



## Hormone und Krebs

### weitere Themen

Knochengesundheit beim Mammakarzinom	22
Der spezielle Fall	26
Schwangerschaftscholestase	30
FHA Persönlich: Es ist wieder so weit: unten ohne	39
Pro/Contra: Nachsorge	40
Sonoquiz	43
Im Bild: Ischiashernien	45

**gynécologie  
suisse**

Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique  
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

**Daten Fakten Analysen**

## in

- Körperliches Training zur Reduktion von Hitzewallungen in der Menopause. (*Maturitas* 2019 Aug 126:55–60)
- Gebrauch von Antibiotika-Alternativen bei unkomplizierten Harnwegsinfekten. (*Microbiol Spectr.* 2019 7:3). doi: 10.1128/microbiolspec.BAI-0014-2019)
- Wenn man mehr als 4400 Schritte (bis 7500) pro Tag geht, erniedrigt sich das Mortalitätsrisiko bei über 72-Jährigen. (*JAMA* 2019; doi: 10.1001/jamaintermed.2019.0899)

## out

- Mini-Schlingen zur Therapie der Belastungsinkontinenz. (*Urologe A.* 2019 May 20. doi: 10.1007/s00120-019-0943-0)
- Progesterongabe bei Abortus imminens. (*N. Engl J. Med.* 2019; 380:1815, für Sie kommentiert ...)
- Ausschlafen am Wochenende kompensiert die durch Schlafdefizit entstandenen negativen metabolischen Veränderungen nicht. (*Current Biology* 2019; 29:957–967)

### Impressum

Herausgeber Prof. Michael D. Mueller  
Prof. Annette Kuhn  
Prof. Luigi Raio  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Inselspital Bern  
Effingerstrasse 102  
3010 Bern  
Tel.: +41 31 632 12 03  
michel.mueller@insel.ch  
annette.kuhn@insel.ch  
luigi.raio@insel.ch  
www.frauenheilkunde.insel.ch

Prof. Martin Heubner  
PD Dr. Cornelia Leo  
Kantonsspital Baden  
5404 Baden  
Tel.: +41 56 486 35 02  
Fax + 41 56 486 35 09  
frauenklinik@ksb.ch  
www.frauenheilkunde-aktuell.ch

Prof. Michael K. Hohl  
Kinderwunschzentrum Baden  
Mellingerstrasse 207  
5405 Baden-Dättwil  
mkh@kinderwunschbaden.ch  
www.kinderwunschbaden.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

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



### 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, Pressezipitate 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: shutterstock/Gustavo Frazao

# 28/2/2019

---

<b>Betrifft</b>	Recht auf Ruhe und Unerreichbarkeit <i>Für die Herausgeber</i> <i>Prof. Michael D. Müller</i>	3
<b>Thema</b>	Hormone und Krebs <i>Prof. Martin Heubner, PD Cornelia Leo</i>	4
<b>Für Sie kommentiert</b>	Beratung bei verminderter Libido / Restharnbestimmung postoperativ: ja oder nein? / 15-Jahresdaten beim Ovarial Ca in Israel / Neue Therapieempfehlungen beim Antiphospholipidsyndrom / Aromatasehemmer beim metastasierten Endometriumkarzinom / Progesteron bei Abortus imminens: obsolet	11
<b>Wussten Sie schon ...</b>	Tubensterilisation und Menopausenalter / Aspiringabe in der Schwangerschaft und deren Folgen bei Tieren / Benzodiazepine erhöhen das Spontanabortrisiko / Erhöhtes Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Körperfettanteil	18
<b>Forum</b>	Knochengesundheit und endokrine Therapie beim Mammakarzinom <i>PD Cornelia Leo, Dr. Andreas Thueler</i>	22
<b>Der spezielle Fall</b>	Sekundäres strahlenassoziiertes High-grade-Angiosarkom vier Jahre nach brusterhaltender Operation und Radiotherapie eines Mammakarzinoms <i>Dr. Franziska Geissler, Dr. Esther Birindelli, Prof. Rahel A. Kubik-Huch, Prof. Gad Singer, Dr. Kirsten Steinauer, PD Cornelia Leo</i>	26
<b>Geburtshilfe up to date</b>	Schwangerschaftscholestase <i>Prof. Luigi Raio</i>	30
 <small>Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia</small>	Neues aus dem SGGG-Vorstand / Die SGGG-Arbeitsgruppen stellen sich vor / Leitlinienprogramm DGGG, SGGG und OeGGG / Neue Chefärztinnen und Chefärzte / Neue Expertenbriefe	33
<b>FHA Persönlich</b>	Es ist wieder soweit: Unten ohne!!! <i>Prof. Annette Kuhn</i>	39
<b>Pro/Contra</b>	Nachsorge bei gynäkologischen Tumorerkrankungen – Fluch oder Segen? <i>Prof. Martin Heubner</i>	40
<b>Sonoquiz</b>	Was ist das? <i>Prof. Luigi Raio</i>	43
<b>Auflösung Sonoquiz</b>	Megavesica <i>Prof. Luigi Raio</i>	44
<b>Im Bild</b>	Ischiashernien <i>Prof. Michael Hohl</i>	45

## Recht auf Ruhe und Unerreichbarkeit

---

Als krönenden Abschluss der Schöpfungswoche segnete und heiligte Gott den siebten Tag als Ruhetag. In der Bibel heisst es: „Am siebten Tag hatte Gott sein Werk vollendet und ruhte von aller seiner Arbeit aus. Und Gott segnete den siebten Tag und erklärte ihn zu einem heiligen Tag, der ihm gehört, denn an diesem Tag ruhte Gott, nachdem er sein Schöpfungswerk vollbracht hatte“ [1 Mose, Kapitel 2, Vers 3]. Und dann kamen Bill Gates, Steve Jobs und andere Informatik-Götter und entschieden: „Auch am siebten Tag sollst Du E-Mails bekommen und sofort antworten.“ Über E-Mails sind wir kontinuierlich erreichbar, viele von uns lesen die Mails auch auf ihrem Handy. Nach Feierabend, am Wochenende und in den Ferien geht die Arbeit oft weiter. Wer sein E-Mail-Postfach in den Ferien nicht regelmässig leert, braucht bei Wiederbeginn der Arbeit erstmal mindestens drei Tage, um Unmengen an Mails abzuarbeiten.

Wir sind es uns gewohnt, an Wochenenden zu arbeiten, und als Teil einer Leistungsgesellschaft definieren wir uns oft über das, was wir „geschafft“ haben. Nichtstun gilt als Zeitverschwendung, Ausruhen wird zum Stress. Dabei sind Auszeiten von Job und Stress unerlässlich. Die deutsche Ministerin U. von der Leyen zum Beispiel schottet sich am Wochenende von der Politik ab, hört kein Radio, liest keine Zeitung, sieht nicht fern. Nur der Pressesprecher und die Bundeskanzlerin dürfen sie im allergrößten Notfall anrufen. Das hat ihre Karriere nicht beeinträchtigt.

Vor allem der dienstliche E-Mail-Verkehr raubt die Entspannung. Aus Sorge vor zu hoher Arbeitsbelastung haben verschiedene Grosskonzerne die automatische Löschung dienstlicher E-Mails während der Freizeit eingeführt. Wer Arbeit und Freizeit nicht klar trennt, was in unserem Beruf oft schwierig ist, ist schneller erschöpft und gefährdet sein Wohlbefinden. Verschiedene Studien haben nachgewiesen, dass Erholung für die Produktivität und Kreativität essenziell ist.

Um entspannen zu können, ist es wichtig, dass man sich gedanklich komplett von der Arbeit löst. Deshalb muss mit der elektronischen Dauererreichbarkeit Schluss sein. Zu wenig Auszeit von der ununterbrochenen Unterbrechung kann krankmachen. Stellen Sie deshalb ihre Mailbox so ein, dass Mails, die während Ihrer Ferien eintreffen, automatisch an den Absender zurückgeschickt werden und einkommende Mails in Ihrer Mailbox automatisch gelöscht werden und geniessen Sie Ihre Ferien.

*Für die Herausgeber  
Prof. Michael D. Mueller*



## Hormone und Krebs

---

Endokrine Faktoren können zum einen ursächlich eine Rolle bei der Entstehung von gynäkologischen Malignomen und Brustkrebs spielen. Zum anderen kann das Risiko für diese Erkrankungen auch durch externe Hormonzufuhr beeinflusst werden. Nachdem Anfang der 2000er nach Veröffentlichung der WHI-Studie die Hormonersatztherapie zunächst in Verruf geraten war, ging der Einsatz von Hormonen stark zurück. Nach kritischer Auseinandersetzung mit der Thematik und weiteren vielfachen Analysen hat sich die Situation wieder beruhigt und es wird generell die Meinung vertreten, dass der Nutzen einer Hormonersatztherapie bei (peri-)menopausalen symptomatischen Frauen die Risiken überwiegt. Im Folgenden findet sich eine Zusammenstellung verschiedener Malignome aus dem gynäkologischen Bereich sowie deren Risikomodifikation durch verschiedene hormonelle Faktoren.

### Malignome des Genitaltraktes

Auch bei Malignomen des Uterus und des Ovars können endokrine Faktoren eine Rolle spielen. Dies ist vielen Kollegen aufgrund der geringeren Prävalenz dieser Erkrankungen weit weniger bewusst als beim Mammakarzinom. Eine klinische Relevanz besteht für den klinischen Alltag jedoch durchaus. Gerade das Endometriumkarzinom wird aller Voraussicht nach eine Inzidenzsteigerung erfahren, wenn sich der in den USA beobachtete Trend auch in Europa einstellt.

### Endometriumkarzinom

Adipositas stellt bekanntermassen einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms (Typ-I-Karzinom) dar. In den USA hat dieser Umstand dazu geführt, dass insbesondere bei jungen Frauen die Inzidenz dieser Erkrankung in den

letzten Jahren erheblich zugenommen hat [1]. Dies ist vorrangig auf die endogene Östrogenproduktion zurückzuführen, die durch Aromatisierung von Androstendion zu Estron im Fettgewebe zu Stande kommt. Die Stimulation des Endometriums durch die Östrogendominanz führt über Hyperplasien mit Atypien schliesslich zur Karzinomentstehung. Gleichzeitig können im Rahmen der Adipositas jedoch auch andere endokrine Faktoren eine Rolle spielen, etwa Apokine wie das Leptin. Auch diese erhöhen das Karzinomrisiko, und zwar vermutlich nicht nur für das Endometriumkarzinom. Adipositas führt in vielen Fällen zu einem metabolischen Syndrom mit diabetischer Stoffwechsellage. Eine Insulinresistenz, wie sie für den Diabetes mellitus Typ II kennzeichnend ist, wurde als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms identifiziert [2]. Hyperinsulinismus führt zu einer verminderten Synthese von SHBG (Sexual-Hormon bindendem Globulin), stimuliert die Androgenproduktion des ovariellen Kortex, die dann wiederum über die Aromatase des Fettgewebes in Östrogene umgewandelt werden. So wird die Östrogendominanz bei Adipositas über die Insulinresistenz sekundär noch verstärkt. Darüber hinaus scheint es auch einen direkten proliferativen Effekt von Insulin auf das Endometrium zu geben [3]. Die Adipositas mit ihren metabolischen Folgen stellt also eine erhebliche Risikokonstellation dar. Eine Lifestyle Intervention kann sich im Sinne einer Prävention auszahlen: es konnte gezeigt werden, dass der gezielte Gewichtsverlust zu einer relevanten und statistisch signifikanten Risikoreduktion für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms führt [16]. Die Rolle von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Entstehung des Endometriumkarzinoms ist nicht abschliessend geklärt. Bei Endometriumkarzinom-Patientinnen finden sich gehäuft erhöhte TSH-Werte, welche auch einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellen. Der genaue Pathomechanismus ist diesbezüglich jedoch noch unklar. Es bestehen diverse Koassoziationen wie z. B.

mit dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms [4].

Wie sieht es mit exogen zugeführten Hormonen aus? Orale Kontrazeptiva reduzieren das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms [5, 6], und zwar um ca. 20–40 % je nach Dauer der Anwendung, eine Langzeitanwendung ab zehn Jahren führt zur stärksten Risikoreduktion. Dieser Schutz-Effekt persistiert auch Jahrzehnte nach Absetzen des Präparates. Weniger einheitlich als die prämenopausale Hormongabe stellt sich die postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT) in ihrem Risikoprofil dar. Nach der Menopause ist die Östrogen-Monotherapie mit einem bis zu dreifach erhöhten Risiko für ein Endometriumkarzinom vergesellschaftet. Bei einer Anwendung von über zehn Jahren wird sogar ein zehnfach erhöhtes Risiko vermutet [7–12]. Die kontinuierliche-kombinierte HRT ist dagegen mit einer Risikoreduktion vergesellschaftet [13], falls sie weniger als fünf Jahre zum Einsatz kommt, eine Langzeitanwendung ist dagegen vermutlich mit einem erhöhten Risiko verbunden, wobei diesbezüglich unterschiedliche Studienergebnisse vorliegen [10, 11]. Der Body-Mass-Index (BMI) der Patientinnen scheint auch in diesem Kontext eine besondere Rolle zu spielen: die kombinierte HRT kann bei Vorliegen einer Adipositas das Risiko erheblich senken. Bei einem BMI von 42 kg/m<sup>2</sup> wird das Risiko von 9 auf 2,4 gesenkt [14]. Die sequentielle kombinierte HRT unter fünf Jahren wird als sicher erachtet, bei einer Anwendung von zehn Jahren und mehr liegen teils widersprüchliche Ergebnisse vor. Grundsätzlich scheinen Dauer (mind. 12 Tage/Monat), Art und Dosis der Gestagenanwendung eine Rolle zu spielen. Zur Anwendung einer HRT bei Status nach Endometriumkarzinom gibt es wenige Daten. Typ-I-Karzinome exprimieren in der Regel Östrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PR), sodass der gesunde Menschenverstand eine Hormongabe eigentlich verbieten würde. Interessanterweise gibt es

eine Metaanalyse, die für die kombinierte HRT bei Status nach Endometriumkarzinom sogar einen protektiven Effekt für ein Rezidiv zeigt, während die Östrogen-Monotherapie keine Einfluss auf das Rezidivrisiko hatte [15]. Im Einzelfall ist die Anwendung einer HRT daher wohl zu vertreten, allerdings sollte eine eingehende Risikoaufklärung erfolgen.

### Ovarialkarzinom

Auch für das Ovarialkarzinom ergeben sich einige wichtige Assoziationen mit endokrinen Faktoren. Die meisten Daten liegen diesbezüglich für invasiv-epitheliale, nicht muzinöse Ovarialkarzinome vor. Im Folgenden beziehen sich sämtliche Angaben daher auch auf diese histopathologischen Subtypen. Die Rolle der Adipositas mit ihren metabolischen Veränderungen wird beim Ovarialkarzinom kontrovers diskutiert. In einigen Studien wurde die Adipositas als Risikofaktor eingestuft, in anderen liessen sich dagegen keine signifikanten Assoziationen beobachten [17]. Die Datenlage ist hier also deutlich unklarer als beim Endometriumkarzinom. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva reduziert das Risiko für ein Ovarialkarzinom um ca. 40 % [18]. Dieser Effekt ist ähnlich wie beim Endometriumkarzinom abhängig von der Einnahmedauer. Die Risikoreduktion persistiert auch hier noch Jahrzehnte nach dem Absetzen und betrifft alle histopathologischen Subtypen bis auf muzinöse Tumoren [19]. Metaanalysen zeigten eine Steigerung des Ovarialkarzinomrisikos bei Anwendung einer HRT in der Menopause. Hierbei ist nach wie vor nicht vollständig klar, ob es einen relevanten Risikounterschied zwischen einer Östrogen-Monotherapie und einer Kombinationstherapie gibt. In einer randomisierten WHI-Studie war das Risiko im Kombinations-Arm mit 1,58 gegenüber der Placebogabe erhöht, dieser Effekt war jedoch nicht signifikant [20]. In der Million Women Study war das relative Ovarialkarzinomrisiko nach HRT auf 1,20 er-

höht, es wurden keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Anwendungsform gefunden. Bei den epithelialen Tumoren war das Risiko seröser, aber nicht muzinöser, endometrioider oder klarzelliger Karzinome erhöht [21]. Die bisher grösste prospektive Studie mit über 900 000 Frauen zeigt sowohl für die Östrogen-Monotherapie als auch die Kombinationstherapie ein erhöhtes Risiko. Nach Absetzen der HRT gleicht sich dieses Risiko relativ schnell dem von Nicht-HRT-Anwenderinnen an [21–24].

Es liegen nur wenige Studien vor, in denen die Sicherheit einer HRT bei Patientinnen nach Ovarialkarzinombehandlung geprüft wurde. In einer monoinstitutionellen Studie mit 125 Patientinnen, die weder placebokontrolliert noch verblindet war, fand sich nach einem Follow-up von  $\geq 48$  Monaten kein signifikanter Unterschied zum krankheitsfreien bzw. Gesamtüberleben zwischen HRT-Anwenderinnen und Kontrollen, einige Studien beschrieben sogar einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben der Patientinnen [25–31]. Hinsichtlich dieser Thematik ist sicherlich Vorsicht geboten. Ovarialkarzinome sind überwiegend ER positiv. Da es Daten gibt, die eine gewisse Wirksamkeit von Aromataseinhibitoren beim Ovarialkarzinom zeigen, sollte die Anwendung Östrogenpräparaten durchaus kritisch hinterfragt werden [32] und die Indikationsstellung entsprechend streng sein.

### Zervixkarzinom

Als letztes unter den Genitalmalignomen ist das Zervixkarzinom zu betrachten. Die Verwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva über fünf oder mehr Jahre ist mit einem erhöhten Risiko für das Zervixkarzinom assoziiert. Nach Beendigung der Einnahme konnte dagegen eine Risikoreduktion beobachtet werden [33, 34]. Reine Gestagenpräparate sind nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert [33, 35]. Dass die In-

fektion mit humanen Papillomaviren (HPV) der entscheidende Risikofaktor für die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist, ist unbestritten. Wie also erklärt sich die Assoziation mit dem Einsatz von Kontrazeptiva? Es gibt Studien, die bei bereits mit HPV infizierten Patientinnen ein erhöhtes Risiko für ein Zervixkarzinom durch orale Kontrazeptiva beschreiben, und zwar abhängig von der Einnahmedauer [36]. Ob dies durch eine Schwächung der lokalen Immunabwehr oder andere Mechanismen zu erklären ist, ist nicht abschliessend geklärt. Die orale Kontrazeption mit Kombinationspräparaten scheint somit zwar kein Haupt-, wohl aber ein Kofaktor zu sein, die den Verlauf einer HPV-Infektion allenfalls ungünstig beeinflussen kann. Die Karzinome selbst sind in den meisten Fällen nicht endokrin sensibel. Die Verordnung einer Hormonersatztherapie nach Behandlung eines Zervixkarzinoms scheint nicht mit einem schlechteren Überleben assoziiert zu sein, sie sollte daher gerade bei jungen Patientinnen in Erwägung gezogen werden [37].

### Mammakarzinom

Wohl kaum ein Thema ist im letzten Jahrzehnt so intensiv diskutiert worden wie der Einsatz der Hormonersatztherapie und die damit verbundene Erhöhung des Brustkrebs-Risikos.

Nach Veröffentlichung der WHI-Studie (Women's Health Initiative) im Jahr 2002 und 2004 [38, 39] ging der Einsatz der Hormone zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden von knapp 40 % am Ende der 1990er Jahre auf etwa 10 % der postmenopausalen Frauen zurück.

Doch wie sieht die Situation aktuell nach kritischer Bewertung der WHI-Studie und verschiedenen Subgruppenanalysen aus? Nach wie vor ist die WHI-Studie die grösste prospektive randomisierte Placebokontrollierte Studie zum Thema HRT. Etwa 16 000 postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus erhiel-

ten eine kombinierte HRT oder ein Placebo. In einem parallelen zweiten Studienarm erhielten ca. 10 000 postmenopausale hysterektomierte Frauen eine Östrogenmonotherapie oder ein Placebo. Interessanterweise lag das Durchschnittsalter bei Beginn der HRT bei 63 Jahren, womit die Frauen in der WHI-Studie ca. zehn Jahre älter waren als das mittlere Menopausenalter (bei 52 Jahren). Auch hatten die Studienteilnehmerinnen zum Teil beträchtliche Co-Morbiditäten. Dies muss bei der Interpretation der Studiendaten beachtet werden. In einem Artikel im New England Journal of Medicine aus dem Jahr 2016 haben zwei der Autoren der WHI-Studie Fehler bei der Interpretation der Studiendaten eingeräumt. Der Nutzen einer HRT bei menopausalen Patientinnen überwiegt aus Sicht der Autoren (und auch verschiedener Fachgesellschaften) die Risiken, wenn diese früh begonnen wird [40].

Das Mammakarzinomrisiko ist in der WHI-Studie für die Östrogenmonotherapie reduziert gewesen – bei den 50- bis 59-Jährigen sogar signifikant – wohingegen im Kombinationsarm (erst) nach fünfjähriger Therapie das Brustkrebsrisiko signifikant erhöht war. Sicher muss man vorsichtig sein bei Bewertung der Risikoreduktion von Brustkrebs durch eine reine Östrogengabe. Möglicherweise zeigt sich dieser günstige Effekt vor allem bei adipösen Frauen, indem via Überwindung einer Insulinresistenz durch die Östrogengabe auch das Mammakarzinomrisiko gesenkt wird.

Für die Kombinationstherapie ist in der WHI-Studie eine Risikoerhöhung für das Mammakarzinom gezeigt worden. Die absolute Zunahme sah folgendermassen aus: nach fünf Jahren zwei zusätzliche Brustkrebsfälle pro 1000 Frauen, nach zehn Jahren sechs zusätzliche Brustkrebsfälle und nach 15 Jahren 12 zusätzliche Brustkrebsfälle pro 1000 Frauen. Für die Gestagene Norethisteronacetat und MPA ist bei mehr als fünfjähriger Anwendung in Kombination mit einem Öst-

rogen also ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko nachgewiesen. Ob es günstigere Gestagene als Kombinationspartner gibt, kann aufgrund der mangelnden Datenlage nicht schlüssig gesagt werden.

Sicherlich sollten Frauen mit HRT vor Therapiebeginn, aber auch unter der laufenden Therapie, regelmäßige klinische Kontrollen inklusive Vorsorge mammographien empfohlen werden.

Nun noch eine kurze Zusammenfassung der Situation bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden und Status nach Mammakarzinom. Hier ist die Hormonersatztherapie klar kontraindiziert. Die HABITS-Studie aus Schweden hat in einem prospektiv-randomisierten Setting gezeigt, dass in der HRT-Gruppe signifikant mehr Rezidive und Zweitkarzinome auftraten (RR 3.5; 95 % KI: 1.5–8.1) [41]. Auch für Tibolon liegt eine internationale, multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie vor (Liberate), die ebenfalls signifikant mehr Rezidive/Metastasen in der Tibolongruppe aufwies (RR 1.40; 95 % KI: 1.14–1.70 für Rezidiv, RR 1.38; 95 % KI: 1.09–1.74 für Metastasen) [42]. Damit stellen alternative Behandlungsoptionen die einzig vertretbare Option zur Linderung systemischer klimakterischer Beschwerden dar.

Nach wie vor gibt es wenig valide Informationen, ob die heute gängigen hormonellen Kontrazeptiva das Brustkrebsrisiko erhöhen. Grössere Studien, die allerdings sämtlich retrospektiven Charakter hatten, zeigten kein oder nur ein sehr gering erhöhtes Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken [43]. Eine 2012 veröffentlichte Studie des Centers for Disease Control and Prevention zeigte bei einer Analyse von knapp 10 000 Patientinnen keine signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos [44].

Die grösste Risikoerhöhung wurde in einer dänischen prospektiven Kohortenstudie beschrieben, hier betrug das relative Risiko 20 %, was einer zusätzlichen Mam-



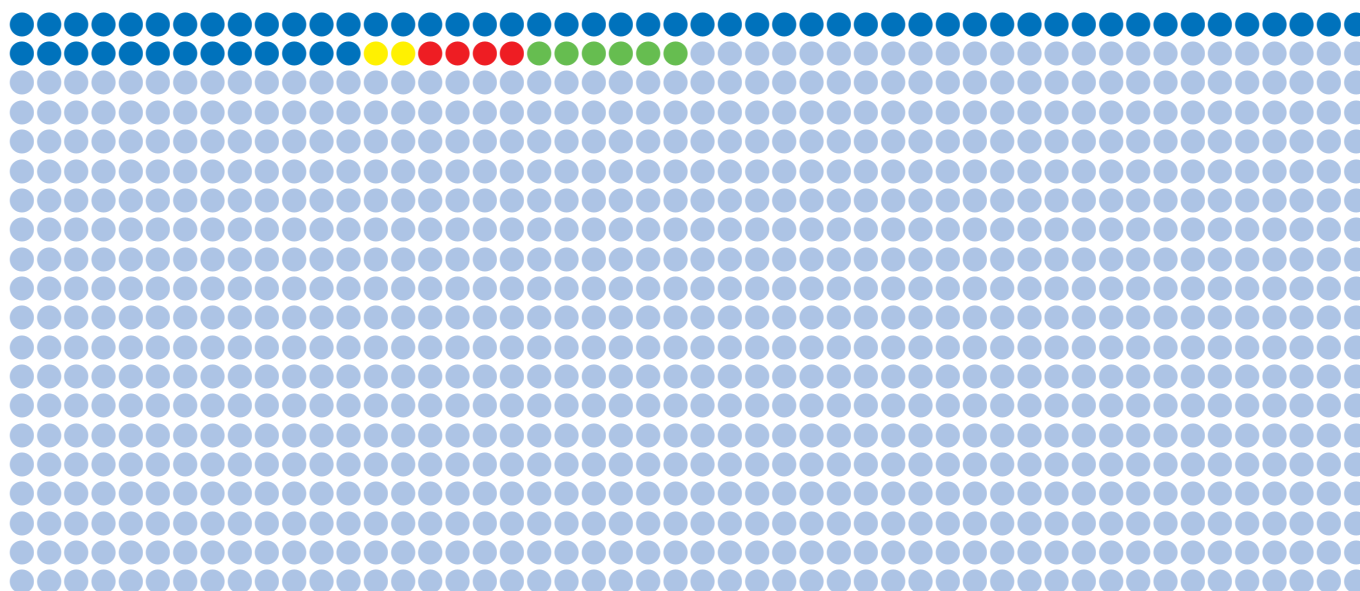


Abb. 1. Brustkrebshäufigkeit ohne und mit Hormonersatztherapie (HRT) mit CEE + MPA, bezogen auf 1000 Frauen: ● 63 Fälle ohne HRT, ● 2 Fälle mehr nach 5 Jahren HRT, ●+● 6 Fälle mehr nach 10 Jahren HRT, ●+●+● 12 Fälle mehr nach 15 Jahren HT. Nach Schaudig und Schwenkhagen, 2018

makarzinomdiagnose auf 7690 Anwenderinnen pro Jahr entspricht [45]. Interessanterweise fand sich die Risikoerhöhung nicht nur bei verschiedenen oralen Estrogen-Gestagen-Präparaten (RR lag zwischen 1.0 und 1.6), sondern auch bei der Verwendung des gestagen-abgebenden Intrauterinpressars (RR 1.21; 95 % KI, 1.11–1.33). Diese Studie hat erstmals auch die neueren Kontrazeptiva inklusive Hormonspirale untersucht und gezeigt, dass auch mit den niedrigen Hormonkonzentrationen dieser Substanzen das Brustkrebsrisiko erhöht werden kann. In absoluten Zahlen gesehen scheint dieses Risiko klein, jedoch sollten Frauen bei der Abwägung für oder gegen eine hormonelle Verhütungsmethode über das eventuell bestehende Risiko informiert werden.

Zusammenfassend haben wir aktuell eine breite Datenbasis, auf deren Grundlage wir unsere Patientinnen beraten können. Gerade hinsichtlich einer Hormoner-

satztherapie wird diese Beratung auf die individuellen Bedürfnisse und vorbestehende Risiken eingehen müssen. Aktuell nimmt die Lebenserwartung in unserem Land weiter zu. Gleichzeitig steigen verständlicherweise die Ansprüche an die Lebensqualität im Alter, ein möglichst langer Erhalt von Jugendlichkeit wird von vielen als erstrebenswertes Ziel angesehen. Die Hormonersatztherapie wird daher vermutlich weiterhin und allenfalls verstärkt nachgefragt werden. Eine qualifizierte Beratung ist für die Versorgung und Betreuung unserer Patientinnen von entscheidender Bedeutung.

#### Literatur

1. Moore K, Brewer MA. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2017;37
2. Gao J et al. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT

- pathways in human endometrial cancer cells. *Cancer Sci* 2009;100(3):389–95.
3. McDonald ME, Bender DP, Endometrial Cancer - Obesity, Genetics, and Targeted Agents, *Obstet Gynecol Clin N Am* 2019; 46
  4. Wang Y et al., Relationship between Hypothyroidism and Endometrial Cancer. *Aging and Disease*, Volume 10, Number 1, February 2019
  5. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer, Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 2015. 16(9): p. 1061-1070.
  6. Gierisch JM et al., Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2013. 22: 1931-1943.
  7. Beral V et al, Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2005. 365: 1543-51.
  8. Nelson HD et al., Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*, 2002. 288: 872-81.
  9. Grady D et al., Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995. 85 : 304-13.
  10. Razavi P et al., Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. 19: 475-83.
  11. Lacey JV et al., Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14: 1724-31.
  12. Allen NE et al., Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*, 2010. 172: 1394-403.
  13. Chlebowski RT, et al., Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 108
  14. Crosbie EJ et al., *Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. 19(12) : 3119-30.
  15. Shim SH et al., Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014. 50:1628–1637
  16. Luo J et. al, Intentional Weight Loss and Endometrial Cancer Risk. *J Clin Oncol* 2017 ; 35: 1189-93
  17. Foong KW, Bolton H, Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reprod Health*. 2017 Dec;23:183-198.
  18. WHO and IARC, Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. Vol. 72. 1999.
  19. Beral V et al., Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*, 2008. 371: 303-14.
  20. Anderson GL et al., Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 2003. 290(13):1739-48.
  21. Beral V et al., Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2007. 369: 1703-10.
  22. Morch LS, et al., Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*, 2009. 302(3): 298-305.
  23. Beral V, et al., Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*, 2015. 385: 1835-42.
  24. Shi LF et al., Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*, 2016. 23: 417-24.
  25. Williams C, et al., Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol* 2015, 33:4138–4144.
  26. Mascarenhas C et al., Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 119:2907–2915
  27. Pergialiotis V et al., Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 23:335–342
  28. Eeles RA et al., Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian. *BMJ* 302: 259–262
  29. Ursic-Vrscaj M et al., Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 8(1):70–75
  30. Bešević J et al., Reproductive factors and epithelial ovarian cancer survival in the EPIC cohort study. *Br J Cancer* 113:1622-1631.
  31. Guidozi, F. and A. Daponte, Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer*, 1999. 86(6): p. 1013-8.
  32. Stanley B et al., Endocrine treatment of high grade serous ovarian carcinoma; quantification of efficacy and identification of response predictors. *Gyn Onc* Feb 2019,152;2
  33. Appleby P et al., Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 2007. 370: 1609-21.

34. Franceschi S, The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results Cancer Res*, 2005. 166: 277-97.
35. IARC, Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2007. 91: 1-528.
36. Moreno V et al., Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 2002. 359(9312): 1085-92.
37. Ploch E, Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol. Oncol* 1987, 26 : 169–177.
38. Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
39. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management - Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med* 2016; 374:803-806
40. Anderson GL et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
41. Holmberg L , Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004: 453-455.
42. Bundred NJ et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res*. 2012 Jan 17;14(1):R13.
43. Del Pup L et al., Breast cancer risk and hormonal contraception. *Crit Rev Onc Hem* 2019, 137:123-30
44. Marchbanks PA et al., Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception*. 2012 Apr;85(4):342-50.
45. Morch LS et al., Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2228-2239.

### Beratung bei verminderter Libido: ein Problem in unserer Praxis?

Die Autorinnen (Kingsberg, S., Faubion, S.: Menopause 2019; 26:217) beschreiben zuerst einen typischen Fall:

#### Der „typische Fall“

Bei ihrer gynäkologischen Jahreskontrolle erwähnt eine 57-jährige Frau eher widerwillig ihr Problem (Libidoverlust). Sie hatte eine spontane Menopause mit 52 und ist glücklich verheiratet seit 25 Jahren. Früher startete sie Sex regelmässig und war empfänglich für die Avancen ihres Mannes. Im Laufe der letzten zehn Jahre hat ihre Libido jedoch markant nachgelassen und derzeit hat sie keine mehr. Es gibt keine medizinische, situationelle oder psychologische Erklärung dafür. Sie hat immer noch „Pflichtsex“ zwei oder dreimal pro Monat, zu dem sie Ja sagen kann, vor allem aus Sympathie für ihren Ehemann, aber sie vermeide es wenn immer möglich. Sie ist durch die fehlende Libido stark gestresst und wünscht, wieder Lust auf Sex zu haben.

#### Wie häufig ist das Problem?

Eine sogenannte „hyperactive sexual desire disorder“ (HSDD) beeinträchtigt häufig die emotionale Gesundheit und Lebensqualität (Biddle, A.K. et al.: Value Health 2009; 12:763). Das HSDD ist definiert als andauernde oder rezidivierende mangelhafte oder ganz fehlende sexuelle Fantasien und Wunsch nach sexueller Aktivität, was zu Distress führt und nicht mit anderen medizinischen oder psychologischen Diagnosen oder Medikamenten assoziiert werden kann. Man schätzt die Häufigkeit auf 7,4%–12,3% der Frauen. Die höchste Inzidenz findet sich bei über 45-jährigen Frauen.

#### Ätiologie

Diese ist meist multifaktoriell:

*Biologisch:* Hormonstatus, andere Erkrankungen, Arzneimittel.

*Psychologisch:* Depressionen, Angststörungen, Stress, Drogen, St. n. sexuellem Missbrauch, Trauma

*Interpersonell:* Qualität der Beziehung, Funktionsfähigkeit des Partners

*Kulturell:* Sexuelle Normen, religiöse Werte

Bei der Anamneseerhebung gilt es, alle diese Aspekte zu erfragen.

Obwohl viele Faktoren (s. oben) dazu beitragen, haben Frauen mit einem HSDD spezielle Formen der Hirnaktivität. Libidomangel ist die Folge einer schlecht funktionierenden Erregung und hypofunktionierenden Hemmung oder beides. Heute meint man, dass die Libido durch Neuromodulatoren (Neurotransmitter und Hormone) gesteuert wird, und zwar über einen erregenden Pfad (Dopamin, Noradrenalin, Melanocortin, Oxytocin) und einen hemmenden Pfad (Serotonin, Opioide, Endocannabinoide).

#### Diagnose

Diese wird oft dadurch erschwert, dass viele Frauen nicht von selbst darüber sprechen. Die Ärztin kann z. B. das Gespräch einleiten mit der Bemerkung, dass die sexuelle Gesundheit von Frauen ein wichtiger Teil der allgemeinen Gesundheit darstellt und dass das Besprechen der Sexualität einen Routineteil guter ärztlicher Betreuung darstellt.

Beispiele für „gute Fragen“ sind: „Viele meiner Patientinnen haben Sorgen mit ihrer Sexualität – welche Probleme haben Sie?“

„Wie beurteilen Sie ihre derzeitige Libido, ihre Fähigkeit erregt zu werden, oder zu einem Orgasmus zu kommen?“

Nicht selten sprengt ein ausführliches Besprechen des Problems den Rahmen der Jahreskontrolle. Es macht dann Sinn, für eine weitere Besprechung mehr Zeit einzurechnen.



### Weitere Diagnostik

Eine gynäkologische Untersuchung ist nicht notwendig, um ein HSDD zu diagnostizieren, kann aber Faktoren, die einen negativen Einfluss haben, klären (Lubrikation, Atrophie). Hormonbestimmungen bringen im Allgemeinen wenig, eine Testosteronmessung ist höchstens als Basiswert, um eine geplante Testosterontherapie zu monitoren, sinnvoll.

### Therapie

Ein therapeutisches Konzept beinhaltet sowohl Psychotherapie und/oder Pharmakotherapie.

Die einzige durch die FDA zugelassene Substanz ist Filibanserin (Addyir), ein multifunktionaler Serotonin-Agonist und Antagonist, führt zu niedrigeren Serotoninspiegeln und erhöht Dopamin und Norepinephrin in ausgewählten Hirnregionen.

Filibanserin ist allerdings nicht für postmenopausale Frauen zugelassen, nach klinischen Untersuchungen dort aber durchaus wirksam. Also hier: off-label „use“.

Die täglichen Kosten sind ca. CHF 13.–. Filibanserin ist über das Internet erhältlich.

Transdermales Testosteron kann versucht werden (ebenfalls „off-label“), allerdings unter sorgfältigem Monitoring auf unerwünschte Nebenwirkungen. In der Zukunft könnte evtl. Bremelanotide (ein Melanocortin-4-Rezeptor-Agonist) eine Rolle spielen.

*Michael K. Hohl*

### Postoperatives Bestimmen des Restharns nach urogynäkologischen Eingriffen – ja, vielleicht oder nein? Wenn ja – wie dann?

Die vorliegende amerikanische Studie greift ein sehr wichtiges Thema auf – das Bestimmen des postope-

rativen Resturins nach urogynäkologischen Eingriffen.

Wir alle kennen es – nichts ist nerviger als DAS! – die welche auch immer urogynäkologische Operation ist gut gegangen trotz des Alters – des Befundes, des x-ten Rezidives, und nun kann die Patientin postoperativ nicht Wasser lösen und wir alle haben ein Problem.

Die Pflege ist genervt – immer diese Bladder Scans!, die Patientin ist verzweifelt – „aber, Frau Professor, vorher ging das doch TOTAL unproblematisch, und jetzt auf einmal – ich habe ALLES probiert und kann einfach nicht Wasser lösen!!!!!! TUN SIE ETWAS!“, wir sind von ärztlicher Seite manchmal auch etwas ratlos, unempathisch, möchten das Problem endlich im wahrsten Sinne des Worte GELÖST haben.

Eine Frage mit wichtigem klinischem Impact wird von der vorliegenden Studie aufgegriffen – wie sollten wir eigentlich den postoperativen oder überhaupt Resturin messen? Die genaueste Methode ist immer noch die Einmalkatheterisierung. An und für sich recht unproblematisch, schnell, einfach, setzt sie doch die Patientin einem erhöhtem Risiko für Infekte aus, sehr unerwünscht, da nosokomial und oft mit Problemkeimen behaftet.

Insbesondere im anglo-amerikanischen Sprachraum gibt es deswegen zwei gängige Methoden, den Resturin zu bestimmen oder zu ermesen.

Die eine Methode ist das tatsächliche Messen des Resturins mittels Einmalkatheter oder Messen, nachdem die Blase vorgängig mit einer definierten Menge Volumen, meisten 300 ml, gefüllt wurde, die andere Methode estimiert den Resturin, indem nur die gelöste Menge Urin gemessen wird und die Differenz zwischen infundiertem und gelöstem Urin gebildet wird. Eigentlich sehr elegant, trotzdem problembehaftet,

wissen wir doch bei letzterer Methode nicht genau, wieviel Urin tatsächlich in der Blase gewesen ist, im schlimmsten Fall das infundierte Volumen plus viel mehr.

Die vorliegende Studie hat beide Methoden – Restharnmessung mittels Katheter versus Restharnestimierung durch gelöstes Volumen – randomisiert untersucht und als primären Endpunkt die physiologische Miktion mit Restharn von weniger als 100 ml gehabt. Sehr spannende Fragestellung, sehr spannendes Design.

Bei adäquater Power hatten beide Gruppen eine Fallanzahl von 75 Patientinnen mit etwas heterogenen Eingriffen, derweil aus meinen Augen kein Problem für das Studiendesign.

Beide Gruppen hatten die gleiche Anzahl von Harnretentionen, Harnverhalt und Miktionsstörungen, keine Methode, weder die Resturinmessung oder die Resturinestimierung, hatte irgendwelche Vor- oder Nachteile.

#### Kommentar

*Für mich bedeutet es in der Praxis, dass wir beide Methoden anwenden dürfen – gut, es ist eine einzige Studie, und eine Schwalbe macht noch keinen Sommer. Trotzdem – die Studie macht Hoffnung, dass wir auch mit einer Resturinestimierung gleiche Ergebnisse haben wie mit Restharnmessung. Prinzipiell ist es für die Patientin von Vorteil, wenn sie keine Katheterisierung haben muss, es ist weniger invasiv, und wir dürfen der Resturinestimierung trauen, WENN die Blase retrograd gefüllt wurde, also wir ein etwa abzuschätzendes Volumen haben. Die retrograde Füllung erfordert die Katheterisierung – bei uns an der Frauenklinik machen wir keine retrograde Füllung, sondern lassen die Patientin postoperativ die Blase physiologisch füllen, empfehlen kein anderes Trinkverhalten als normalerweise und messen dann mittels Bladder Scan den Restharn.*

*Ich persönlich halte das immer noch für die am wenigsten invasive und aussagekräftigste Methode, die postoperative Miktionsituation zu überwachen, gegebenenfalls eine nochmalige Kontrolle mittels Bladder Scan anzusetzen, sollte dies notwendig sein.*

*Je weniger wir katheterisieren müssen, desto angenehmer für die Patientin, desto weniger Harnwegsinfekte – auch das müssen wir im Auge behalten.*

#### Literatur

Is a Postvoid Residual Necessary? A Randomized Trial of Two Postoperative Voiding Protocols. Marcella G. Willis-Gray, MD, Jennifer M. Wu, MD, MPH, Christine Field, MD, MPH, Samantha Pulliam, MD, Katherine E. Husk, MD, Taylor J. Brueseke, MD, Elizabeth J. Geller, MD, AnnaMarie Connolly, MD, and Alexis A. Dieter, MD Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery; doi: 1097/SPV.0000000000000743-

*Annette Kuhn*

#### **Fifteen-year survival of invasive epithelial ovarian cancer in women with BRCA1/2 mutations – the National Israeli Study of Ovarian Cancer**

Die Autoren analysierten 779 jüdische Patientinnen mit Ovarialkarzinom: bei 229 lag eine BRCA1- oder BRCA2 Ashkenazi-Founder-Mutation vor, 550 Patientinnen hatten keine BRCA-Mutation. Am Ende der Follow-Up-Periode waren 80.7 % Todesfälle eingetreten. Nach 5 Jahren Follow-Up war das Survival bei BRCA-Mutationsträgerinnen signifikant besser im Vergleich mit Patientinnen ohne Mutation (46.7 % vs. 36.2 %,  $p = 0.0004$ ), jedoch war der Unterschied (wenn auch noch immer signifikant) deutlich weniger ausgeprägt nach 15 Jahren Nachbeobachtung (22.3 % vs. 21.8 %,  $p = 0.04$ ).

#### Kommentar:

*In den ersten 5 Jahren war das Vorhandensein einer BRCA-Mutation mit einer 26-%igen Reduktion der Mortalität assoziiert. Jedoch war für Frauen nach*

5 Jahren der Mutationsstatus nicht mehr mit einem besseren Survival verknüpft. Diese Studie unterstützt die Annahme, dass der bereits beschriebene Überlebensvorteil für Frauen mit BRCA-assoziiertem Ovarialkarzinom nach 5 Jahren abnimmt. Dieses ist v.a. wichtig im Hinblick auf das Nachsorgemanagement. Es unterstreicht aber auch die Notwendigkeit neuer längerfristiger Behandlungsansätze, wie sie mit dem Einsatz der PARP-Inhibitoren bei BRCA-Mutationsträgerinnen nun zur Verfügung stehen.

#### Literatur

Ofer Lavie, Angela Chetrit, Ilya Novikov, Siegal Sadetzki, for the National Israeli Study of Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*. Volume 153, Issue 2, May 2019, Pages 320–325.

Cornelia Leo

### Antiphospholipidsyndrom (APS): Neue Therapieempfehlungen

Im Mai 2019 sind die neuen, überarbeiteten EULAR (European League Against Rheumatism)-Empfehlungen für das Management des AP-Syndroms publiziert worden [1]. Das AP-Syndrom ist für unsereins eine bekannte Entität und wird auch aktiv gesucht im Rahmen spezifischer Schwangerschaftskomplikationen. Natürlich kommt diese thromboembolische Krankheit auch bei Nichtschwangeren und natürlich auch bei Männern vor. In Tabelle 1 sind die heutzutage geltenden Definitionen eines AP-Syndroms zusammengefasst. Prinzipiell unterscheidet man ein „vaskuläres“ APS von einem „obstetrical“ APS. Während beim vaskulären APS arterielle oder venöse Thrombosen gefordert werden, ist die Definition des geburtshilflichen APS etwas komplexer. Hier werden habituelle Aborte oder auch ein ungeklärter intrauteriner Fruchttod gefordert. Aber auch eine Frühgeburt <34 Wochen infolge hypertensiver Schwangerschaftskomplikationen oder Plazentainsuffizienz gehört zum

klinischen Spektrum des APS. Sowohl beim vaskulären wie auch beim obstetrical APS müssen zusätzlich klare Laborkriterien erfüllt sein.

Tabelle 1. Klassifikationskriterien für ein APS [2]

Vaskuläres APS	Eine oder mehrere Episoden von arteriellen oder venösen Thrombosen. Diese müssen mit validierten Verfahren objektiviert worden sein
Obstetrical APS	≥3 aufeinanderfolgende Aborte <10 Wochen ohne Hinweise für maternale hormonelle oder anatomische Ursachen. Chromosomenstörungen beim Paar müssen ausgeschlossen werden ≥1 intrauteriner Fruchttod >10 Wochen eines unauffälligen Feten (Ultraschall oder direkte Untersuchung des Kindes) Frühgeburt >34 Wochen infolge Eklampsie, schwerer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz
Laborkriterien	Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern (aPL-Ak) an zwei oder mehr Gelegenheiten. Die Bestimmungen sollten mindestens 12 Wochen Abstand voneinander haben. Zu den wichtigsten aPL-Ak gehören das Lupus anticoagulans (LA), die anticardiolipin-Ak (aCL) Typ IgG und IgM und die anti-β2-Glykoprotein-I (anti-β2GP-I) Ak Typ IgG und IgM

In den letzten Jahren sind wir bombardiert worden mit verschiedenen Schattierungen dieses Krankheitsbildes, was zu Verwirrungen geführt hat. Dies ist erklärbar aus der Tatsache, dass diese relativ komplizierten APS-Definitionen (Tab. 1) Interpretationen und intermediäre Diagnosen zulassen (Tab. 1).

In den neuen Empfehlungen wurden diese Entitäten (Tab. 2) mitberücksichtigt, da sie nun im klinischen Alltag eine nicht unerhebliche Gruppe ausmachen. Das hat u. a. auch mit der verbreiteten Praxis der Reproduktionsmediziner zu tun, auch bei weniger als drei Aborten diese aPL Antikörper zu suchen. Daneben werden zunehmend Frauen in die Nachsorge ge-

Tabelle 2. „Intermediäre“ APS-Subtypen [1]

non-criteria obstetrical (oder vascular) APS	Erfüllen nicht alle klinischen Kriterien (siehe Tab. 1). Zum Beispiel nur zwei Aborte oder eine Präeklampsie >34 Wochen
asymptomatische aPL carrier	Erfüllen keine klinischen Kriterien für das vaskuläre oder obstetrical APS
low und high risk aPL Profil	LA positiv oder zweifach positives Ak-Profil, tripel-positives Profil oder persistierend hohe aPL-Titer (aCL >40 oder >99. Perzentile nach Standard ELISA)
Mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder systemischen, immunologischen Krankheiten (z. B. SLE)	

Tabelle 3. EULAR-Empfehlungen zur primären Prävention bei APS [1]

APS-Subtypen	Empfehlungen
High risk aPL carrier	75–100 mg
Zustand nach obstetrical APS (+/- SLE)	
habituelle Aborte oder IUFT	LDA und prophylaktisch LMWH
Entbindung <34 Wochen	LDA oder LDA/LMWH prophylaktisch je nach Risikoprofil (andere RF, high risk aPL)
Non-criteria obstetrical APS	LDA oder LDA/LMWH je nach Risikoprofil
„criteria“ obstetrical APS mit rezidivierenden Komplikationen trotz LDA/LMWH	Erhöhung von LMWH auf therapeutisches Niveau, Zugabe von Plaquenil oder low-dose-Prednisolon im ersten Trimenon. In ausgesuchten Fällen allenfalls auch i. v. Immunglobuline
Zustand nach vaskulärem APS und Schwangerschaft	LDA kombiniert mit therapeutischer Dosierung von LMWH

schickt bei Zustand nach schwerer Präeklampsie. Auch dort werden oft aPL-Ak abgenommen, auch wenn die Geburt >34 Wochen stattgefunden hat. Im Folgenden werden die überarbeiteten Empfehlungen zur Primärprophylaxe in der Schwangerschaft zusammengefasst. Es ist klar, dass es sich um Empfehlungen handelt und dass jeder Fall individuell beurteilt und beraten werden soll.

Alle Frauen, welche eine prophylaktische Heparinbehandlung während der Schwangerschaft erhalten haben, sollten postpartal für weitere sechs Wochen damit behandelt werden wegen erhöhtem Risiko von Thrombosen im Puerperium.

APS ist ein komplexes Krankheitsbild, welches oft gekennzeichnet ist durch eine interdisziplinäre und interprofessionelle Betreuung. Problematisch bei diesen Empfehlungen ist die Tatsache, dass gute, randomisierte Studien fehlen, welche alle Facetten dieses Krankheitsbildes und dessen therapeutische Optionen abdecken. Entsprechend basieren diese Empfehlungen oft auf Expertenmeinung und qualitativ weniger guten Studien. Ein besseres Verständnis der APS-Pathophysiologie wird in Zukunft hilfreich sein, um eine Balance zu finden zwischen Antikoagulation und Immunomodulation für die vers. APS-Manifestationen.

#### Literatur

1. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019 May 15. pii: annrheumdis-2019-215213. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31092409.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306

Luigi Raio



### Aromataseinhibitoren bei Patientinnen mit metastasiertem Endometriumkarzinom

Die endokrine Therapie von Patientinnen mit metastasiertem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom stellt häufig eine gute Option dar. Die meisten Daten diesbezüglich liegen zur Gestagentherapie vor, während die Datenlage zu Aromataseinhibitoren eher spärlich war. Diese stellen insbesondere aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils eine interessante Alternative dar. Im PARAGON Trial wurde nun der Einsatz von Anastrozol (1 mg/d) bei ER-positiven Endometriumkarzinomen im Rahmen einer Phase-2-Studie überprüft. Von insgesamt 82 Patientinnen wurde bei 44% ein klinischer Benefit (Ansprechen oder Stabilisierung der Erkrankung) registriert. Dieser dauerte im Median knapp sechs Monate an, die Therapie wurde insgesamt gut toleriert. (Mileshkin, L et al., Gyn Onc May 2019)

#### Kommentar

*Diese aktuelle Studie zeigt, wenn auch nur an einem kleinen Kollektiv, die Wirksamkeit von Anastrozol bei ER-positiven Endometriumkarzinomen. Aufgrund der guten Verträglichkeit stellt diese Therapie durchaus eine Option dar. Zum einen, wenn Nebenwirkungen einer hochdosierten Gestagengabe (Gewichtszunahmen, Thromboembolien) vermieden werden sollen, und zum anderen, wenn eine ER-Positivität bei gleichzeitiger PR-Negativität vorliegt. Auch wenn die Ansprechrate und die Ansprechdauer moderat einzustufen sind, ist eine endokrine Therapie für die häufig betagten und komorbiden Patientinnen häufig einer palliativen Chemotherapie vorzuziehen.*

Martin Heubner

### Progesteron in der Frühschwangerschaft bei Abortus imminens: Endgültig weg vom Fenster!

In einer gross angelegten prospektiv randomisierten placebokontrollierten Studie aus Grossbritannien erhielten 2079 Schwangere Progesteron (Vaginalsuppositorien mit 400 mg Progesteron 2-mal täglich) oder 2074 Schwangere Placebo. Die Indikation waren Blutungen in der Frühschwangerschaft bei nachgewiesener Herzaktivität (= Abortus imminens). Die Therapie dauerte bis zur 16. SSW.

Zielkriterium waren Lebendgeburten nach mind. 34 Wochen Gestationsdauer. Dieses Ziel wurde von 1513 von 2025 (25% der Schwangeren unter Progesteron) und 1459 von 2013 (72%) der Schwangeren unter Placebo erreicht; die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich. (Coomarasamy A. et al.: N. Engl. J. Med. 2019; 38:11815)

#### Kommentar

*Ein Viertel der Frauen blutet in der Frühschwangerschaft bei erhaltenem Muttermund, und ein Abortus imminens endet in etwa 10–20% mit einem Schwangerschaftsverlust. Das heisst, die meisten Frauen verlieren ihre Schwangerschaft nicht. Trotzdem ist der Wunsch, in dieser primär beunruhigenden Situation etwas zu unternehmen, begreiflich. In den 1950er Jahren wurde zum ersten Mal empfohlen, Hormone (Progesteron, Östrogen [Stilböstrol!]) mit den bekannten negativen Folgen (DES-Missbildung) bei drohendem Abort anzuwenden. Nach 1971 war die Datenlage so, dass die FDA nur noch einen fraglichen Effekt für Progesteron postulierte. Nach 2000 wurde die Indikation dann gestrichen. In den USA, vor allem aber auch ausserhalb, ist trotzdem die off-label-Gabe von Gestagenen immer populär geblieben und weit verbreitet. Vielleicht auch wegen dem „ut aliquid fieri videtur“. Schon zu Beginn meiner Ausbildung an der Universitäts-*

---

*frauenklinik in Basel war bei uns die Gestagengabe in der Frühschwangerschaft bereits total out und in der Klinik durch Prof. O. Käser verboten. Auch in der Fortpflanzungsmedizin wissen wir heute, dass man ohne Gefahr die Progesteron-Supplementation mit Nachweis der kindlichen Herzaktion stoppen kann.*

*Es wäre zu hoffen, dass die nutzlose Progesteron-Supplementation beim Abortus imminens abgesichert durch die vorliegende, endgültige, ausgezeichnete Studie der Vergangenheit angehörte.*

*Michael K. Hohl*



### ... dass eine Tubensterilisation keinen Einfluss auf das Menopausenalter hat?

Ob die ovarielle Funktion durch Eingriffe an der Tube wie einer Tubensterilisation nachhaltig beeinflusst wird, ist immer wieder Thema von Diskussionen gewesen. In einer aktuellen Studie mit knapp 4000 Patientinnen wurde der Fragestellung nachgegangen, ob sich die Tubensterilisation auf das Alter bei Menopauseneintritt auswirkt. Unter Berücksichtigung diverser Kovariablen konnte kein Einfluss festgestellt werden, auch die angewendete Technik (Exzision, Kauterisieren) war unerheblich (Ainsworth A et al, *Obstetrics & Gynecology* June 2019, 133;6).

*m. h.*

### ... dass die Aspiringabe während der Schwangerschaft das Sexualverhalten weiblicher Tiere beeinflussen und auch zu Autismus führen kann?

Aspirin ist ein potenzieller Inhibitor der Cyclooxygenase (COX) 1 und COX 2, limitierende Enzyme der Prostanoid- und auch Prostaglandine-E2-Synthese. In der Schwangerschaft tritt Aspirin transplazentar zum Feten und auch in das sich entwickelnde Gehirn rüber. Neuere tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass

durch Veränderungen des COX2/PGE2-Stoffwechsels das Sexualverhalten bei weiblichen Tieren („Maskulinisierung“ des Sexualverhaltens) beeinflusst werden kann. Auch konnten Assoziationen zu späterem Autismus gefunden werden. Diese Bedenken sind ein weiterer Grund, nicht indiskriminiert Aspirin in der Schwangerschaft zu verordnen, sondern eher ein Präeklampsie-Screening anzubieten (Voutetakis A et al., *JAMA Pediatrics* 2019; doi:10.1001/jamapediatrics.2019.1260).

*l. r.*

### ... dass Benzodiazepine in der Frühschwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte assoziiert sind?

Diese Studie stammt aus Kanada/Quebec. Es wurden Schwangerschaftsoutcome-Daten gekoppelt mit Medikamentenkonsum. Frauen mit Benzodiazepin-Konsum wurden 5:1 mit Kontrollen ohne Medikamentenexposition verglichen. Insgesamt wurden über 400 000 Schwangerschaften untersucht. Davon endeten 6.1 % mit einem Spontanabort (definiert als Abort zwischen 6 und 19 Wochen!). 1.4 % waren bei Frauen, welche Benzodiazepine einnahmen, und 0.6 % im Vergleichskollektiv. Das Risiko eines Abortes nach Medikamentenexposition

war 1.85 (95 % CI 1.61–2.12). Alle Benzodiazepine waren mit einem erhöhten Abortrisiko assoziiert, und auch keine Unterschiede fand man, wenn kurz- oder langwirksame verglichen wurden (OR 1.81 und 1.73) (Sheehy O et al., *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0963)

*l. r.*

### ... dass postmenopausale Frauen mit normalem BMI, aber erhöhtem Körperfettanteil ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben?

Übergewicht ist bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. Bisher war nicht bekannt, ob normalgewichtige Frauen mit erhöhtem Körperfettanteil ebenfalls ein erhöhtes Risiko besitzen. Iyengar et al. haben in einer sekundären Ad-hoc-Analyse des Women Health Initiative (WHI) Trials postmenopausale Frauen mit einem BMI zwischen 18.5 und 24.9 untersucht. Frauen zwischen 50 und 79 Jahren wurden zwischen Oktober 1993 und Dezember 1998 rekrutiert. Von diesen erhielten 3460 Frauen eine Körperfettmessung mittels Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie (DXA). Das mediane Follow-Up lag bei 16 Jahren (9–20 Jahre) und in dieser Zeit traten 182 Mammakarzinome auf, 146 davon waren ER-positiv.

---

Die Analyse zeigte, dass bei postmenopausalen Frauen mit normalem BMI ein hoher Körperfettanteil mit einem erhöhten Risiko für das Mammakarzinom und veränderten Spiegeln verschiedener zirkulierender metabolischer und inflammatorischer Faktoren assoziiert war. Ein normaler BMI ist daher inadäquat zur Beurteilung des Brustkrebsrisikos in postmenopausalen Frauen (Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index – A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study; Neil M. Iyengar, Rhonda Arthur, JoAnn E. Manson et al., JAMA Oncol. 2019;5(2):155–163. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5327).

*c. l.*





## Brustkrebs: Test kann Chemotherapie ersparen

Welche Brustkrebspatientinnen profitieren von einer Chemotherapie und welche nicht? Das war die Ausgangsfrage der weltweit größten Brustkrebsstudien bisher. An dieser Studie mit Namen „TAILORx“ nahmen mehr als 10.000 Frauen teil. Die Ergebnisse haben die Forscher im vergangenen Jahr 2018 vorgestellt, verbunden mit einer sehr guten Nachricht für viele Patientinnen. Prof. Dr. Ulrike Nitz, Leiterin des Brustzentrums Niederrhein in Mönchengladbach, erklärt warum.

### Um welches medizinische Problem ging es in der TAILORx-Studie?

Brustkrebs kann von Patientin zu Patientin sehr unterschiedlich sein. Jede Patientin sollte daher die für sie passende Behandlung bekommen. Bisher haben wir uns für die Therapieentscheidung an klassischen Prognosekriterien orientiert, wie z. B. der Tumorgroße. Diese Kriterien allein sind aber in einigen Fällen wenig genau, insbesondere wenn Frauen mit hormonempfindlichen Tumoren betroffen sind. Und das sind immerhin um die 70% der Brustkrebsfälle. Hormonempfindliche Tumoren sind prognostisch oft schwerer einzuschätzen. Im Zweifelsfall erhielt die Patientin sicherheitshalber eine Chemotherapie – häufig unnötigerweise, wie sich herausstellte.

### Wie gingen die Wissenschaftler in der Studie vor?

In TAILORx wurde die Therapieentscheidung nach den Ergebnissen eines Genexpressionstests, des Oncotype DX Breast Recurrence Score® Tests, getroffen. Der Test liefert einen Wert zwischen 0 und 100, an dem das Wiedererkrankungsrisiko abgelesen werden kann. Je niedriger der Wert, desto niedriger das Risiko. Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score (RS) Wert bekamen nur eine Antihormontherapie, Patientinnen mit hohen RS Werten zusätzlich eine Chemotherapie. Bei 6.711 Frauen, also bei mehr als zwei Dritteln, hat

der Oncotype DX Test einen RS von 11–25 ergeben. Der Nutzen einer Chemotherapie war bei diesen Patientinnen anhand der bislang vorliegenden Daten unklar. Daher erhielt diese Gruppe in der Studie nach dem Zufallsprinzip entweder nur eine Antihormontherapie oder Antihormon- plus Chemotherapie.

### Was war das Ergebnis?

Die Ergebnisse in dieser Patientengruppe sind mit einer Überlebensrate von knapp 94% nach neun Jahren hervorragend – 93,9% ohne Chemo, 93,8% mit Chemo. Krankheitsfrei blieben zu diesem Zeitpunkt 83,3% ohne Chemo bzw. 84,4% mit Chemo. Die Chemo hatte also bei Testergebnissen im mittleren Bereich keinen zusätzlichen Nutzen. Bei Testergebnissen im oberen Bereich (RS über 25) liegen die Überlebensraten im Rahmen des Erwarteten. Trotz

Im Tumorboard diskutierten die Ärzte von Kirsten M. ihren Fall genauer – ohne zu einem eindeutigen Ergebnis zu kommen: „Es war unklar, ob mir eine Chemo weiterhelfen würde. Mein Arzt erzählte mir vom Oncotype DX. Mit diesem Test könne sehr genau bestimmt werden, ob ich eine Chemo benötige oder nicht.“ Kirsten M. ließ den Test durchführen. Die Aussicht auf eine Chemotherapie aber belastete sie: „Die mögliche Chemo löste bei mir Angst, Aggression und Ablehnung aus.“ Als der Arzt das Ergebnis hatte, rief er Kirsten M. auf dem Handy an. „Mein Arzt nannte mir nur die Zahl 17, also meinen Recurrence Score®. Damit war für mich alles klar: Ich brauchte keine Chemo. Das machte mich wahnsinnig glücklich, war für mich wie ein zweiter Geburtstag. Mir war augenblicklich klar, dass mir sämtliche Nebenwirkungen und Langzeitschäden einer Chemotherapie erspart werden konnten.“

---

Chemotherapie sind hier nach neun Jahre 13% der Frauen wiedererkrankt.

### **Welche Bedeutung haben diese Ergebnisse für Brustkrebspatientinnen?**

Mithilfe des Oncotype DX Tests können wir klarer entscheiden, bei welcher Patientin eine Chemotherapie angebracht ist und bei welcher nicht. Patientinnen mit niedrigen und mittleren Oncotype DX Werten haben eine ausgezeichnete Prognose und bedürfen definitiv keiner Chemotherapie. In Zahlen heißt das: Wir können der überwiegenden Mehrheit der Frauen mit frühem hormonsensiblen Brustkrebs die Entscheidung gegen eine Chemotherapie anbieten – ohne den Behandlungserfolg zu gefährden. In Deutschland betrifft das pro Jahr bis zu 25.000 Frauen. Ein Meilenstein in der Geschichte der Brustkrebstherapie!

#### **Kommentar zur St. Gallen Konferenz 2019:**

„Die St. Gallen Konferenz des Jahres 2019 stand deutlich unter dem Thema der De-Eskalation“ kommentierte Prof. Christian Jackisch, Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Sana Klinikums Offenbach. „Das Experten Panel hat auf der Basis der weltweit wegweisenden TAILORx Studie eine klare Anpassung der Empfehlung der Diagnostik für die Frauen ohne befallene Lymphknoten getroffen. Die Experten empfehlen mit einer überragenden Mehrheit von 94% eine Einbeziehung des Oncotype DX Tests in die Entscheidungsfindung für oder gegen die Gabe von Chemotherapie. Mit diesem Votum wird verdeutlicht, wie wichtig die personalisierte Entscheidung für jede Frau ist, da bei einer Entscheidung für die Chemotherapie die Wahl zukünftig auf eine intensiviert und dosisdichte Chemotherapie fallen soll.“

PD Cornelia Leo<sup>1</sup>  
Dr. Andreas Thueler<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Interdisziplinäres Brustzentrum  
<sup>2</sup>Rheumatologie  
Kantonsspital Baden

## Knochengesundheit und endokrine Therapie beim Mammakarzinom

**Prinzipiell sollte die Thematik der Knochengesundheit im Rahmen der gynäkologischen Vorsorge bei allen postmenopausalen Frauen Beachtung finden und bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte auch eine Osteoporoseabklärung vorgenommen werden.**

**Im Folgenden geht es speziell um die Situation von Patientinnen, die zur Therapie eines Mammakarzinoms eine endokrine Therapie erhalten.**

### Frakturgefährdung unter Therapie mit Aromataseinhibitoren

Circa 80% aller Mammakarzinome sind hormonempfindlich und werden daher mit einer antihormonellen Therapie behandelt. Seit einigen Jahren haben hier die Aromataseinhibitoren (AI) den ehemaligen Goldstandard Tamoxifen bei der postmenopausalen Patientin verdrängt. Im Nebenwirkungsprofil der AI muss der Entwicklung einer Osteoporose – neben anderen typischen Nebenwirkungen wie Arthralgien/Myalgien und klimakterischen Beschwerden – besondere Beachtung geschenkt werden.

In den verschiedenen Studien, die Anfang des Jahrtausends zum Vergleich von Tamoxifen mit den verschiedenen AI (Letrozol, Anastrozol, Exemestan) durchgeführt wurden, konnte klar gezeigt werden, dass jeder AI mit einem signifikant erhöhten Frakturrisiko im Vergleich zu Tamoxifen einhergeht. Eine Subgruppenanalyse der ATAC-Studie zeigte, dass keine Patientin mit normaler Knochendichte unter fünf Jahren Therapie mit Anastrozol eine Osteoporose entwickelte, bei 53% stellte sich jedoch eine Osteopenie ein. Bei Patientinnen, die zu Beginn der AI-Therapie jedoch schon osteopen waren, entwickelte sich bei 15% eine Osteoporose [1]. Der Krebstherapie-induzierte Knochendichteverlust (CTIBL) erfolgt schneller als der natürlich eintretende (s. Abb. 1). Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, gehen alle hormonablativen Therapien mit einer Beschleuni-

gung des Knochenverlustes einher. Daraus resultiert ein erhöhtes Risiko für Frakturen und frakturbedingte Mortalität [2–6].

### Bisphosphonate und Denosumab

Verschiedene Studien konnten klar zeigen, dass sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab den AI-bedingten Knochenabbau verhindern [7–9]. Die Wirkweise beider Substanzklassen ist verschieden. Bisphosphonate binden an den Knochen und werden von Osteoklasten resorbiert, die damit ihre resorptive Funktion verlieren. Dieser Prozess ist irreversibel. Im Gegensatz dazu bindet der Antikörper Denosumab den Rank-Liganden (RANK-L), der von Osteoblasten gebildet wird und blockiert damit die Osteoklasten-Bildung und -Funktion. Dieser Vorgang ist reversibel.

Zur Frakturprophylaxe unter endokriner Therapie mit einem AI sind also sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab geeignet und werden von verschiedenen Fachgesellschaften empfohlen (ASCO, AGO Organgruppe Mamma). Während zur Behandlung der Osteoporose beide Substanzklassen kassenzulässig sind, ist das bei vorliegender Osteopenie mit weiterem Risikofaktor – wie er durch die Einnahme eines AI besteht – nur für Denosumab der Fall. Für die Verabreichung eines Bisphosphonats braucht es also in dieser Indikation eine Kostengutsprache der Krankenkasse. Es wurde daher in der Praxis in den letzten Jahren häufig Denosumab eingesetzt. Neuere Daten zeigen nun, dass dem Rebound-Phänomen nach Absetzen von Denosumab grössere Beachtung geschenkt werden muss. Da der Wirkmechanismus auf einer reversiblen Hemmung des RANK-L beruht, kommt es nach Absetzen von Denosumab zu einem Knochendichteverlust auf mindestens den Ausgangswert vor der Therapie (s. Abb. 2). Eine retrospektive Auswertung der ABCSG-18-Studie zeigte, dass Patientinnen nach Denosumab-Stopp ein signifi-

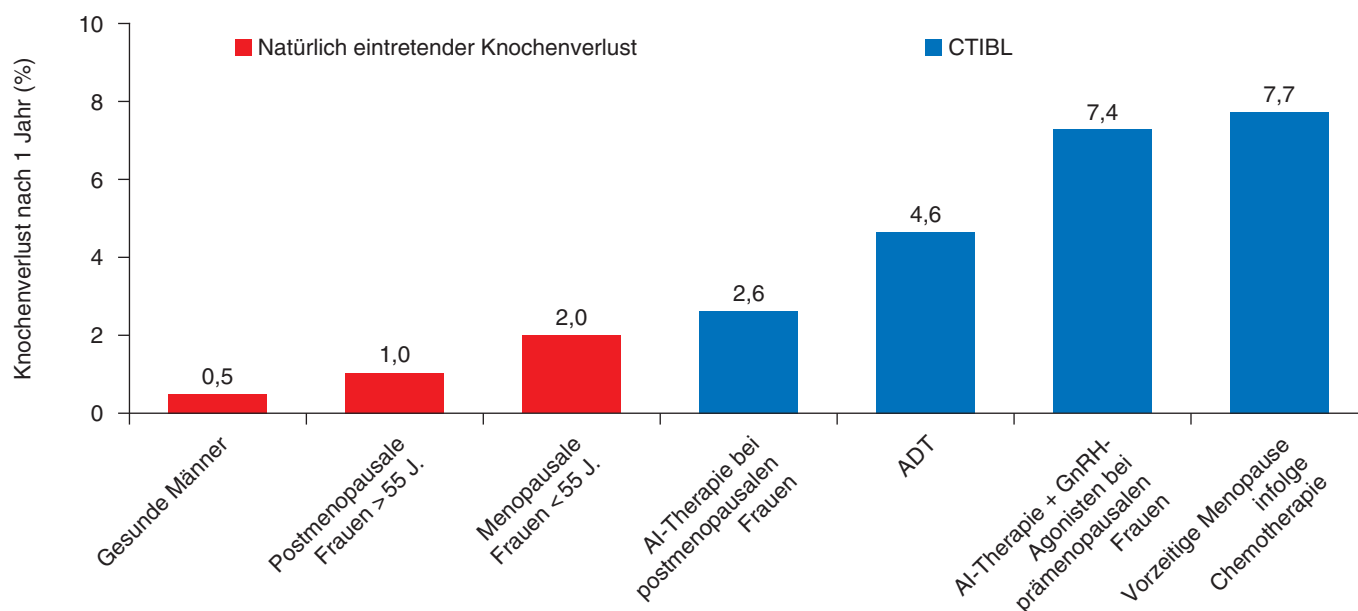


Abb. 1. Krebstherapie-induzierter Knochendichteverlust (CTIBL) pro Jahr im Vergleich mit natürlich eintretendem Knochenverlust.

kant höheres Risiko für klinische Wirbelfrakturen und multiple klinische Wirbelfrakturen hatten als Patientinnen, die Placebo gestoppt hatten [10]:

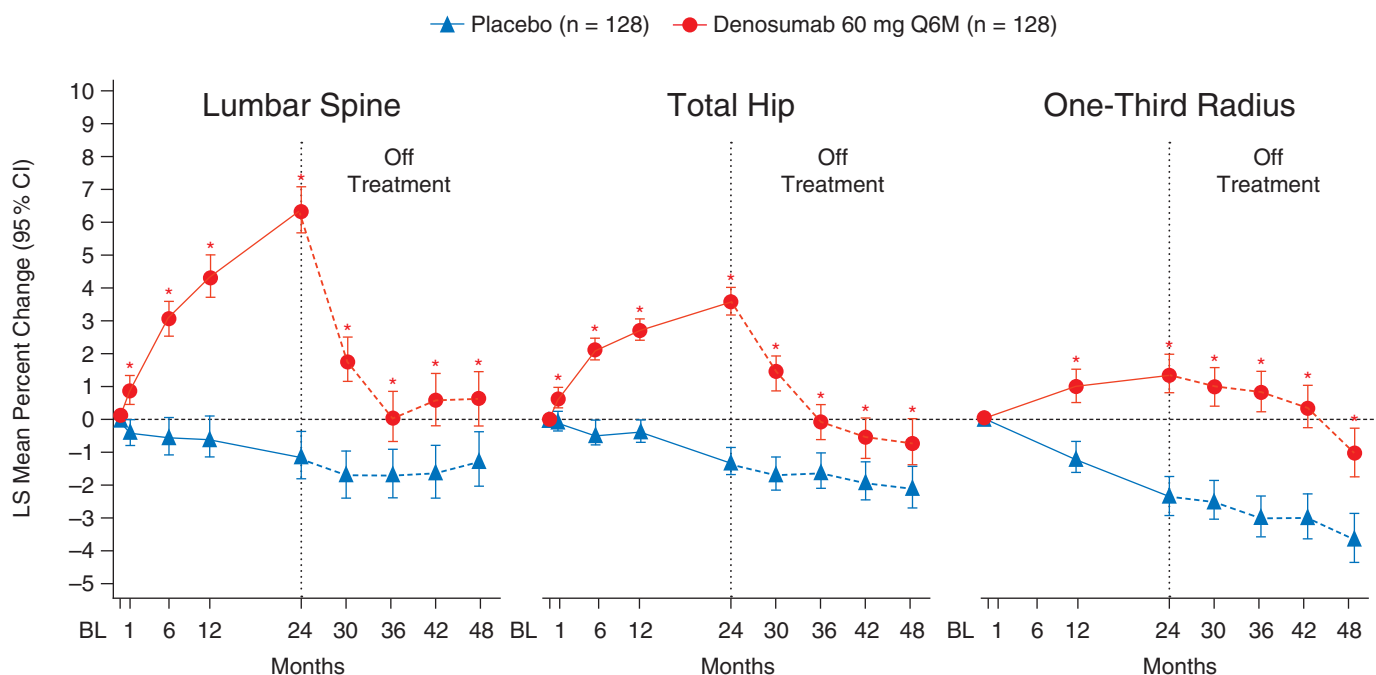
- klinische Wirbelfrakturen 39 vs. 14 Frakturen in 22 vs. 9 Patientinnen, HR 2.44 (1.12,5.32)
- multiple klinische Wirbelfrakturen (28 vs. 8 Frakturen in 11 vs. 3 Patientinnen, HR 3.52 (0.98,12.64)

Auch wenn die Frakturrate gesamthaft nur bei knapp 1% lag, ist diese Nebenwirkung relevant, und die Patientinnen, die Denosumab erhalten, müssen darüber aufgeklärt werden.

### Wie vorgehen?

Bei allen Patientinnen sollte zu Beginn einer endokrinen Therapie mit einem AI eine Knochendichtemes-

sung durchgeführt werden. Selbst bei normaler Knochendichte wird die regelmässige Einnahme von Calcium und Vitamin D3 empfohlen (empfohlene Tagesdosis: 1000–1500 mg Calcium, inkl. diätetisches Calcium; 800–2000 IE Vitamin D3). Eine Wiederholung der Knochendichtemessung sollte unter Therapie alle zwei Jahre erfolgen. Seit 01.07.19 werden die Kosten dafür von den Krankenkassen übernommen. Im Falle einer Osteopenie kommen sowohl Denosumab (Prolia 60 mg s.c. alle sechs Monate) oder die verschiedenen Bisphosphonate in Frage. Dabei ist zu beachten, dass nur Prolia kassenzulässig ist. Zoledronat 5 mg i.v. einmal jährlich sowie Risedronat p.o. sind die einzigen Bisphosphonate, die eine Zulassung zur Prävention haben. Jedoch benötigt man hier eine Kostengutsprache der Krankenkasse. Im Falle des Vorliegens einer Osteoporose kommen alle genannten Substanzen in Frage.



\* $p < 0.0071$  vs placebo

BL = baseline; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; LS = least squares; Q6M = once every 6 months

Adapted from: Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:972–980

Abb. 2. Denosumab ist eine reversible Therapie. Daten aus dem Phase 3-Osteoporosis-Prevention Trial (Extension Study) zeigen, dass es innerhalb von 12 bis 24 Monaten nach Therapiestopp zu einem Abfall der Knochenmasse teilweise unter den Ausgangswert kommt.

Solange Patientinnen unter einer laufenden Prolia-Therapie stehen, sind sie vor AI-induzierten Frakturen geschützt. Nach Beendigung der antihormonellen Therapie sollte geprüft werden, ob Prolia gestoppt werden kann und soll bzw. wie bei einer Beendigung der Therapie fortgefahren werden sollte. Es gibt erste Konsens-Vorschläge, wie beim Absetzen einer Therapie mit Prolia vorgegangen werden soll [11]. Kurz zusammengefasst, sollte erneut eine Knochendichtemessung erfolgen und auch die Knochenumbaumarker Osteocalcin, P1NP und

bCrosslaps bestimmt werden. Je nach Ergebnis wird für ein bis zwei Jahre eine Bisphosphonat-Therapie empfohlen (s. Abb. 3).

Die Substitution mit Calcium und Vitamin D3 sollte auf jeden Fall weitergeführt werden.

Auch bei den Bisphosphonaten ist eine gewisse Vorsicht geboten. Bei langjährigen Therapien besteht ein zunehmendes Risiko für atypische Frakturen. Somit sollte auch diese Therapie regelmässig überdacht werden [12].



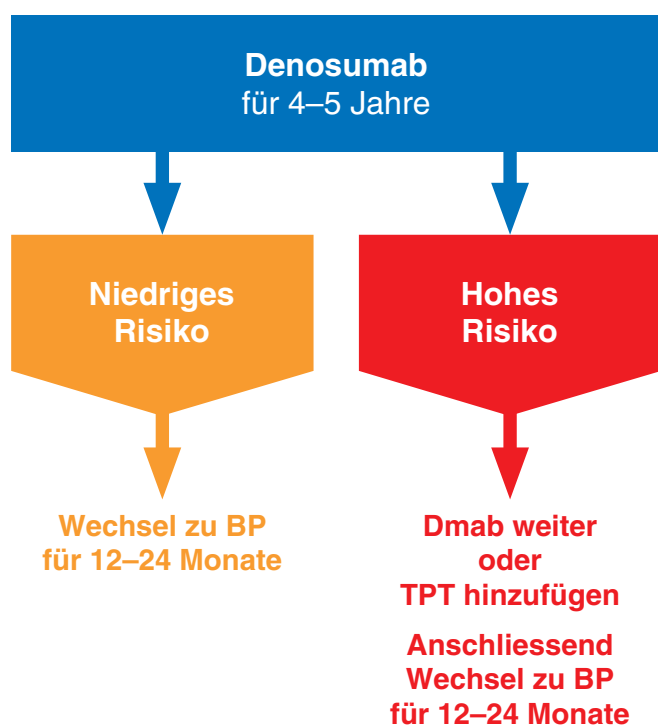


Abb. 3. Empfehlung der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose. Adaptiert nach Meier C et al. Swiss Med Wkly. 2017

Hohes Risiko wird definiert als: Prävalente Frakturen, Tiefer T-Score Oberschenkelhals, Aromatase Inhibitor oder ADT Therapie, Glucocorticoid Therapie

### Osteoprotektive Therapie und Prognoseverbesserung des Mammakarzinoms

Für die Bisphosphonate ist es zwischenzeitlich nachgewiesen, dass sie bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom zu einer signifikanten Verbesserung des Brustkrebs-spezifischen Überlebens beitragen können. In der EBCTCG-Metaanalyse [13] lag der

absolute Benefit bzgl. des brustkrebspezifischen Überlebens bei 3.3%. Der Nutzen war grösser bei Frauen mit höherem Rückfallrisiko. In dieser Analyse zeigte sich der Effekt unabhängig vom eingesetzten Bisphosphonat, wobei die meisten Daten für Zoledronat und Clodronat vorliegen.

Für Denosumab konnte bislang kein wesentlicher Effekt auf die Brustkrebsprognose nachgewiesen werden. Zwar wurde auf dem ASCO 2018 eine Follow-Up-Analyse der ABCSG-18-Studie vorgestellt, die eine signifikante Verbesserung des rezidiv-freien Überlebens zeigt [14], jedoch konnte die DCARE-Studie keinen Effekt von Denosumab auf das Überleben nachweisen [15].

Im Falle des Vorliegens eines Mammakarzinoms mit hohem Rückfallrisiko sollte man – unabhängig vom Ergebnis der Knochendichtemessung – den Einsatz eines Bisphosphonats erwägen, da hier nicht nur der präventive Knochenschutz, sondern auch ein potenziell signifikanter Effekt auf die Gesamtprognose erwartet werden kann.

### Literaturangaben

1. Coleman, ASCO 2006 #511
2. Higano CS. Nat Clin Pract Urol. 2008
3. Eastell R et al, J Bone Miner Res 2006
4. Maillefert JF et al. J Urol 1999
5. Gnant MF et al. Lancet Oncol 2008
6. Shapiro CL et al. J Clin Oncol 2001
7. Gnant M et al. NEJM 2009
8. Wilson C., Eur J Cancer. 2018;94:70-78
9. Gnant et al., Lancet 2015; 386: 433-43
10. Pfeiler et al. ASBMR 2018
11. Lamy O. et al., Current Osteoporosis Reports 2019
12. Lloyd A et al. PNAS 2017
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Lancet 2015; 386: 1353–61
14. Gnant et al. Lancet Oncol. 20:339–51
15. Coleman JCO 2018 36 (15 suppl) 501

Dr. Franziska Geissler<sup>1</sup>, Dr. Esther Birindelli<sup>1</sup>, Prof. Rahel A. Kubik-Huch<sup>2</sup>, Prof. Gad Singer<sup>3</sup>, Dr. Kirsten Steinauer<sup>4</sup>, PD Cornelia Leo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Gynäkologie; <sup>2</sup>Radiologie; <sup>3</sup>Pathologie; <sup>4</sup>Radiotherapie  
 Interdisziplinäres Brustzentrum, Kantonsspital Baden

## Sekundäres strahlenassoziiertes High-grade-Angiosarkom vier Jahre nach brusterhaltender Operation und Radiotherapie eines Mammakarzinoms

Bei einer 48-jährigen prämenopausalen Patientin erfolgte die brusterhaltende Therapie eines frühen lobulären, endokrin sensiblen Mammakarzinoms rechts (Erstdiagnose im 03/2013) mit Resektion der Sentinellymphknoten (SLN). Es folgten die adjuvante Radiotherapie der Restbrust und der Beginn einer endokrinen Therapie mit Tamoxifen. Im 08/2017 erhielt die Patientin eine komplementärmedizinische Injektionstherapie der rechten Brust zur Behandlung der verhärteten Operationsnarbe im Segmentektomiebereich. Danach kam es zu einer über sechs Monate nicht abheilenden Veränderung der Brust mit livider Verfärbung. Die weiteren Abklärungen mittels MRI und MRI-gesteuerter Biopsie ergaben die Diagnose eines sekundären, strahlenassoziierten high grade-Angiosarkoms.

### Fallbeschreibung

Bei einer 48-jährigen prämenopausalen Patientin wurde im März 2013 die Diagnose eines frühen lobulären, endokrin sensiblen Mammakarzinoms rechts gestellt. Es handelte sich um ein Stadium pT1c pN0 cM0 G2 L0 V0 Pn0 R0 ER ++, PR ++, HER2 negativ, Ki 67 niedrig. Es erfolgte die brusterhaltende Therapie mit Sentinellymphonodektomie im Juli 2013. Danach fand von 08/2013–09/2013 die problemlose Radiotherapie der Restbrust mit 39,9 Gy sowie Boost vom Tumorbett mit 10x2 Gy, mit einer Gesamtdosis von 59,9 Gy, statt. Es trat hier ein Grad-I-Erythem mit trockener Desquamation auf. Im Anschluss wurde die endokrine Therapie mit Tamoxifen begonnen, die ersten drei Jahre unter Zugabe von GnRH-Analoga. Relevante Nebendiagnosen bestanden nicht. Die Familienanamnese war bezüglich Mammakarzinom und gynäkologischer Tumore unauffällig.

Im August 2017 erhielt die Patientin eine komplementärmedizinische Infiltrationstherapie der verhärteten Segmentektomienarbe mit Procain. Daraufhin

trat eine persistierende livide, differentialdiagnostisch entzündlich imponierende Veränderung der Narbe mit zellulitischer Verhärtung über einen Bereich von



Abb. 1–3. Veränderung der Brust rechts, die zur Vorstellung führte

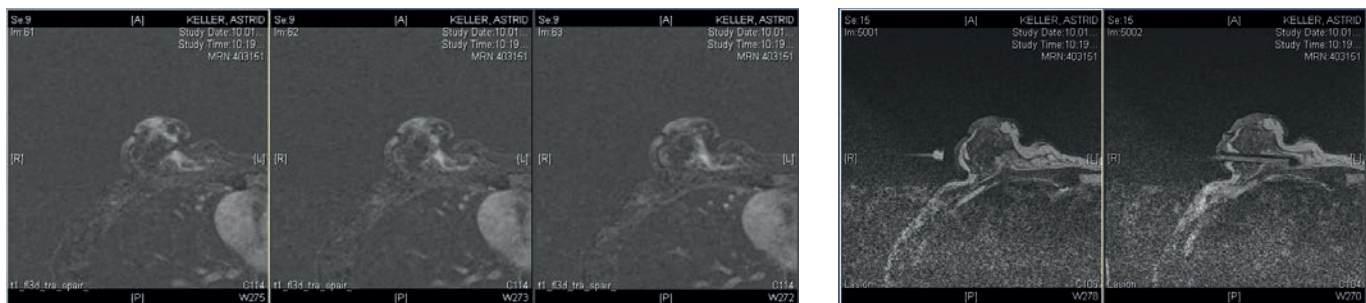


Abb. 4 und 5. MRI-gestützte Vakuumbiopsie

3 × 4 cm (Abb. 1–3) auf. Die Patientin wurde uns im 12/2017 zur Zweitmeinung überwiesen. Sonografisch bestand im genannten Bereich eine komplette Schallauslöschung. Eine initial durchgeführte Punchbiopsie der Haut ergab eine unspezifische Entzündung. Es erfolgte die zusätzliche Durchführung einer MRI-Untersuchung der Brust mit BIRADS-III-Befund rechts im beschriebenen Bereich (Abb. 4). Die Patientin entschied sich aufgrund des langen Verlaufes im Dezember 2017 für eine MRI-gesteuerte Biopsie (Abb. 5). In der histopathologischen Untersuchung konnte die Diagnose eines High grade-Angiosarkoms gestellt werden (Abb. 6/7). In der molekularpathologischen Untersuchung mittels FISH (Abb. 8) zeigte sich eine Amplifikation des MYC-Gens. Dieser Befund spricht für eine Assoziation des Angiosarkoms mit einer Radiotherapie. In einer ergänzenden Ganzkörper PET-CT-Untersuchung zeigte sich kein Hinweis für weitere Tumormanifestationen. Es erfolgte im März 2018 die weitere Behandlung in einem Sarkom-Zentrum mit en-bloc-R0-Resektion unter Entfernung der 5. und 6. Rippe und einer Thoraxwandrekonstruktion mittels GoreTex-Netz sowie gestieltem ipsilateralen myokutanen Latissimus-dorsilappen.

## Diskussion

Radiotherapie-assoziierte Angiosarkome der Brust sind Tumoren vaskulären Ursprungs mit einer Inzidenz von 0.04–0.2% [1, 2]. Die Latenzzeit bis zum Auftreten eines sekundären Angiosarkoms liegt typischerweise bei ca. zehn Jahren nach Strahlentherapie, allerdings sind auch Fälle mit Auftreten nach sechs Monaten bis 20 Jahren nach Primärtherapie [3, 4] beschrieben worden. Radiotherapie-assoziierte Angiosarkome sind typischerweise wenig differenziert und aggressiv. Klinisch manifestieren sie sich durch livide Hauteffloreszenzen intra- oder subkutan im Bestrahlungsgebiet. Die Diagnose wird meist im fortgeschrittenem Stadium (II–III) gestellt. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von strahleninduzierten Angiosarkomen beträgt 27–48% [5] und ist stark von der Ausdehnung des Befundes abhängig [6]. Metastasen bilden sich meist pulmonal, eine nodale Metastasierung ist möglich. Empfohlen wird eine chirurgische Resektion mit grossem Sicherheitsabstand [7, 8]. Die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie ist unklar [9]. Bei einer Indikation zur Strahlentherapie ist die Gewebetoxizität nach Radiatio zu berücksichtigen, die hyperfraktionierte Radiatio scheint erfolgreich angewendet werden zu können [10]. Einen zu-



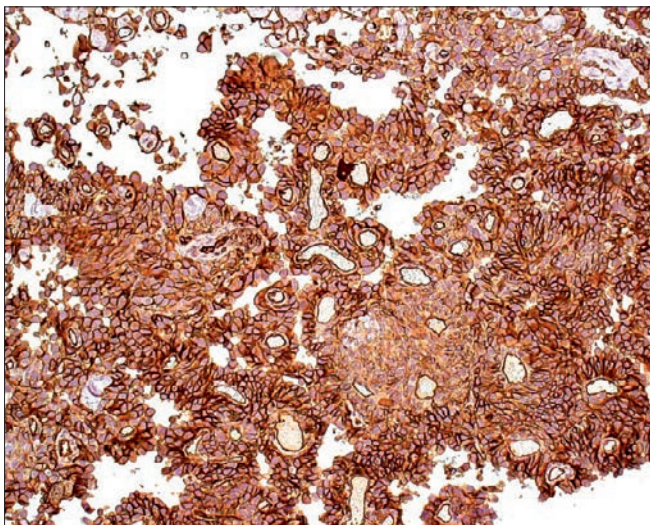


Abb. 6. High-grade-Angiosarkom. Dermal infiltrierende Neoplasie mit sehr pleomorphen, teils spindeligen Zellen, welche anastomosierende Kanäle und kleine papilläre Formationen bildet (Vergrößerung x200).

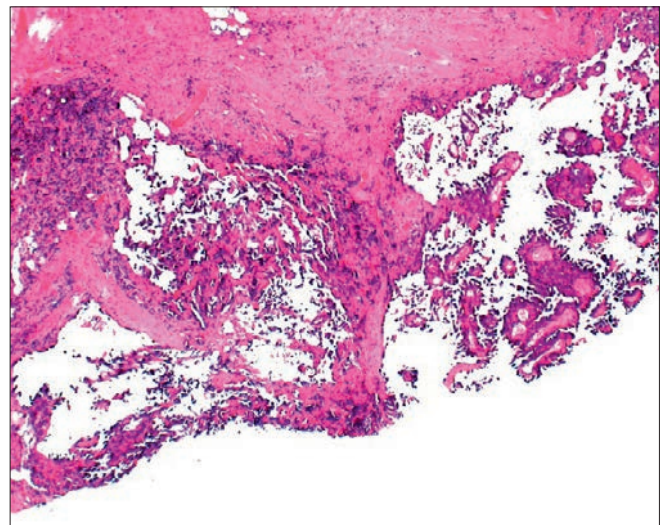


Abb. 7. High-grade-Angiosarkom. Diffuse immunohistochemische Expression der Tumorformationen für den vaskulären Marker CD31 (Vergrößerung x200).

sätzlichen Therapieansatz kann die regionale Hyperthermie durch Chemo- oder Radiosensibilisierung ermöglichen [11]. Die Anwendung eines komplementärmedizinischen Verfahrens hat hier ggf. zu einer verspäteten Diagnose beigetragen. Zusammenfassend muss bei unklaren flächigen rötlichen oder lividen Veränderungen der Brust neben einem inflammatorischen Mammakarzinom auch an ein Angiosarkom gedacht werden.

**Referenzen**

1. Erel E., Vlachou E., Athanasiadou M. et al., Management of radiation-induced sarcomas in a tertiary referral centre: A review of 25 cases. *Breast*. 2010; 19: 424–427
2. De Smet S., Vandermeeren L., Christiaens MR., et al., Radiation-induced sarcoma: Analysis of 46 cases. *Acta Chir. Belg.* 2008;108: 574–579
3. Travis EL, Kreuther A, Young T, et al. „Unusual postirradiation sarcoma of chest wall. *Cancer*. 1976; 38: 2269–2273

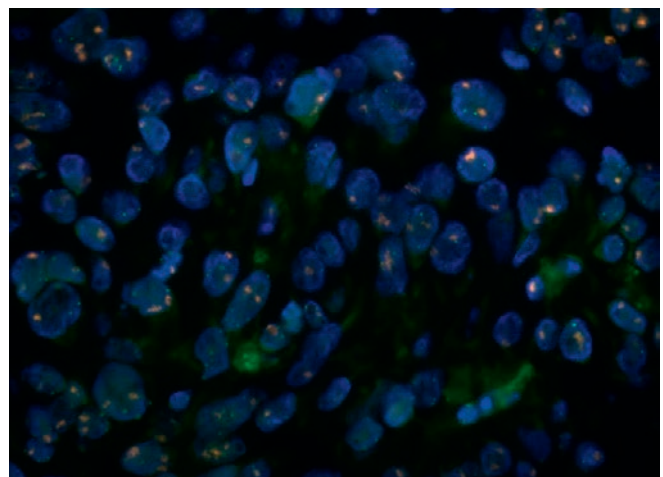


Abb. 8. High-grade-Angiosarkom. Amplifikation des MYC Gens (rote „Signalwolken“ mit der MYC-DANN-Sonde, Genlocus 8q34) in der Fluoreszenz In-Situ-Hybridisierung (FISH) Untersuchung.

4. Chahin F, Paramesh A, Dwivedi A, et al., Angiosarcoma of the breast following breast preservation therapy and local radiation therapy for the breast cancer. *Breast J.* 2001; 7:120–123
5. Quadros CA, Vasconcelos A, Andrade R, et al. Good outcome after neoadjuvant chemotherapy and extended surgical resection for a large radiation induced high grade breast sarcoma. *Int. Semin Surg Oncol.* 2006; 3: 18
6. Barrow BJ, Janjan NA, Gutmann H, et al., Role of radiotherapy in sarcoma of the breast – a retrospective review of the M.D. Anderson experience. *Radiother Oncol.* 1999; 52:173–178
7. Thissens KM, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ, et al., Radiation-induced sarcoma: A challenge for the surgeon. *Ann Surg. Oncol.* 2005; 12:237–245
8. AGO-Leitlinie: Guidelines Breast Version 2018.1D. <https://www.ago-online.de> 415-417
9. Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD, et al. Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review. *Oncologist* 2012; 17: 405–418
10. Feigenberg SJ, Mendenhall NP, Reith JD, et al., Angiosarcoma after breast-conserving therapy: Experience with hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52:620–626
11. Lindner, L.H., Angele, M., Dürr, H.R. et al. (2014). Systemische Therapie und Hyperthermie bei lokal fortgeschrittenem Weichteilsarkom. *Chirurg*, 85 (5), 398–403. <http://doi.org/10.1007/s00104-013-2687-5>



## Schwangerschaftscholestase

Die meisten Komplikationen in der Schwangerschaft manifestieren sich im dritten Trimenon. Zu nennen sind zum Beispiel die hypertensiven Entgleisungen wie Präeklampsie und Eklampsie und metabolische Störungen. Zu den letzteren gehört der Gestationsdiabetes und Störungen des Gallensäuremetabolismus. Neben der erhöhten Proteinsynthese in der Leber, der gesteigerten peripheren Insulinresistenz gehört auch die vermehrte Lipolyse zu einer physiologischen, maternalen Anpassung an die energetischen Bedürfnisse des wachsenden Kindes. Es werden vermehrt Eiweiße, Glukose und eben auch Lipide als Energieträger angeboten. Diese werden zum Teil aktiv über spezifische Transportmechanismen vom maternalen Kreislauf transplazentar dem Kind zur Verfügung gestellt. Dabei spielen die Gallensäuren (GS) eine zentrale Rolle. Sie werden in der Leber als primäre GS synthetisiert und in den Darm sezerniert. Dort wandelt das intestinale Mikrobiom die primären in sekundäre GS um. Über die Nahrung aufgenommene Fette und fettlöslichen Vitamine werden nach Micellenbildung aktiv und sehr effizient im terminalen Ileum reabsorbiert wo sie dann über das Portalsystem wieder zur Leber gelangen. Die Synthese und Exkretion der GS ist der wichtigste Mechanismus des Cholesterinkatabolismus bei den Säugetieren. Die Homeostase der GS ist komplex geregelt über Membran- und Zellkernrezeptoren in der Leber und im Darm [1, 2]. Ähnlich den anderen Schwangerschaftspathologien, können vorbestehende Krankheiten, subklinische Störungen und Veranlagungen unter dem metabolischen, kardiovaskulären und endokrinologischen „Druck“ der Schwangerschaft dekompensieren und die uns bestens bekannten klinischen Bilder wie Gestationsdiabetes, hypertensive Krankheiten, Plazentainsuffizienz bis hin zu Depression im Wochenbett verursachen.

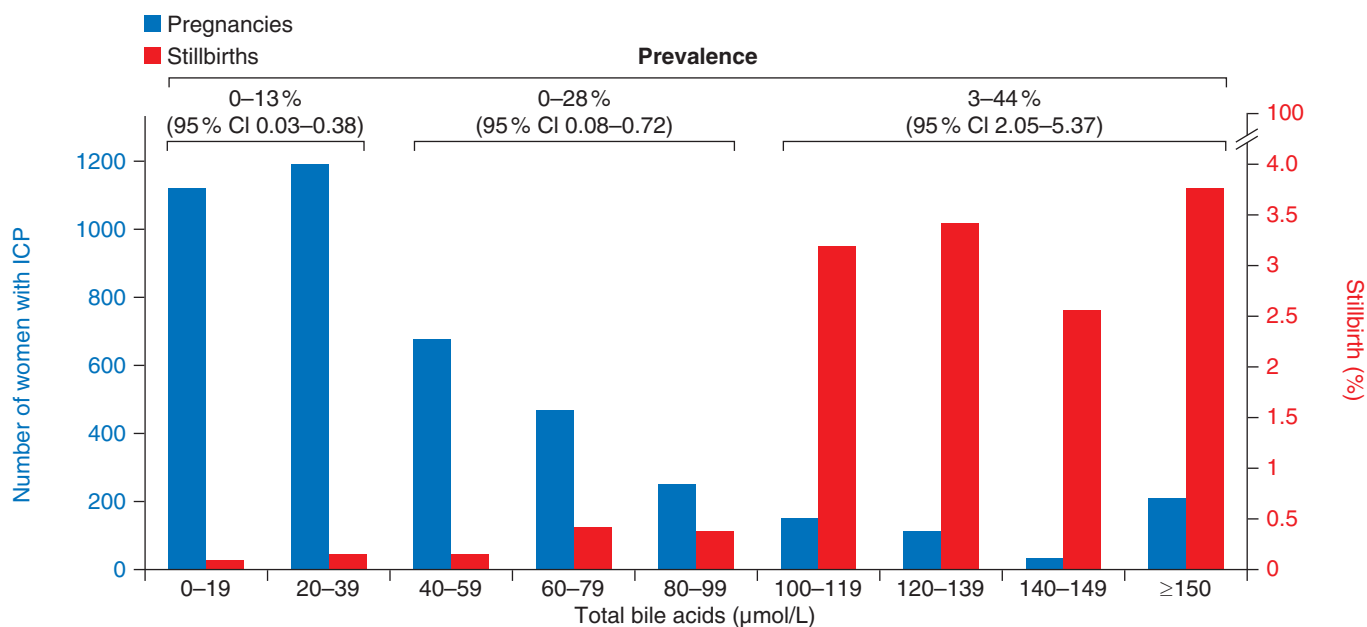
Zu diesem Formenkreis zähle ich auch die intrahepatische Cholestase (ICP, intrahepatic cholestasis of preg-

nancy). Es sind 0.2–2 % der Schwangerschaften betroffen, wobei in Südamerika und auch in nordischen Ländern und China höhere Prävalenzen gefunden werden. Die Diagnose ist ziemlich simpel und impliziert, dass es sich eigentlich um eine Ausschlussdiagnose handelt [3].

### Definition der intrahepatischen Cholestase in der Schwangerschaft (ICP)

Die ICP ist eine einzigartige, schwangerschaftsassoziierte Störung welche im späten 2. und 3. Trimenon auftritt. Klinisch äussert sich das Bild mit generalisiertem aber auch extremitätenbetontem Pruritus, gestörter Leberfunktion (erhöhte Transaminasen) und erhöhten Nüchtern-Gallensäuren (>10 mmol/l).

Es ist nicht ganz einfach, den harmlosen Schwangerschaftspruritus von einer ICP zu differenzieren. Die Klinik kann nämlich den Laborveränderungen auch um Wochen voraussehen. Die ICP wird mit Frühgeburtlichkeit, perinatale Asphyxie, Mekoniumabgang und sogar intrauterinem Fruchttod in Verbindung gebracht [3, 4]. Dabei spielt v. a. die Konzentration der GS eine entscheidende Rolle. Schwedische [4] und eine englische, prospektive Studien [5] konnten zeigen, dass ab einer GS-Konzentration von >40 mmol/l Schwangerschaftskomplikationen signifikant zunehmen und sogar das IUFT-Risiko um einen Faktor 3 höher liegt als in Einlingsschwangerschaften ohne ICP. Seither ist das Management dieser Komplikation assoziiert mit einer hohen Rate an frühzeitigen, iatrogenen Entbindungen zwischen 36 und 38 Wochen. Medikamentös konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Ursodeoxycholsäure in einem hohen Prozentsatz die Symptome (Pruritus) verbessert und auch die GS damit gesenkt werden können [6]. Ob damit auch die fetale Morbidität gesenkt werden kann, ist aus den Daten im Moment unklar.



Graphik 1. Prävalenz und Assoziation von IUFT in Abhängigkeit zur GS-Konzentration (aus Referenz 7)

Eine neue Metaanalyse konnte nun die Assoziation zwischen GS-Konzentration und v. a. intrauterinem Fruchttod etwas besser beleuchten (Graphik 1) [7]. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für einen IUFT signifikant ansteigt ab einer GS-Konzentration von  $\geq 100$  mmol/l. In dieser Metaanalyse konnten Daten von 5557 Frauen mit ICP verglichen werden mit 165 136 Kontrollen. Die Resultate sind beruhigend und geben Anlass, die unnötig hohe Rate an frühen Geburtseinleitungen zu überdenken.

Ovadia et al. [7] haben durch ihre Arbeit das Management von Einlingsschwangeren mit ICP nun deutlich beeinflusst. Gemäss deren Schlussfolgerungen, ist eine vorzeitige Entbindung erst ab GS-Werten  $\geq 100$  mmol/l angezeigt, dann aber mit 35–36 Wochen. Auch wenn das explizit nicht diskutiert worden ist, ist eine vorzeitige Entbindung bei GS-Werten  $< 100$  mmol/l nicht notwendig (meist hatten die Frauen mit ICP mit

39 Wochen schon geboren). Voraussetzung dafür sind wöchentliche Kontrollen der GS. Interessanterweise war der Zeitpunkt der GS-Bestimmung kein Einschlusskriterium für diese Metaanalyse. GS können postprandial höher sein als nüchtern. Die meisten eingeschlossenen Studien basieren auf nicht-nüchterne Bestimmungen der GS!

#### Vorgehen bei Diagnose ICP (nach Referenzen 7 und 8)

- Wöchentliche Kontrollen der GS ab Diagnosestellung
- Behandlung mit Ursodeoxycholsäure (10–15 mg/kg KG)
- Falls GS  $> 100$  mmol/l Einleitung zwischen 35 und 36 Wochen
- Falls GS  $< 100$  mmol/l Einleitung ab 39 Wochen
- 5–10 mg Konaktion täglich falls PTT verlängert
- Normalisierung der GS postpartal muss bestätigt werden

---

**Literatur**

1. Zhu B, Yin P, Ma Z et al. Characteristics of bile acids metabolism profile in the second and third trimesters of normal pregnancy. *Metabolism*. 2019 Jun;95:77-83. doi: 10.1016/j.metabol.2019.04.004. Epub 2019 Apr
2. Martinot E, Sèdes L, Baptissart M, Lobaccaro JM, Caira F, Beaudoin C, Volle DH. Bile acids and their receptors. *Mol Aspects Med*. 2017 Aug;56:2-9. doi:10.1016/j.mam.2017.01.006. Epub 2017 Jan 30. Review
3. Williamson C, Greenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124:120-33
4. Glantz A, Marschall HU, Mattson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationship between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74
5. Greenes V, Chappell LC, Seed PT et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014;59:1382-91
6. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(40):e4949. Review.
7. Ovardia C, Seed PT, Sklavounos A et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019 Mar 2;393(10174):899-909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
8. Green-top Guideline 43, Obsteric Cholestasis, RCOG, April 2011 [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_43.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf)

## Neues aus dem SGGG-Vorstand

### SGGG-Rubrik im FHA wird eingestellt

*Der Vorstand der gynécologie suisse SGGG will für die Mitgliederinformation künftig auf die Onlinekanäle mit Newsletter und Webportal sowie die Mitgliederversammlung setzen. Aus diesem Grund wird die SGGG-Rubrik in der Frauenheilkunde Aktuell (FHA) per sofort eingestellt.*

Die gynécologie suisse SGGG hat die Mitgliederkommunikation bisher auf drei Säulen gestellt: Zum einen wurden Mitteilungen mit der SGGG-Rubrik im Magazin Frauenheilkunde Aktuell (FHA) über eine Printversion kommuniziert. Dazu bestehen seit längerem Onlinekanäle mit einem regelmässigen Newsletter und einer Website respektive einem „Closed User Bereich“. Als dritter Kommunikationsweg besteht eine Mitgliederversammlung. Nun hat der Vorstand an der Sitzung vom 3. Mai 2019 einstimmig beschlossen, die schriftlichen Publikationen aufzugeben. Ausschlaggebend für diesen Entscheid waren die zunehmenden Schwierigkeiten, eine Redaktionskommission zu bilden, der fehlende Feedback der Leser und der finanzielle Aufwand für die Produktion. Künftig sollen sämtliche Mitgliederinformationen über den Online-Newsletter erfolgen, der öfters erscheinen soll und in den zusätzliche Mitteilungen, wie

neue Chefärztinnen und Chefärzte, Preisgewinner am Kongress oder neue Expertenbriefe, ebenfalls aufgenommen werden sollen. Zudem soll künftig der Channel „Patientinnen“ auf der SGGG-Website gestärkt und als Informationsplattform ausgebaut werden. Nach nun mehr viereinhalb Jahren wird diese Ausgabe daher die letzte SGGG-Rubrik im FHA sein. Der SGGG-Vorstand dankt den Herausgebern und dem Redaktionsteam der FHA und der SGGG-Rubrik für das Engagement und die stets gute Zusammenarbeit!



**Thomas Eggimann,**  
Generalsekretär SGGG

## Die SGGG-Arbeitsgruppen stellen sich vor

### SAPGG – die Schweizer Arbeitsgemeinschaft für Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe

*Die SAPGG bearbeitet Themen rund um die psychosomatischen Probleme und Erkrankungen von Patientinnen im Bereich der Frauenheilkunde.*

Die SAPGG vertritt die Anliegen der gynäkologischen und geburtshilflichen Psychosomatik in der Schweiz. Die Arbeitsgemeinschaft bearbeitet Themen rund um die diagnostische, gynäkologische und psychosomatische Abklärung sowie psy-

chologische Beratung und Behandlung von Patientinnen mit körperlichen und psychischen Beschwerden im Bereich der Frauenheilkunde. Die SAPGG ist eine Arbeitsgruppe innerhalb der gynécologie suisse SGGG sowie der Schweizerische Akademie für Psychosomatische und Psychosoziale Medizin (SAPPM). Der Verein gehört der ISPOG (International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology) an.

#### **Zweck der Arbeitsgemeinschaft**

Die Tätigkeit der Arbeitsgemeinschaft zielt auf die Forschung und Lehre im Bereich der psychosomatischen Gynäkologie

und Geburtshilfe. Zudem gestaltet sie die im Katalog zur Erlangung des FMH Gynäkologie und Geburtshilfe erforderlichen psychosomatischen Kompetenzen, erarbeitet Richtlinien im Fachbereich Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe für die Aus-, Weiter- und Fortbildung, setzt Leitplanken zur Qualitätssicherung und organisiert medizinische Tagungen zum Thema. Im Besonderen publiziert die SAPGG auch entsprechende standespolitische Stellungnahmen nach vorheriger Absprache mit den Vorständen der SAPP und SGGG.

#### Vorstand der SAPGG

- Dr. med. Manuella Epiney, Präsidentin
- Dr. med. Caroline D'Andres, Sekretärin
- Dr. med. Simone Göttler, Kassier
- Dr. med. Anja Gairing, Beisitzerin
- Dr. med. Monika Müller Sapin, Beisitzerin
- Dr. med. Dorothea Hefti, Beisitzerin
- Dr. med. Sandra Fornage
- Dr. med. Anna Raggi Nüssli

## Leitlinienprogramm DGGG, SGGG und OeGGG

### Neue Leitlinie: Prävention und Therapie der Frühgeburt

*Die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) arbeitet im Rahmen eines länderübergreifenden Leitlinienprogramms eng mit ihren deutschen und österreichischen Partnerorganisationen zusammen. Im März ist die neueste Leitlinie zum Thema Frühgeburt erschienen.*

Seit dem Jahr 2015 entwickeln SGGG, DGGG und OeGGG gemeinsame Behandlungsempfehlungen für den Fachbereich Gynäkologie und Geburtshilfe. Die fertigen Leitlinien werden mit der SGGG-Website verlinkt ([www.sggg.ch](http://www.sggg.ch)). Die neueste Leitlinie betrifft die Prävention und Therapie der Frühgeburt. Die Frühgeburt ist nicht nur ein Krankheitsbild von hoher klinischer Relevanz, sie ist auch ein wesentlicher Faktor der perinatalen Morbidität und Mortalität. Die psychomotorische Entwicklung frühgeborener Kinder bleibt signifikant hinter derjenigen der Reifgeborenen zurück. Die Frühgeburt ist somit einer der Hauptrisikofaktoren für „disability-adjusted life years“ (verlorene Jahre aufgrund von Krankheit, Behinderung oder frühem Tod). Ziel der Leitlinie ist es, eine optimierte

Betreuung von Patientinnen mit drohender Frühgeburt im ambulanten wie im stationären Versorgungssektor zu erreichen und damit eine Senkung der Frühgeburtenrate. Bei nicht mehr aufzuhaltender Frühgeburt wird eine Reduktion der perinatalen bzw. neonatalen Morbidität und Mortalität angestrebt. Dadurch soll auch die psychomotorische und kognitive Entwicklung frühgeborener Kinder verbessert werden.

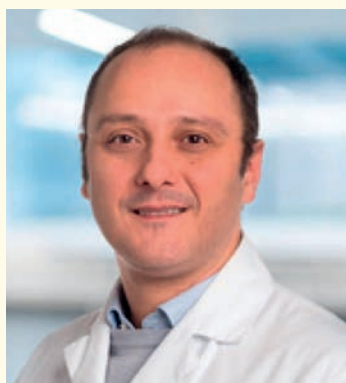


**Prof. Dr. med. Daniel Surbek,**  
Co-Klinikdirektor und Chefarzt  
Universitätsklinik für Frauen-  
heilkunde  
Inselspital Bern und  
Präsident der Kommission  
Qualitätssicherung SGGG



## Neue Chefärztinnen und Chefarzte

---



**Prof. Dr. Andrea Papadia**

**Neuer Chefarzt Frauenklinik am Ospedale Regionale di Lugano**  
Prof. Dr. Andrea Papadia wurde per 1. April 2019 zum Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Ospedale Regionale in Lugano ernannt. Nach dem Abschluss des Medizinstudiums 1999 in Genua, erwarb Professor Papadia 2004 seinen Facharzttitel in Gynäkologie und Geburtshilfe. Nach mehreren Jahren der Tätigkeit in den Vereinigten Staaten kehrte er 2012 nach Italien zurück und arbeitete als Assistenzprofessor in Genua und als Leitender Arzt am Istituto Nazionale Tumori in Mailand. Im Jahr 2015 übersiedelte Andrea Papadia in die Schweiz, wo er zuerst am Inselspital Bern tätig war und nun ans Ospedale Regionale in Lugano berufen wurde.



**Dr. Katharina Goppel**

**Neue Frauenärztin im Spital Thuis**

Die Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe im Spital Thuis bekommt Verstärkung. Seit dem 1. Juni 2019 unterstützt Frau Dr. Katharina Goppel den Chefarzt Kurt Weber und das Hebammenteam in der konservativen und operativen Gynäkologie und in der Geburtshilfe als Leitende Ärztin. Sie hat ihre Ausbildung an der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München erhalten, war dort anschließend als Fachärztin tätig und arbeitete zuletzt in gynäkologischen Sprechstunden in München und im Allgäu.

**Expertenbrief No 60 (ersetzt No 20)**

**Kommission Qualitätssicherung**  
Präsident: Prof. Dr. Daniel Surbek

**Schwangerschaft und HIV: Prävention der vertikalen HIV-Transmission**

**Autoren:** B. Martinez de Tejada, M. Baumann, J. Hösl, C. Grave, C. Rudin, N. Wagner, A. Calmy, C. Kahlert

Evidenzlevel	Text
III, B	<p><b>1. Einführung</b> Dank antiretroviraler Therapie hat sich die Lebenserwartung HIV-infizierter Personen, jener der Gesamtbevölkerung angeglichen und das Risiko einer materno-fetalen Transmission (MFT) auf unter 1 % gesenkt. Ohne spezifische Therapie während der Schwangerschaft erhöht sich dieses Risiko jedoch auf 20-30%.</p> <p>Die folgenden Empfehlungen basieren auf dem Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) von 2018 sowie der Publikation bezüglich des Stillens bei HIV-positiven Frauen im Swiss Medical Weekly von 2018. Diese Empfehlungen können als Diskussionsgrundlage und Entscheidungshilfe dienen, aber ersetzen nicht eine individuelle interdisziplinäre Entscheidungsfindung von Infektiologen, Geburtshelfern, Pädiatern und allenfalls weiteren involvierten Spezialisten. Diese Empfehlungen basieren auf Resultaten wissenschaftlicher Arbeiten oder auf Expertenmeinungen im Falle fehlender entsprechender Studien.</p>
IIa, B	<p><b>2. Screening auf HIV</b> Ein serologisches Screening auf eine HIV-Infektion soll systematisch jeder schwangeren Frau im Rahmen der ersten Schwangerschaftskontrolle angeboten werden. Es handelt sich dabei um eine Routineuntersuchung, welche gleichzeitig mit den üblichen Laboruntersuchungen durchgeführt wird, ausser die Untersuchung wird von der Patientin explizit verweigert (Opt-Out). Es ist wichtig, dass die Frau über die Durchführung einer HIV-Screeninguntersuchung vorgängig informiert wird (pre-test counseling). Falls während des 1. Trimenons der Schwangerschaft kein HIV-Test durchgeführt worden ist, soll eine Testung so rasch wie möglich erfolgen. Bei Risikosituationen (Drogenabusus, Partner mit HIV-Infektion oder hohem Infektions-Risiko, sexuell übertragene Krankheiten mit Diagnosestellung während der Schwangerschaft etc.) muss das HIV-Screening im 3. Trimenon der Schwangerschaft wiederholt werden, und es sollte angestrebt werden, dass sich der Partner ebenfalls einer Testung unterzieht.</p>
III, B	<p><b>3. Betreuung während der Schwangerschaft</b></p> <p><b>3.1 Betreuung schwangerer Frauen mit HIV-Infektion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Betreuung soll individualisiert und durch ein interdisziplinäres Team von HIV-Spezialisten, bestehend aus Infektiologen, Geburtshelfern und Pädiatern, erfolgen.</li> <li>Die Anzahl der Kontrollen ist abhängig von der klinischen Situation, der Komplexität der antiretroviralen Therapie (ART), sowie der Notwendigkeit zusätzlicher Kontrollen bedingt durch eine Risikoschwangerschaft.</li> <li>Besonders zu empfehlen sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>Screening bezüglich einer zervikalen Dysplasie mittels eines PAP-Tests oder primären HPV-Tests (siehe Expertenbrief No. 50) im Rahmen der ersten Schwangerschaftskontrolle (sofern nicht kürzlich erfolgt).</li> <li>Entnahme eines mikrobiologischen Abstriches im 1. Trimenon zwecks Ausschlusses einer Chlamydien-Infektion, Gonorrhoe oder einer bakteriellen Vaginose. Ist eine Spontangeburt geplant, sollen diese Test inklusiv Suche nach Streptokokken der</li> </ul> </li> </ul>

Gruppe B mittels rektovaginalen Abstrich mit 35-36 Schwangerschaftswochen wiederholt werden.	IIa, A
Durchführen einer Hepatitis B- (HBsAg und HBeAg) und C-Serologie sowie einer Lues-Serologie.	III
Systematische perikonzeptionelle Folsäure-Prophylaxe mit 0.4-0.8 mg täglich. Diese Empfehlung ist besonders wichtig für Frauen unter Therapie mit Efavirenz.	IIa, A
Bei Dolutegravir-Exposition perikonzeptionell oder im 1. Trimenon sollten engmaschige sonographische Kontrollen während der ersten Hälfte der Schwangerschaft durchgeführt werden, weil möglicherweise ein erhöhtes Risiko bezüglich Neuralrohrdefekte besteht.	
Empfehlung eines Aneuploidie-Screenings im 1. Trimenon. Bei fehlender Virämie kann eine invasive Diagnostik aufgrund eines erhöhten Aneuploidierisikos durchgeführt werden, ohne dass sich das MFT-Risiko erhöht. Aufgrund der Datenlage soll einer Amniozentese gegenüber einer Chorionzottenbiopsie den Vorzug gegeben werden.	
Eine transplazentare Punktion soll vermieden werden. Bei nachweisbarer Virämie müsste mit den betreuenden Infektiologen gegebenenfalls eine antiretrovirale oder eine intensivierte antiretrovirale Therapie (z.B. eine Dosis à 200mg Nevirapin) vor dem Eingriff diskutiert werden.	C
Zusätzlich zu den üblichen sonographischen Verlaufskontrollen soll eine sonographische Wachstumskontrolle inklusive Doppler-Untersuchung im 3. Trimester durchgeführt werden. Diese Kontrolle ist bei maternalen Risikofaktoren wie z.B. Mangelernährung, Drogen- und Nikotinabusus zu wiederholen.	III, C
Durchführen einer HIV-Resistenzprüfung vor Beginn einer retroviralen Therapie.	
Regelmässige Bestimmung der Viruslast während der Schwangerschaft, wobei die Kontrollfrequenz abhängig von der Virämie zu Beginn der Schwangerschaft und vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ist, und auf jeden Fall zu Beginn der 36. Schwangerschaftswoche. Anpassung der Therapie in Abhängigkeit der Viruslast, um möglichst rasch eine nicht-nachweisbare Virämie zu erzielen.	IIa, B
Evaluation der Therapieadhärenz und der Notwendigkeit der Bestimmung der Serumkonzentrationen der antiretroviralen Medikamente im Falle einer Persistenz der Viruslast (durch den Infektiologen oder Geburtshelfer).	
Regelmässige Kontrollen von Hämoglobin, Thrombozytenzahl und Glukose-Serumspiegel (nüchtern und nach 75g-Glukose-Belastung) sowie der Leberenzyme (vor allem im 3. Trimester). Präeklampsie, Cholestase und andere hepatische Störungen sind assoziiert mit einer antiretroviralen Therapie (z.B. Nevirapin).	IIa, B
Bei Frühgeburtsbestrebungen oder vorzeitigem spontanem Blasensprung vor 34 Schwangerschaftswochen sollen über eine Tokolyse, eine fetale Lungenreifung und einer möglichen Antibiotikatherapie auf individueller Basis von einem interdisziplinären Team unter Berücksichtigung des Gestationsalters sowie der Viruslast diskutiert werden, um den optimalen Zeitpunkt der Entbindung sowie den Geburtsmodus zu bestimmen.	IIa, B
Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei Schwangeren unter kombinierter antiretroviraler Therapie (cART), welche Proteaseinhibitoren enthalten, das Frühgeburtsrisiko erhöht ist. Unter einer solchen Therapie sollen Zeichen und Symptome einer drohenden Frühgeburt besonders aufmerksam kontrolliert werden.	IIa, B
<b>3.2 Antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft</b> Eine antiretrovirale Therapie muss systematisch mit dem Ziel begonnen werden, eine nicht-nachweisbare Viruslast (< 50 Kopien/ml) so rasch wie möglich, spätestens aber in der 36. Schwangerschaftswoche, zu erreichen. Zidovudine (Retrovir®/AZT®) hat in der antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft keinen Platz mehr. Nach Diagnosestellung muss eine antiretrovirale Therapie rasch eingeleitet werden, und eine Therapie mit optimaler Wirksamkeit muss während der gesamten Schwangerschaft beibehalten werden. Das Fehlbildungsrisiko bei Feten, welche im 1. Trimester antiretroviralen Medikamenten ausgesetzt sind, ist nicht höher als jenes in der normalen Population. Auf die Einnahme von	IIa, A

<p>Dolutegravir perikonzeptionell oder im 1. Trimenon ist zu verzichten, weil dies mit einer erhöhten Rate an Neuralrohrdefekte assoziiert sein könnte.</p>	IIa, B
<p><b>4. Geburtsmodus</b> Der protektive Effekt einer elektiven Sectio caesarea wurde vor der Ära der cART nachgewiesen. Das Risiko einer Transmission bei Schwangeren mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml (trifft für die meisten betroffenen Frauen in der Schweiz zu) ist unabhängig vom Geburtsmodus. Das Sectio-assoziierte maternale Komplikationsrisiko ist bei seropositiven Frauen höher. Bei wirksamer Therapie und nicht-nachweisbarer Viruslast sind keine speziellen Vorkehrungen während der Geburt notwendig.</p>	IIa, B
<p><b>4.1 Vaginalgeburt</b> <b>Eine Vaginalgeburt ist indiziert:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sofern die Viruslast in der 36. Schwangerschaftswoche nicht nachweisbar ist.</li> <li>• sofern keine geburtschirurgische Kontraindikation besteht.</li> </ul> <p>*Die Indikationen vaginal-operativer Entbindungen mittels Vakuum oder Forzepps sind dieselben wie bei seronegativen Frauen. Die späte Abnabelung ist ebenfalls indiziert.</p>	IIa, B
<p><b>4.2 Sectio caesarea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Sectio caesarea wird empfohlen bei unbekannter Viruslast oder bei einer Viruslast höher als 50 Kopien/ml.</li> <li>• Falls eine elektive Sectio indiziert ist, soll diese nach Möglichkeit zwischen 38 und 39 Schwangerschaftswochen geplant werden, um neonatale Komplikationen sowie Geburtswehen zu vermeiden.</li> </ul>	C
<p><b>4.3 Antiretrovirale Therapie unter der Geburt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Frauen unter retroviraler Therapie ist bei einer Viruslast &lt; 1000 Kopien/ml keine zusätzliche antiretrovirale Therapie während der Spontangeburt/Sectio notwendig. Es muss jedoch darauf geachtet werden, dass die antiretroviralen Medikamente auch am Entbindungstag eingenommen werden.</li> <li>• Falls am Entbindungstag die Viruslast höher als 1000 Kopien/ml beträgt, soll während der Sectio caesarea Zidovudine (oder Nevirapin) intravenös verabreicht werden. (N.B.: Einen Benefit der perinatalen Zidovudine-Verabreichung konnte <u>nur</u> gezeigt werden, wenn beim Neugeborenen nicht unmittelbar nach der Geburt mit einer kombinierten antiretroviralen Behandlung begonnen werden konnte.)</li> <li>• Bei unbehandelter HIV-Infektion oder bei Erstdiagnose am Tage der Geburt ist eine intensivierte antiretrovirale Therapie notwendig (siehe Punkt 5.2).</li> </ul>	IIa, B
<p><b>5. HIV-Schnelltest</b></p>	IIa, B
<p><b>5.1 Indikationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Geburtsbeginn (einschliesslich Latenzphase und Blasensprung) ohne Vorliegen eines HIV-Tests während der Schwangerschaft.</li> <li>• Bei Geburtsbeginn (einschliesslich Latenzphase und Blasensprung) in Risikosituationen und einem HIV-Test, welcher älter als zwei Monate ist.</li> </ul> <p>N.B. Die Bestätigungstests müssen <i>notfallmässig durchgeführt werden</i>.</p>	C
<p><b>5.2 Vorgehen bei erstmalig positivem Schnelltest</b> Eine antiretrovirale Therapie mit Nevirapin (aufgrund des schnellen Wirkungseintrittes und der hohen fetalen Serumkonzentration), Raltegravir und 2 Nukleosid Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI), z.B. 3TC/AZT, müssen so schnell wie möglich begonnen werden, und eine Sectio caesarea ist grundsätzlich indiziert (ausser bei unmittelbar bevorstehender Geburt oder vorzeitigem Blasensprung vor längerer Zeit). Eine Therapie mit Zidovudine i.v. muss vor und während der Entbindung durchgeführt werden.</p>	C

<p>Bei vorzeitigem spontanem Blasensprung ohne Geburtswehen am Termin muss die Geburt so rasch wie möglich erfolgen und vorzugsweise per Sectio caesarea (ausser bei unmittelbar bevorstehender Spontangeburt). Bei vorzeitigem spontanem Blasensprung vor dem Termin (&lt; 37 07 SSW) muss das Vorgehen interdisziplinär besprochen werden. Stillen ist kontraindiziert; zumindest bis ein negativer Bestätigungstest vorliegt. Eine gute Kommunikation zwischen Geburtshelfern, Infektiologen und Pädiatern ist notwendig.</p>	III, B
<p><b>6. Betreuung im Wochenbett</b></p>	C
<p><b>6.1 Mutter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die postpartale Morbidität bei Wöchnerinnen mit HIV-Infektion ist höher als in der nicht-infizierten Population (Anämie, Harnwegsinfekte, Endometritis, Wundheilungsstörung).</li> <li>• Bei künstlicher neonataler Ernährung ist ein primäres medikamentöses Abstillen zu empfehlen.</li> </ul>	III, B
<p><b>6.2 Neugeborenes</b> Bei stabiler suppressiver antiretroviraler Therapie der Schwangeren (<b>Viruslast &lt; 50 Kopien/ml</b>) zweimal nachgewiesen in einem Intervall von 4 Wochen und letztmalig in der 36. SSW) ist eine neonatale Postexpositionsprophylaxe (PEP) <b>nicht</b> notwendig und wird nicht mehr empfohlen. Eine neonatale PEP mit einer kombinierten antiretroviralen Therapie für mindestens 4 Wochen wird für <b>Neugeborene von Müttern mit nachgewiesener Viruslast (&gt; 50 Kopien/ml)</b> nach 36 SSW und/oder unter der Geburt <b>grundsätzlich empfohlen</b>. Eine kombinierte antiretrovirale Therapie, welche mindestens 2 verschiedene Klassen antiretroviraler Medikamente enthält, soll <b>so rasch wie möglich</b> innert den ersten 24 Stunden begonnen werden. In diesen Fällen muss die Wahl der Propylaxe auch zusammen mit dem pädiatrischen Infektiologen diskutiert werden. Der Entscheid soll vor der Geburt gefällt werden, so dass die notwendigen Medikamente bereitgestellt werden und postnatal unverzüglich verabreicht werden können.</p>	IIa, B
<p><b>7. Stillen</b> Das Stillen ist grundsätzlich kontraindiziert bei HIV-positiven Frauen mit einer nachgewiesenen Viruslast aber auch bei fehlendem Virusnachweis, wenn die Aufrechterhaltung der Virussuppression oder eine gute Medikamentenadhärenz nicht zu erwarten ist. Neueste Studien konnten zeigen, dass das Transmissionsrisiko via Muttermilch bei Frauen unter kombinierter antiretroviraler Therapie sehr tief ist. Kein einziger Fall einer Transmission wurde bei behandelten Frauen mit nicht-nachgewiesener Virämie (&lt; 50 Kopien/ml) beschrieben. Derzeit wird das Risiko in diesen Umständen als sehr klein bis inexistant beurteilt. Deshalb gilt es, die bekanntlich positiven Effekte des Stillens gegenüber potentiellen schädlichen Einflüssen für den Säugling abzuwägen. Auch wenn die Muttermilch-Spiegel der antiretroviralen Medikamente sehr tief sind, kann ein toxisches Risiko nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei Fällen mit langzeitlich nicht-nachgewiesener Viruslast und guter Therapieadhärenz empfehlen wir, über die Risiken und Vorteile des Stillens aufzuklären, damit die Patientin mit der Unterstützung der Spezialisten eine informierte Entscheidung fällen kann. Diese Diskussion soll vor der Geburt stattfinden; wenn möglich mit interdisziplinärem Ansatz (HIV-Spezialisten, pädiatrische Infektiologen, Geburtshelfer).</p>	III, B
<p>Voraussetzung für das Stillen ist, neben der persistierend supprimierten Viruslast, dass die Mutter regelmässigen virologischen Verlaufskontrollen (alle 2-3 Monate) während der gesamten Stillzeit nachkommt und eine sehr gute Therapieadhärenz zeigt. Das Neugeborene muss postnatal ebenfalls regelmässig untersucht werden, um eine intrapartale Infektion auszuschliessen.</p>	
<p>Falls Stillen gewünscht wird, muss die Viruslast im Nabelschnurblut (EDTA-Röhrchen) bestimmt werden, damit die rare Situation einer intrauterinen Infektion ausgeschlossen werden kann.</p>	

IV	<p>Bei Frauen mit Mastitis und nachweisbarer Viraämie wurde eine erhöhte Viruslast in der Muttermilch gefunden, und das Transmissionsrisiko bei Frauen mit starker Viraämie ist erhöht. Das Transmissionsrisiko bei Mastitiden bei Frauen mit komplett supprimierter Viraämie ist wahrscheinlich sehr klein bis inexistent; bislang wurde dies jedoch noch nicht untersucht. Falls eine Mastitis auftreten sollte, muss die Wöchnerin ihre Gynäkologin informieren. Das Fortführen des Stillens muss individuell in Abhängigkeit des Schweregrades, der antibiotischen Therapie und des Wunsches der Mutter diskutiert werden.</p> <p><b>8. Systematisches Erfassen klinischer Erfahrung</b> Der Einschluss der Mütter mit HIV-Infektion sowie ihren Kindern in die Schweizerische HIV-Kohortenstudie (SHCS), und in die Studie der Mutter-Kind-Kohorte (MoCHIV) wird dringend empfohlen. Kontaktadressen finden sich auf der Webseite unter <a href="http://www.shcs.ch/180-health-care-providers">http://www.shcs.ch/180-health-care-providers</a>.</p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein serologisches Screening auf eine HIV-Infektion soll bei jeder schwangeren Frau im Rahmen der ersten Schwangerschaftskontrolle durchgeführt werden.</li> <li>• Bei Risikosituation ist das HIV-Screening im 3. Trimester zu wiederholen.</li> <li>• Die Betreuung soll individualisiert sein und von einem multidisziplinären Team von HIV-Spezialisten geleitet werden.</li> <li>• Eine antiretrovirale Therapie ist grundsätzlich immer indiziert.</li> <li>• Gewisse antiretrovirale Medikamente sind mit Schwangerschaftskomplikationen vergesellschaftet.</li> <li>• Bei wirksamer Therapie und nicht-nachweisbarer Viruslast sind keine speziellen Vorkehrungen während der Geburt oder postpartal notwendig. Stillen kann unter gewissen Umständen von Fall zu Fall diskutiert werden.</li> <li>• Bei nachweisbarer Viraämie im 3. Trimester ist eine Sectio caesarea als Geburtsmodus und eine Therapie intrapartal (falls Viraämie &gt;1000 Kopien/ml oder Erstdiagnose unter Geburt) sowie beim Neugeborenen angezeigt.</li> <li>• Mütter mit HIV-Infektion sowie ihre Kinder sollen in die Schweizerische HIV-Kohortenstudie (SHCS), und in die Studie der Mutter-Kind-Kohorte (MoCHIV) eingeschlossen werden.</li> </ul>
----	--

Datum: 22. Dezember 2018

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
<b>Ia</b> Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	<b>A</b> Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
<b>Ib</b> Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	<b>B</b> Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel Iia, Iib, Iii)
<b>Ila</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	<b>C</b> Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
<b>Ilb</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	<b>Good Practice Punkt</b> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgab.
<b>III</b> Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	
<b>IV</b> Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

**Referenzen bei den Autoren**

**Deklaration von Interessenkonflikten:**  
A. Calmy: - Unrestricted education grants MSD, AbbVie, BMS, Viiv  
- Sponsorship Gilead  
The grants are for the HIV Unit (HUG)

Dieser Expertenbrief wurde validiert durch folgende Mitglieder der MoCHIV (Mother to Child transmission HIV)-Studiengruppe:  
B. Martinez de Tejada, M. Baumann, I. Hosi, C. Grawe, C. Rudin, N. Wagner, C. Kahlert, P.A. Chânel, M. Lecompte, K. Aebi-Popp, J. Böni, T. Fisher, C. Poli, J. Furrer, L. Kottanatu, E. Bernasconi, J. McDougall, P. Paloni

Für die deutsche Übersetzung: PD Dr. med. Marc Baumann

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SCGG empfiehlt Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt, dennoch kann die Kommission nicht für die Qualität der Inhalte, des Schreibstils, der Rechtschreibung und Vollständigkeit der Informationen, die in den Expertenbriefen übernommen werden, verantwortlich sein. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben. Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.

Prof. Annette Kuhn  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
 Inselspital Bern

## Es ist wieder soweit: Unten ohne!!!

**Die Sandale hat in den letzten Jahren eine grandiose Karriere gemacht. Als Schuhfetischistin habe ich diesen Wandel akribisch verfolgt, wurde ich doch in jungen Jahren während meines zweijährigen Aufenthaltes im Sudan schuhtechnisch nachhaltig traumatisiert.**

Angesichts total fehlender Schuhläden musste ich auf lokale „Schuhmacher“ zurückgreifen, die an klein geschnittene Autoreifen (!) Schnüre bastelten und – voilà – die lokale Sandale war fertig. Preisgünstig, unbequem, Einheitslook. Haltbar. Seitdem nie mehr erreicht (auch nicht wirklich erstrebenswert).

Vor einigen Jahren galt besonders die Herrensandale irgendwie als Problemfall, auch wenn sie nicht im Sudan hergestellt wurde, stellte sie doch auf fast vulgäre Weise den männlichen Fuss zur Schau – dieser ist meistens ja nicht wirklich pedikuriert, poliert oder gar enthornt. Schlimmer kann Mann es nur machen – sorry, Jungs! –, indem man darin Socken trägt, die Farbe ist dabei irgendwie egal, finde ich.

Als Folgemodell entwickelte sich die Trekkingsandale als Prototyp der Bequemlichkeit; die Luftzirkulation funktioniert, dies aber deutlich zum Preise der Ästhetik.

Jenseits der Antike hatte die Sandale bei Frauen im 18. Jahrhundert einen Revival, die Attraktivität des weiblichen Fusses sollte durch möglichst auffällige Schnürtechniken gesteigert werden.

Preislich gilt bei den Sandalen ähnlich dem Bikini: Je weniger, desto teurer. Mein absolut einschneidendstes Erlebnis ereignete sich letztes Jahr in Monaco, wo ein Kongress stattfand, zu dem mich mein Chef genötigt hatte. Das Programm hatte Lücken, in denen ich in ein nah gelegenes Einkaufszentrum entschwand. Die Läden sahen nett aus, es gab allerdings nichts, was ich

unbedingt erhaschen wollte, BIS auf ein nettes Paar Sandalen, eigentlich einem Nobelmodell von Flip-Flops, gleicher Schnitt, aber die beiden knappen Strippen, die das hoffentlich gebräunte Füsschen zieren sollten, waren mit Glitzer besetzt. Sonst nix Besonderes. Kein Fussbett. Kein Absatz. Kein Nerzfell. Keine Diamanten. Einfach Flip-Flops.

Irgendwie hatte ich bei der Inspektion des Preises nicht die richtige Brille dabei, wobei ich hätte schon wachsam werden müssen, als mir – morgens um 10! – beim Besuch eines SCHUHLADENS ein Glas Champagner angeboten wurde, was ich selbstverständlich dankend ablehnte.

Mein Französisch ist nicht glänzend, aber passabel, wobei mein Mann aber sagt, dass ich in jeder Sprache generell und immer ein Problem mit den Zahlen habe.

Als an der Kasse die LED-Anzeige dann aber 989 stattliche Euro anzeigte, dachte ich, ich könne meinen Augen und Ohren nicht wirklich trauen, egal ob mit oder ohne Brille. Ich fand, dass ich bereits genügend Schuhe benutze, keine Flip-Flops für mich diesmal.

Unten ohne hat offenbar seinen Preis, nicht nur in Monaco. Der zumindest gepflegte Fuss gehört dazu, dies bei Jungs und bei den Mädels. Ein bisschen Farbe dazu ist doch auch nett.

Und seien wir doch mal ehrlich: Wer möchte auf der Rolltreppe vor sich ungepflegte Primatenstampfer in dreckverkrusteten tarnfarbenen Trekkingmodellen sehen?

Das geht nicht im Stadtdschungel.

Dann doch lieber unten mit!



Prof. Martin Heubner  
Frauenklinik  
Kantonsspital Baden

## Nachsorge bei gynäkologischen Tumorerkrankungen – Fluch oder Segen?

**Was ist der Sinn der Nachsorge? Empfohlen wird sie in jedem Tumorboard. Die Tumornachsorge, so betonen wir gegenüber unseren Patientinnen, ist ein wichtiger Baustein in der Betreuung, die sich an die abgeschlossene Erstlinientherapie nahtlos anschliessen sollte. Der Nutzen der Nachsorge wird selten hinterfragt, obwohl es durchaus Gründe gibt, dies zu tun.**

Als Ärzte wissen wir, dass wir auch mit noch so regelmässiger Nachsorge ein Rezidiv nicht verhindern können. Früher erkennen kann man es allenfalls. Aber ist es überhaupt von Vorteil für die Patientin, wenn ein Rezidiv durch die Nachsorge früher, da präsymptomatisch, entdeckt wurde? Belasten wir unsere Patientinnen sogar mit unnötig vielen Terminen? Von Patientinnen können die regelmässigen Termine als einschränkend empfunden werden, mitunter auch als belastend, da jeder Termin mit einer erneuten Konfrontation mit der Krebsdiagnose assoziiert ist. Nicht selten berichten die Patientinnen davon, dass allein der Gang in die Klinik, in der die Therapie erfolgte, als äusserst schwer empfunden wird. Nervosität und Verunsicherung vor der Untersuchung können einige Patientinnen über Tage begleiten und die Lebensqualität einschränken. Ein hoher Preis für eine Massnahme von fraglichem Nutzen. Weder bei Genitalmalignomen noch beim Mammakarzinom liegen valide Daten vor, dass die Inanspruchnahme einer regelmässigen Nachsorge zu einer Prognoseverbesserung der Patientinnen führt. Sicher ist: die Nachsorge mit Arztkonsultationen und apparativer Diagnostik ist mit erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Auch die meist knapp bemessene Zeit der Ärzte ist ein zu berücksichtigender Faktor. Nachsorgetermine sind häufig zeitaufwendig. Wollen wir wirklich einen erheblichen Teil unserer Arbeitszeit mit einer Tätigkeit verbringen, deren Nutzen zweifelhaft ist? Aktuelle Leitlinien sehen die Nachsorge weiterhin vor. Für alle Tumorerkrankungen unseres Fachgebietes gilt, dass Anamnese und klinische Untersuchung,

allenfalls noch die Sonographie und beim Mammakarzinom die Mammographie, zum Einsatz kommen sollten, weitere Diagnostik jedoch nur bei speziellen Indikationen. Die regelmässige apparative Diagnostik wird heute erheblich zurückhaltender eingesetzt als noch vor Jahrzehnten. Auch die reguläre Bestimmung von Tumormarkern, die sich vor allem in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms nach wie vor grosser Beliebtheit erfreut, ist nachweislich eher schädlich als vorteilhaft für die Patientinnen: sie führt zu mehr Diagnostik, mehr Therapie (inklusive Nebenwirkungen und negativer Auswirkung auf die Lebensqualität) und kürzeren therapiefreien Intervallen, ohne die Überlebenszeit der Patientinnen zu verändern. Weniger ist in der Tumornachsorge in der Tat oft mehr.

Doch es gibt auch Argumente für die Nachsorge. Rezidivkrankungen können wir durch diese zwar in der Tat nicht verhindern, die Detektion eines Rezidivs ist jedoch nicht der einzige Grund für die Durchführung von Nachsorgeuntersuchungen. Es geht bei der Betreuung von Tumorpatientinnen nicht zuletzt auch um das allgemeine Befinden der Patientin und die Betrachtung aus einem möglichst ganzheitlichen Blickwinkel. Sowohl somatische als auch die psychische Gesundheit sollten eine Rolle spielen. Die Erfassung und das Management von langfristigen Nebenwirkungen/Spätfolgen der Therapie sind zum einen wichtige Leistungen für das Wohl unserer Patientinnen, darüber hinaus können wir aus ärztlicher Sicht hierüber eine unmittelbare Qualitätskontrolle unseres Handelns erfahren. Adjuvante Therapien wie Chemotherapie, endokrine Therapie, Strahlentherapie und natürlich operative Eingriffe gehen mit teils langfristigen Nebenwirkungen einher. Lymphödeme, vaginale Atrophie, Polyneuropathien, Arthralgien – das Spektrum der möglichen Beschwerden ist gross. Ein gutes Nebenwirkungsmanagement ist in zweierlei Hinsicht ein guter Dienst an der Patientin: zum einen verbessert es unmittelbar die Lebensqualität, zum anderen kann es

die Compliance verbessern und hierüber sehr wohl einen prognostischen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Die generelle Gesundheitserhaltung mit Schulung und Beratung hinsichtlich Lebensführung (Risikofaktoren, Bewegung, Ernährung etc.) spielt eine immer grössere Rolle. Als Ärzte haben wir nicht zuletzt die wichtige Aufgabe, unsere Patientinnen zu beraten, wenn diese durch die Fülle an pseudomedizinischen Informationen von oft fraglicher Qualität (wie die sogenannten „Krebsdiäten“), die insbesondere über das Internet verbreitet werden, überfordert sind. Eine umfassendere Betreuung, die sich nicht allein auf die Erkrankung bezieht, ist hier gefragt.

Gerade beim Thema Mammakarzinom hat die Nachsorge in dieser Hinsicht eine überragende Relevanz. Die adjuvante endokrine Therapie hat Nebenwirkungen, die erkannt und gemanagt werden wollen. Arthralgien, Wallungen, vaginale Atrophie und weitere Probleme sollten erfasst, ernstgenommen und behandelt werden. Erfolgt dies nicht, droht die Incompliance mit ggf. schwerwiegenden Folgen. Die Knochengesundheit ist gerade bei der endokrinen Therapie ebenfalls ein Aspekt, der unbedingt berücksichtigt werden sollte, mit Bisphosphonaten und RANK-Ligand-Inhibitoren haben wir die Möglichkeit zu intervenieren und Schlimmeres zu verhindern. Einige der oft jungen Patientinnen sind durch die Diagnose selbst, die endokrine Therapie und stattgehabte operative Eingriffe in ihrer Selbstwahrnehmung als Frau verunsichert. Beruf, Familie, Partnerschaft, Sexualität, es gibt ein breites Spektrum von möglichen Problemen und Spannungsfeldern. Hier ist Fingerspitzengefühl gefragt, diese Probleme zu erkennen, anzusprechen und Interventionsmassnahmen einzuleiten. Das Angebot psychoonkologischer Betreuung sollte nicht nur bei der Primärdiagnose, sondern auch im weiteren Verlauf in der Nachsorge für unsere Patientinnen zur Verfügung stehen. Die allgemeine gesundheitliche Beratung spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Für Mam-

makarzinom-Patientinnen ist belegt, dass Adipositas und Gewichtszunahme mit einer Verschlechterung der tumorassoziierten Mortalität einhergehen. Gewichtsabnahme bei vorbestehender Adipositas und regelmäßige körperliche Aktivität wirken sich dagegen positiv auf krebsassoziierte Mortalität und die Lebensqualität aus. Sekundäre Prävention kann sich in diesem Kontext sehr lohnen. Fatigue ist ein häufig nicht erkanntes Problem, welches oft lange nach Therapieende persistiert. Auch Fatigue kann durch körperliche Aktivität reduziert werden.

Auch wenn es praktisch keine Daten dafür gibt, dass die frühe Erkennung eines Rezidivs zu einer Prognoseverbesserung führt: in Einzelfällen kann das frühe Erkennen für die Patientin durchaus relevant sein. Als Beispiele seien angeführt:

- 1) Das Endometriumkarzinomrezidiv am Scheidenabschluss, welches lokoregionär begrenzt ist und weder Blase noch Rektum infiltriert – die frühe Erkennung kann dazu beitragen, dass mittels Exzision und allfälliger nachfolgender Radiotherapie eine Behandlung mit niedriger Morbidität durchgeführt werden kann, während bei weiterem Wachstum des Tumors ggf. eine Exenteration notwendig werden würde.
- 2) Das Zervixkarzinomrezidiv im kleinen Becken nach primärer operativer Behandlung, welches bei lokaler Begrenzung einer potenziell kurativen Radiochemotherapie zugänglich ist.
- 3) Das Ovarialkarzinomrezidiv, dass vor Ausbildung grosser Mengen Ascites erkannt wird und bei dem in der Zweitlinie eine erneute makroskopische Komplettresektion erreicht werden kann.
- 4) Das In-Brust Rezidiv nach Mammakarzinom, welches dank früher Erkennung noch nicht die Brustwand infiltriert.

Jeder länger in diesem Bereich tätige Arzt wird solche oder ähnliche Beispiele aus eigener Erfahrung kennen.

Der individuelle Nutzen kann für die einzelne Patientin gewaltig sein.

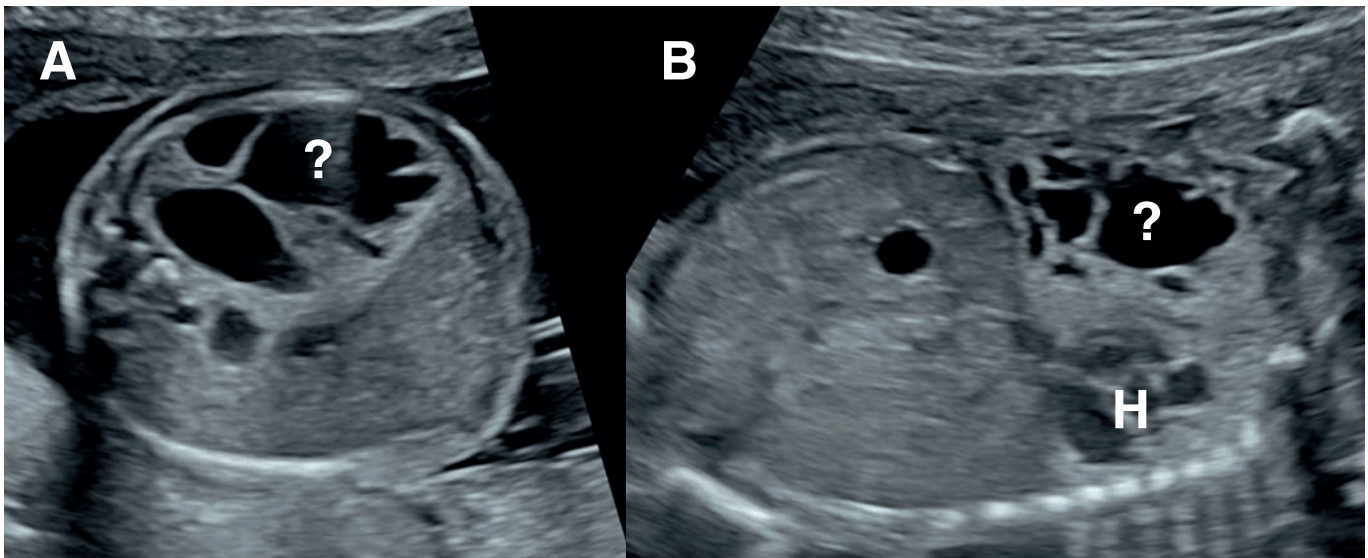
Zusammenfassend ist es wichtig, sich zwar der Grenzen der Tumornachsorge bewusst zu sein, jedoch gleichzeitig auch die Chancen dieser zu sehen. Diese liegen neben der frühen Erkennung eines Tumorrezidivs in einer umfassenden Betreuung unserer Patientinnen. Das Management von Nebenwirkungen und Spätfolgen der Therapie, die Beratung hinsichtlich der Lebensführung (Risikofaktoren, Bewegung, Ernährung), die Erfassung somatischer, psychischer und sozialer Probleme und Bedürfnisse im Rahmen der Nachsorge sind Kernpunkte, die berücksichtigt werden sollten.

#### Literatur

- Calle EE et al., Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 2003. 348(17): 1625–38.
- Carrara L et al., Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses?: an Italian multicentric retrospective analysis. *Int J Gynecol Cancer*, 2012. 22(6): 1013–9.
- Cramp F and Byron-Daniel J, Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11
- Edmonds M et al., Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(3)
- Ewertz M et al., Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29(1): 25–31.
- Fung-Kee-Fung M et al., Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2006. 101(3): 520–9.
- Gadducci A et al., An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res*, 2000. 20(3B): 1977–84
- Hayes DF et al., Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med*, 2007. 356(24): 2505–13.
- Hillner BE et al., American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21(21): 4042–57.
- I.K.N. Endometriumcarcinoom. Versie: 3.0, 24.10.2011. Landelijke richtlijn. 2011
- Kew F et al., Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6).
- Lanceley A et al., Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 11.
- Oskay-Ozcelik G et al., Expression III: patients' expectations and preferences regarding physician-patient relationship and clinical management-results of the international NOGGO/EN-GOT-ov4-GCIG study in 1830 ovarian cancer patients from European countries. *Ann Oncol*, 2018. 29(4): p. 910–916.
- Palli D et al., Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *Jama*, 1999. 281(17): 1586.
- Rosselli Del Turco M et al., Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *Jama*, 1994. 271(20): 1593–7.
- Rustin GJ et al, Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1155–63.
- Servaes P, et al., Fatigue after breast cancer and in chronic fatigue syndrome: similarities and differences. *J Psychosom Res*, 2002. 52(6): 453–9.
- Smith CJ et al., Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(1): 124–9.
- Winer EP et al., American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol*, 2005. 23(3): 619–29.
- Yates P et al., Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(25): 6027–36.
- Leitlinien für einzelne Tumorentitäten: <http://www.awmf.org/leitlinien>

## Was ist das?

---

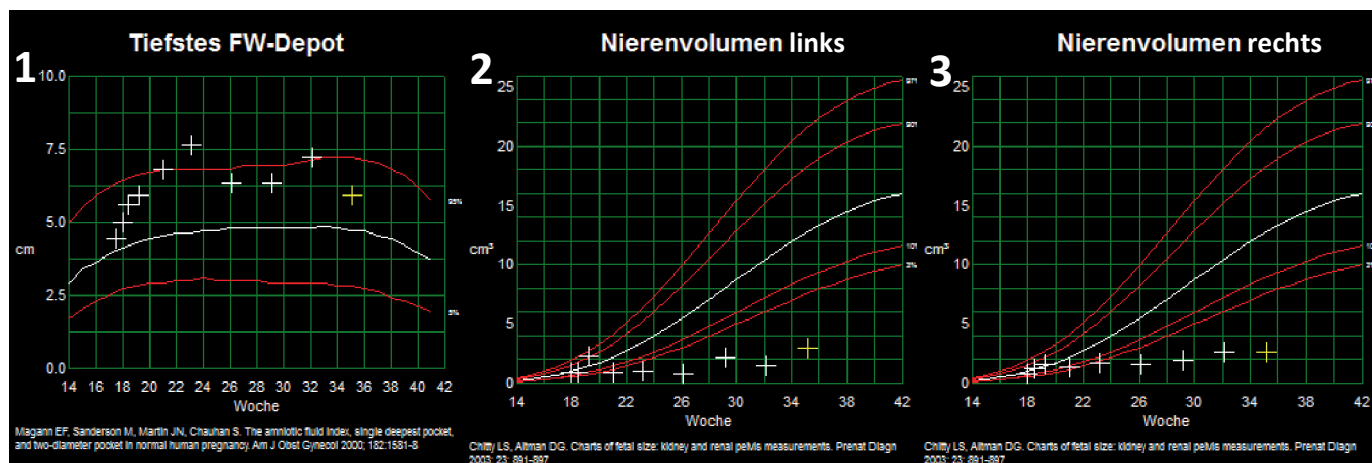


Zuweisung in der 22. Woche mit V. a. Zwerchfellhernie links mit Mediastinalverlagerung des Herzens (H) nach rechts. Bild A: Querschnitt, und Bild B: Frontalansicht Thorax/Abdomen.

Sind Sie mit der Diagnose Zwerchfellhernie einverstanden?

Antworten an [jenny.gersbacher@ksb.ch](mailto:jenny.gersbacher@ksb.ch)

# Megavesica



Es handelt sich hier um eine Megavesica mit deutlich verdickter Blasenwandung bzw. des Detrusors infolge einer Blasenhalobstruktion, an ehesten Urethralklappen. Interessanterweise scheint das Kind aber genügend zu urinieren, was an der normalen Fruchtwassermenge (Bild C im Quiz) abgelesen werden kann. Hinter der Blase sieht man bilateral dilatierte und geschlängelte Harnleiter. Es ist naheliegend, dass man hier an einen vesico-renalen Reflux denkt. Bei der Dicke des Detrusors sind wir von einer sekundären, prävesikalen Stenose ausgegangen. Ein solches Problem können wir durch eine vesico-amniotale Drainage nicht lösen, da der Detrusor i. d. R. dick bleibt und die Ureteren im intraparietalen, vesikalen Verlauf weiterhin obstruiert bleiben. Die Indikation einer Shunteinlage wäre sowieso nicht gedacht gewesen, die Nieren

zu entlasten, sondern ein Anhydramnion zu verhindern mit konsekutiv erhöhtem Risiko einer Lungenhypoplasie. Da das Fruchtwasser stets normal war und im Verlauf auch normal geblieben ist (Bild 2), haben wir von der Shunteinlage Abstand genommen. Erwartungsgemäss sind die Nieren nicht weitergewachsen (Bild 3/4) und liegen vom Volumen her weit unter der 5. Perzentile. Dies spricht für eine Dysplasie der Nieren. Wir gehen von der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie nach der Geburt aus. Die Patientin hat in der 39. Woche geboren. Das Kind hat postpartal auch spontan uriniert. Sonographisch Megaureteren bds. und eher verdickter Detrusor vesicae. Im Moment laufen noch Abklärungen im Hinblick auf die Nierenfunktion.



Prof. Michael K. Hohl  
 Dr. Mischa Schneider  
 Kinderwunschzentrum Baden

## Ischiashernien

### Die Bilder ...

... zeigen eine Eindellung dorsal des Ovars (Fossa ovarica), in welcher dieses wie in einem Eierbecher liegt (Abb. 1a–3b).

Diese Beobachtung machen wir regelmässig bei laparoskopischer Abklärung bei Kinderwunsch (bei den letzten 50 diagnostischen Laparoskopien bei Kinderwunsch 9-mal!). Dabei kann die Vertiefung relativ flach, aber auch sehr ausgeprägt sein.

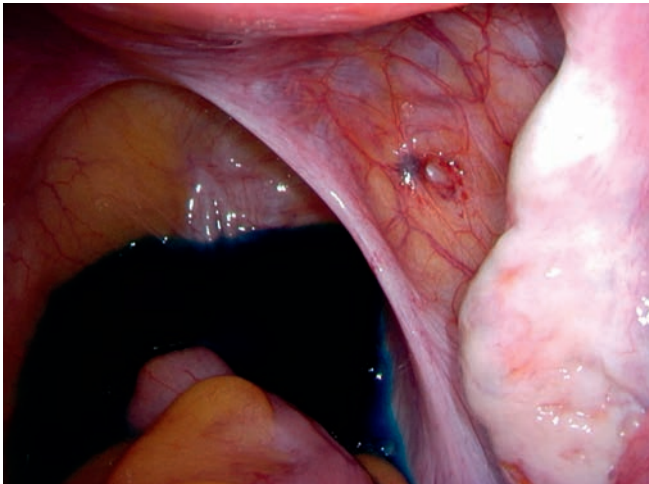


Abb. 1a. Diskrete Eindellung mit Endometrioseherd

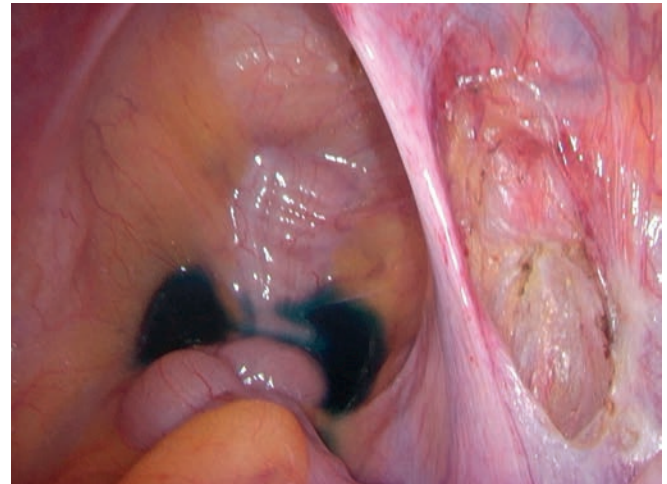


Abb. 1b. Nach Excision des Peritonäums

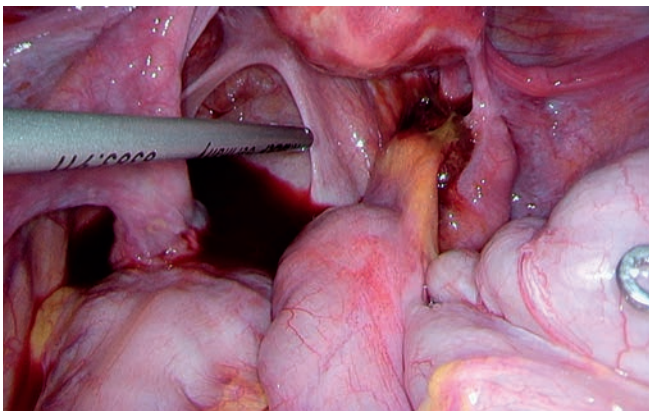


Abb. 2a. Pat. mit chron Unterbauchschmerzen rechts, die nach OP verschwinden

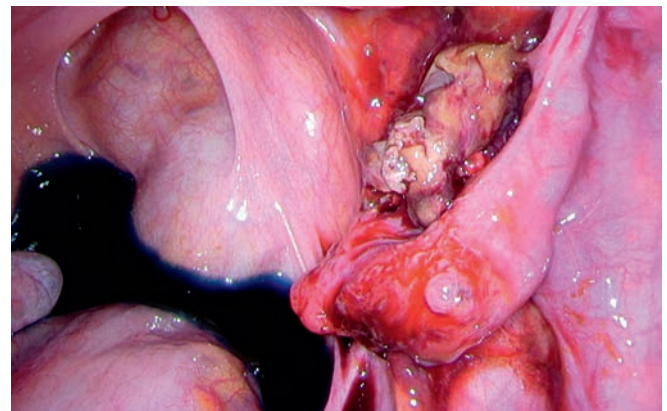


Abb. 2b. Verwachsenes Ovar und Tube mit rel. viel Fibrinbildung

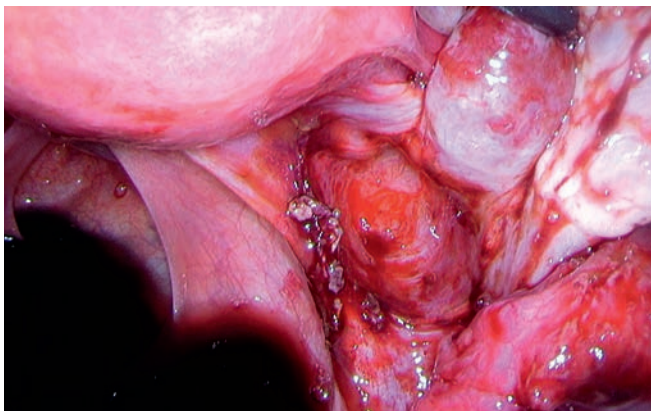


Abb. 2c. Nach Adhäsioolyse rel. tiefe, beginnende Ischiashernie.

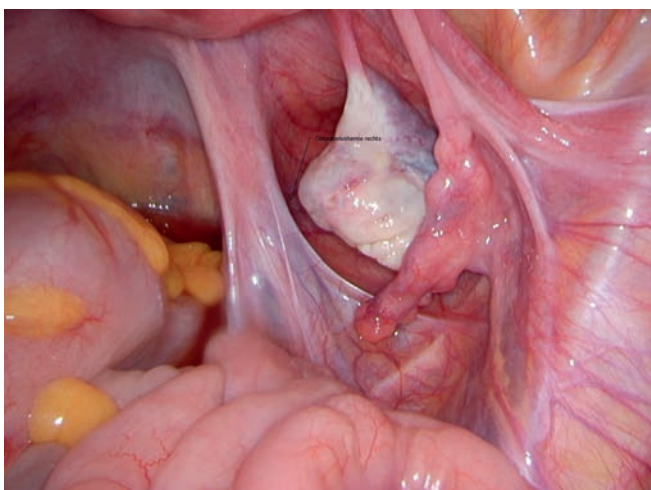


Abb. 3a. Deutliche Eindellung ohne Adhäsionen oder Endometriose (keine Beschwerden).

**Was steckt dahinter?**

Wir interpretieren diese Bilder als leichte Form einer *Ischiashernie*.

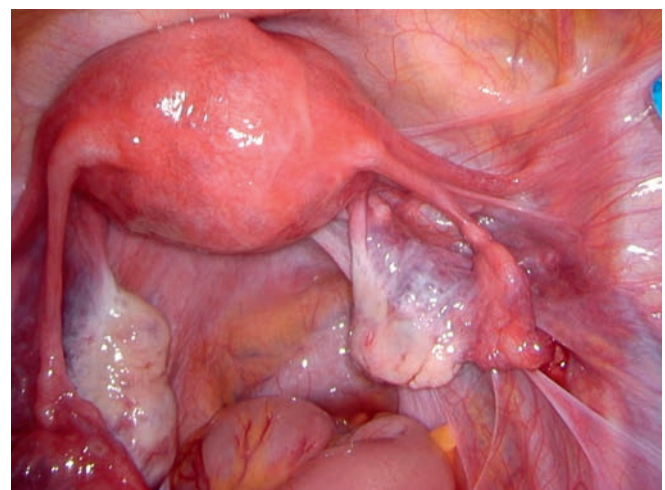


Abb. 3b. Nach Tabaksbeutelnaht des Peritonäums liegt das Ovar „frei“ an der Beckenwand.

**Harmlose Beobachtung oder mehr?**

Die verschiedenen Hernienarten sind in Abb. 4 ersichtlich.

Die Ischiashernie gilt als seltenste Form und ist bekannt geworden durch Komplikationen, die damit

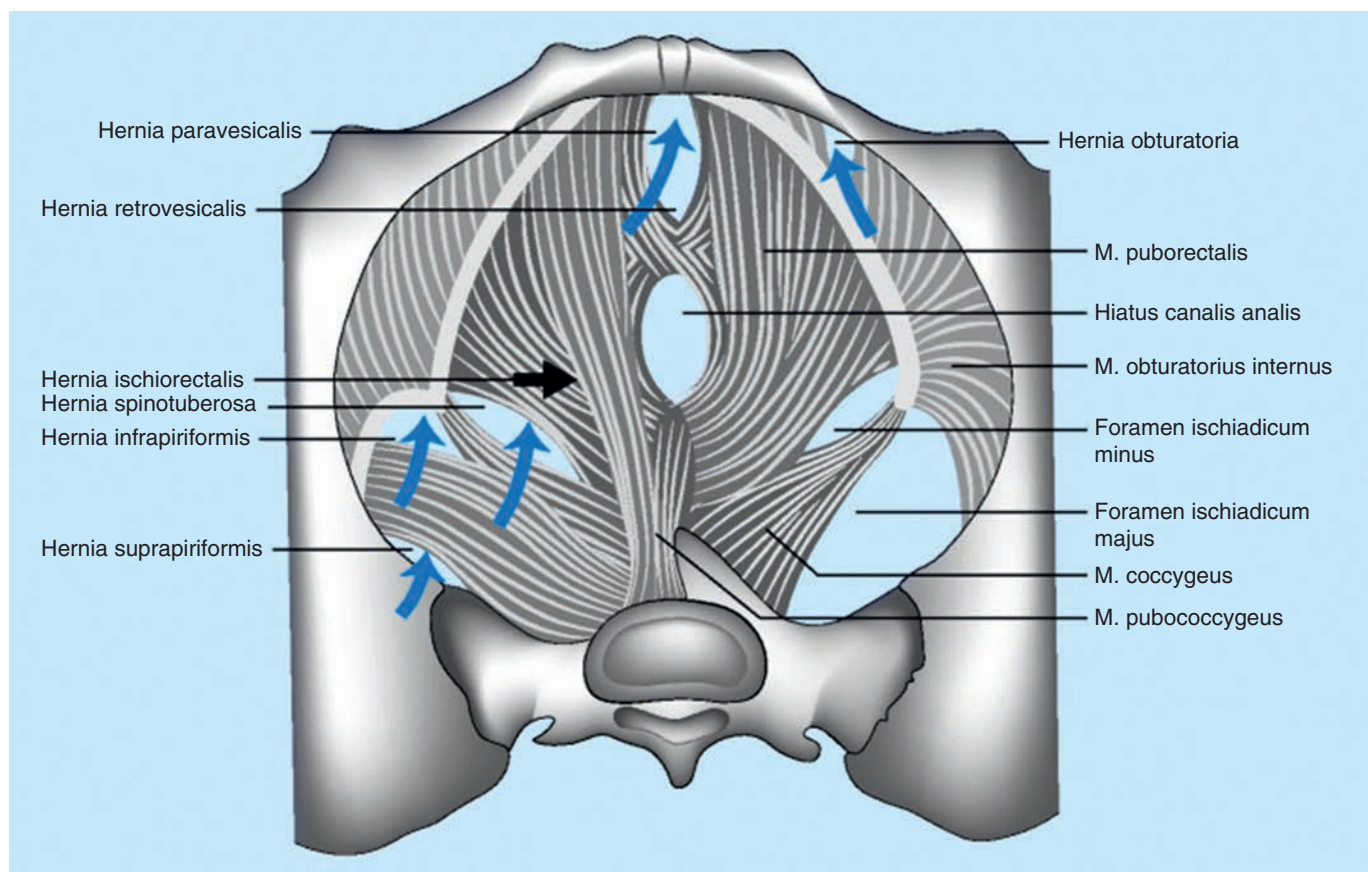


Abb. 4. Die verschiedenen Formen der Beckenhernien

verbunden sind. In einer Literaturübersicht von 71 Fällen (Kimura, J. et al.: Int. J. Surg. Case Reports 2019; 57:145–151) fand man in diesen recessi bei 26 Pat. einseitig oder beidseitig den Ureter; bei 21 Pat. Dünndarm-, Dickdarm- oder Appendixteile.

Bei 6 Pat. Adnexe und bei 8 Pat. Tumoren (Lipome etc.). 93 % der Pat. waren weiblich. Ätiologisch nimmt man eine Atrophie des Musculus piriformis als prädisponierenden Faktor an.

Typische **Symptome** bei ausgeprägten Befunden sind:

- einseitige Unterbauchschmerzen (wie bei Pat. in Abb. 2)
- Lumbarschmerzen
- beulenförmige Vorwölbung im Gesässbereich der gleichen Seite

Heute kann bei Beschwerden ein CT Klarheit schaffen. Im Zeitalter der Laparoskopie kann diese die Situation weiter klären und eine zielführende Therapie

folgen lassen. Neben Verschluss der Lücke mit Kunststoffmeches können torquierte Ureter geschient werden.

#### „Leichte Formen“

Diese sind nicht selten ein Zufallsbefund bei gynäkologischen Laparoskopien.

Sie werden sehr häufig übersehen.

Wir finden regelmässig Endometrioseherde mit oder ohne Verwachsungen in diesen zum Teil recht tiefen Dellen.

Bei sonst symptomfreien Frauen rafften wir das Peritoneum, verzichten aber auf die Einlage eines Kunststoffmeches.

Wichtig ist, dass der Befund beschrieben und fotodokumentiert wird.

#### Kernaussagen

- Ausgeprägte Beckenhernien sind selten.
- Leichtere Formen werden aber häufig bei der Laparoskopie übersehen, können Schmerzursache und für vermehrte Endometrioseherde-Ablagerungen ursächlich sein (Retention von Menstrualblut in diesen „Eierbechern“?)
- Diese Darstellung bezweckt ,den Blick von uns Gynäkologinnen und Gynäkologen für diesen oft diskreten Befund zu schärfen.