und günstigen pathologischen Eigenschaften klein ist, und diese Patientinnen möglicherweise von weniger radikalen Operationen profitieren könnten. Eine Brasilianische Gruppe hat 345 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom Stadium Ia2-Ib2,

bei welchen eine radikale Hysterektomie durchgeführt wurde, analysiert. Histologisch zeigte sich bei 217 (62,9%) Patientinnen ein Plattenepithelkarzinom und in 128 (37,1%) Fällen ein Adeno- oder Adenosquamöses-Karzinom. Bei 16 (4,6%) Patientinnen konnte eine PI nachgewiesen werden. Die Anwesenheit einer perineuralen Invasion ($p = 0,003$), eine Tumorgöße > 2 cm ($p = 0,044$), eine Tumordinvasionstiefe > 10 mm ($p = 0,004$), die Anwesenheit einer lymphovaskulären Invasion (LVSI) ($p < 0,001$) und Lymphknotenmetastasen ($p < 0,001$) wurden als Risikofaktoren für eine PI identifiziert. Nach der Durchführung einer multivariaten Analyse blieben nur LVSI ($p = 0,043$) und Lymphknotenmetastase ($p < 0,001$) als eindeutige Risikofaktoren. In der Gruppe der Patientinnen mit Tumoren ≤ 2 cm ohne LVSI wies nur eine Patientin (1,2%) eine PI auf; bei dieser Patientin wurde jedoch eine Lymphknotenmetastase sowie eine tiefe Stromainvasion (> 10 mm) nachgewiesen. Bei keiner Patientin mit einer Tumorgöße ≤ 2 cm und negativen Lymphknoten konnte eine PI nachgewiesen werden. Diese Studie belegt einmal mehr, dass beim Zervixkarzinom eine Gruppe von sorgfältig selektierten Patientinnen nicht von einer radikalen Chirurgie profitiert. [Baiocchi G et al.; Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? *Gynecol. Oncol.* 2017, 146:16–19].

Kommentar

Leider wurde nur bei 290 Patientinnen eine Sentinellymphadenektomie durchgeführt und es ist aus der Arbeit nicht ersichtlich, bei welchen Patientinnen dies war. Vier internationale prospektive Studien werden zurzeit durchgeführt, welche ein konservatives Vorgehen beim frühen Zervixkarzinom untersuchen:

- Die ConCerv Studie ist eine multizentrierende Studie, welche die Machbarkeit und Sicherheit einer einfachen Hysterektomie oder einer Konisation und einer pelvinalen Lymphadenektomie und Sentinellymphadenektomie beim Zervixkarzinom untersucht. Die Einschlusskriterien sind: Tumor ≤ 2 cm, Plattenepithel- (jedes Grading) oder Adenokarzinom (G1 und G2) ohne LVSI.
- Der SHAPE Trial [NCT01658930] ist eine randomisierte Studie, welche die Ergebnisse nach radikaler Hysterektomie mit pelvinaler Lymphadenektomie mit jenen nach einer einfachen Hysterektomie mit pelvinaler Lymphadenektomie vergleicht. Einschlusskriterien sind: Tumor < 2 cm, Plattenepithel- oder Adenokarzinom und Stromainvasion < 10 mm nach Konisation oder $< 50\%$ Stromainvasion beim präoperativen MRI. Alle Tumorgrading, unabhängig vom LVSI, können in die Studie eingeschlossen werden. Das primäre Objektiv dieser Studie ist zu untersuchen, ob bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom mit niedrigem Risiko eine einfache Hysterektomie sicher ist und mit weniger Morbidität assoziiert ist, und ob das allgemeine Überleben in beiden Gruppen ähnlich ist.
- Die GOG 278 Studie [NCT01649089] untersucht die Morbidität einer nichtradikalen Chirurgie in Bezug auf die Blasen-, Darm- und Sexualfunktion sowie die Inzidenz und Schwere eines postoperativen Lymphödems der unteren Extremitäten. Die Einschlusskriterien sind Patientinnen nach Konisation mit negativem Resektionsrand, Tumorgöße ≤ 2 cm, Plattenepithel-, Adeno- und Adenosquamöses-Karzinom, unabhängig vom Grading sowie eine Stromainvasion ≤ 10 mm.
- Die LESSER-Studie [NCT02613286] ist eine multizentrische, randomisierte, Phase-II-Noninferiority-Studie (Proof-of-Concept-Studie), welche von verschiedenen brasilianischen Institutionen durchgeführt wird. Die Studie wird die Sicherheit einer einfachen Hysterektomie mit pelvinaler Lymphadenektomie mit jener der standard-modifizierten radikalen Hysterektomie bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom Stadium IA2-IB1 (Tumorgöße ≤ 2 cm) vergleichen. Der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren. Die sekundären Endpunkte umfassen behandlungsbedingte Nebenwirkungen und die von den Patientinnen berichtete Lebensqualität.

In den letzten Jahren hat sich die Minimal-Invasive Chirurgie in der Therapie des Zervixkarzinoms etabliert. Es ist nun an der Zeit die Chirurgie zu minimieren, bzw. die Chi-

rurgie auf das Notwendige zu reduzieren. Dank der Entwicklung von Techniken wie der ICG-Sentinellymphadenektomie und besseren Kenntnissen der Biologie der Tumoren, wird dies in den nächsten Jahren sicher der Fall sein.

Michael D. Mueller

150 mg/die Aspirin senkt signifikant die Inzidenz einer frühen Präeklampsie in einem Risikokollektiv

Nun sind die Resultate der lang erwarteten Aspre (Aspirin in pregnancy) -Studie publiziert worden [1]. Ich verweise an dieser Stelle auch auf unsere letzte Ausgabe, wo wir über neue Screeningmodalitäten und den Einsatz von Angiogenesemarkern in der Differentialdiagnose von hypertensiven Erkrankungen einen Bericht verfasst haben [2]. Unsere Resultate zum Screening nach dem FMF London Algorithmus sind ebenfalls schon publiziert worden [3].

In der Aspre-Studie wurden knapp 26000 schwangere Frauen im ersten Trimenon (12.–14. Woche) anhand eines ausgeklügelten Algorithmus (ähnlich dem Erstrimesterscreening für Trisomien) untersucht und doppelblind randomisiert. Die behandelte Gruppe erhielt 150 mg Aspirin cardio täglich ab positivem Testresultat (Risiko für eine frühe Präeklampsie <37+0 Wochen von $\geq 1:100$) bis zur 37. Woche und das Outcome wurde mit demjenigen der Placebogruppe verglichen. Insgesamt waren 1776 (6.9%) Frauen screen positiv. Eine Präeklampsie <37 Wochen entwickelten 13 (1.6%) in der Aspiringruppe und 35 (4.3%) in der Placebogruppe (OR 0.38 CI 0.20–0.74; $p = 0.004$). Die übrigen Outcomeparameter waren vergleichbar innerhalb der Gruppen und insbesondere wurde keine Zunahme der vorzeitigen Plazentalösung in der Aspiringruppe gefunden. Interessanterweise – und auch etwas erwartet – war die Inzidenz einer Präeklampsie >37 Woche nicht unterschiedlich und auch die Prävalenz von SGA-Kindern ohne Präeklampsie gleich (9% bzw. 9.5%) hoch.

Kommentar

Ich glaube, dass wir die Frage nach dem Screening nach Präeklampsie im ersten Trimenon nun eindeutig mit „Ja“ beantworten dürfen. Im gleichen Atemzug würde ich auch sagen, dass dieses Screening nach dem FMF-Algorithmus dasjenige, welches nach NICE empfohlen wird, ersetzen wird. Letzteres basiert auf der Anamnese mit harten (z.B. SLE, APS etc.) oder mit zwei weichen Indikationen wie z.B. Multiparität und BMI > 30 als Weichenstellung für eine Aspirinprophylaxe. Dies konnte auch in einer kürzlich erschienenen Vergleichsstudie zwischen FMF London, NICE und ACOG gezeigt werden [4]. Es braucht erneut etwas Einsatz und Lernbereitschaft unsererseits und vergleichbare Resultate wie in der Aspre-Studie. Nach unseren Erfahrungen ist es nicht ganz so einfach, einen sauberen Doppler der Aa. Uterinae im ersten Trimenon zu bewerkstelligen und bereits mehren sich nun auch die Berichte über technische Aspekte dieser Messung und auch die Messung des PlGF sollte ähnlich wie für die Biochemie im Erstrimestertest zertifizierten Labors vorbehalten sein [3]. Auch dem verwendeten Blutdruckmessgerät muss vermehrt Achtung geschenkt werden, da nicht alle für dieses Screening oder gar in der Schwangerschaft akkreditiert sind. Als letztes noch zu erwähnen ist die Dosis von Aspirin. Es gibt leider auf dem Markt zurzeit keine 150 mg Tabletten. Man kann aus Frankreich 75 mg Beutel (Kardegic 75 mg) oder aus Deutschland 50 mg Tbl. (HerzASS-ratiopharm 50 mg) beziehen oder alternierend 100/200 mg Tbl. des Aspirin cardio abends verabreichen. Wichtig dabei ist (wie so oft) die Compliance der Patientin, welche mit einer guten Aufklärung einhergeht.

Luigi Raio

Literatur

1. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., et al.; Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2017 Aug. 17; 377:613–622.
2. Raio L., Mosimann B., Baumann M.; Die Präeklampsie: Neue Screeningmodalitäten, neue differentialdiagnostische Möglichkeiten. *FHA* 2017; 2;34–39.
3. Mosimann B., Pfiffner C., Amylidi-Mohr S., Risch L., Surbek D., Raio L.; First trimester combined screening for preeclampsia and small

- for gestational age – a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm. *Swiss. Med. Wkly.* 2017 Sep. 5; 147:w14498.
4. O’Gorman N., Wright D., Poon L.C. et al.; Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49:756–760.

Soll man oder soll man nicht nach Schilddrüsenstörungen in der Schwangerschaft screenen?

Nachdem in den letzten Jahren der Tenor für das Screening nach Schilddrüsenfunktionsstörungen in der

Schwangerschaft eher positiv war, hat dies ein abruptes Ende gefunden nach der Publikation der Studie von Casey et al. [1]. In dieser Studie wurden schwangere Frauen vor der 20. Woche nach Schilddrüsenstörungen untersucht und Fälle mit subklinischer Hypothyreose (TSH ≥ 4 mU/L und fT4 11-24 pmol/L) und solche mit Hypothyroxinämie (TSH 0.89-3.99 mU/L und fT4 < 11 pmol/L) randomisiert T4 zu erhalten oder ein Placebo. Das Schwangerschaftsoutcome sowie die kognitive Entwicklung der Kinder im Alter von fünf Jahren wurden verglichen. Nun, wie in einer ähnlichen Studie, welche

Blasenentzündung ade!

FEMANNOSE® – zur Akutbehandlung & Vorbeugung



- **Wirkt rasch in der Blase**
Wirkeintritt bereits nach einer Einnahme möglich
- **Sehr gute Verträglichkeit**
Dank D-Mannose und Cranberry-Extrakt
- **Keine Resistenzbildung**
Keime werden inaktiviert und ausgeschieden



Tab. 1. ATA Empfehlungen zum Management bei subklinischer Hypothyreose und Hypothyroxinämie in der Schwangerschaft (adaptiert nach Alexander et al.7)

Labor	T4 Therapie	Empfehlung	Evidenzgrad
Anti-TPO-pos, TSH > SS-Referenzwert	Ja	Stark	moderat
Anti-TPO-neg, TSH > 10mU/L	Ja	Stark	tief
Anti-TPO-pos, > 2.5mU/l und < SS-Referenzwert	zu erwägen	Schwach	moderat
Anti-TPO-neg, > SS-Referenzwert aber < 10mU/L	zu erwägen	Schwach	tief
Isolierte mütterliche Hypothyroxinämie	Nein	Schwach	tief

2012 im NEJM publiziert worden ist [2], zeigt auch diese Studie keine signifikanten Unterschiede was das Schwangerschaftsoutcome und auch die kognitive Entwicklung der Kinder anbelangt. Um dem Ganzen noch einen Todesstoss zu versetzen, ist auch eine Cochrane Metanalyse [3] zum Schluss gekommen, dass Screening und Behandlung von Schilddrüsenstörungen sogar vor als auch während der Schwangerschaft das Outcome nicht beeinflusst. Diese Metanalyse hat gezeigt, dass in der Screeninggruppe die Detektion von Hypothyreose signifikant höher ist (kein Wunder), aber eine Behandlung weder eine positive noch negative (!) Wirkung auf das mütterliche und kindliche Outcome zeigt.

Nun, das ist doch wirklich etwas schwierig nachzuvollziehen, oder? Just vor kurzem sind zwei separate Metaanalysen zum Schluss gekommen, dass eine subklinische Hypothyreose nicht nur das Risiko für Fehlgeburten signifikant erhöht, sondern auch andere Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburtlichkeit, hypertensive Komplikationen, SGA und schlechte neonatale Adaptation [4, 5]. Ein NEJM Editorial äussert sich klar für ein Screening [6]. Und um dem Ganzen etwas Polemik zu verschaffen, hat sich auch die ATA (American Thyroid Association) in ihren kürzlich erschienen Richtlinien für die Behandlung von Schilddrüsenstörungen in der Schwangerschaft positioniert [7]. Sie befürworten die Bestimmung von TPO-Antikörpern und je nach Konstellation sollte man eine Therapie diskutieren (Tabelle 1).

Entsprechend wird ein Screening empfohlen! Nun, ich glaube, dass eine individualisierte Betrachtung und auch die Kontrolle der Jodausscheidung im Urin – in gewissen Situationen – ebenfalls nützliche Informationen liefern kann.

Luigi Raio

Literatur

- Casey B.M., Thom E.A., Peaceman A.M., et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. N. Engl. J. Med. 2017; 376:815–825.
- Lazarus J.H., Jonathan P., Bestwick P. et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N. Engl. J. Med. 2012; 366:493–501.
- Spencer L., Bubner T., Bain E., Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; Issue 9:CD011263.
- Maraka S., Singh Ospina N.M., O’Keeffe D.T., et al.; Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2016; 26:580–590.
- Zhang Y., Wang H., Pan X., et al.; Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: a systematic review and meta-analysis. PlosONE 2017; 12:e0175708.
- Cooper D.S., Pearce E.N.; Subclinical hypothyroidism and hypothyroxinemia in pregnancy – still no answer. N. Engl. J. Med. 2017; 376:876–877.
- Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al.; Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid. 2017; 6 (Epub ahead of print).