

... dass die Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern (OH) das Risiko für Ovarial- und Endometriumkarzinome senkt?

Ziel der Studie war, die Einnahme von OH über einen längeren Zeitraum mit dem Karzinomrisiko (Ovarial-, Endometrium- und Mamma-Ca) zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die Daten der UK Biobank (UKB) einer Querschnittskohorte mit retro- und prospektivem Design benutzt. Zwischen 2006 und 2009 wurden total 502 682 Personen erfasst, davon 273 404 Frauen, die zwischen 1939 und 1970 geboren wurden.

Kumulative Risiken während der Studiendauer wurden mit der ODDS Ratio (OR), das instantane Risiko mittels Hazard Ratio (HR) ausgedrückt.

Resultate

Frauen, die OH einnahmen, hatten ein signifikant niedrigeres Risiko, an Endometrium- oder Ovarial-Ca zu erkranken (OR 0.68) (95% CI 0.65–81) bzw. 0.72 (0.56–0.81). Die Risikoreduktion nahm mit zunehmender Einnahmedauer signifikant weiter ab ($p < 0.001$). Keine signifikante Veränderung ergab sich beim Mamma-Ca (OR = 1.02) (95% CI: 0.98–1.06).

Bei 185 057 Frauen war die Einnahmedauer bekannt (durchschnittlich 10,7 Jahre).

Frauen, die OH mindestens 20 Jahre einnahmen, hatten noch deutlich niedrigere relative Risiken (Endometrium-Ca OR 0.36, Ovarial-Ca 0.60). Dieser Trend liess sich für das Mamma-Ca nicht nachweisen (Karlsson, T. et al., Cancer Res DOI :11.1158/0008–5472. CAN-20-2476).

Kommentar

Dies ist eine der grössten Studien mit dem längsten follow-up. Die Daten belegen eine protektive Wirkung von OH auf das Endometrium- und Ovarialkarzinom, welche 30–35 Jahre nach OH-Stop anhält. Bei Mamma-Ca besteht kurzfristig ein leicht erhöhtes Risiko während weniger als zwei Jahre nach OH-Stop (HR 1.55). Das Lebenszeitrisiko für das Mamma-Karzinom ist jedoch nicht erhöht.

Wenn es um die Kontrazeptionsberatung geht, ist es schon wichtig zu wissen, dass eine längere OH-Einnahmedauer das Ovarial- und Endometriumrisiko ganz wesentlich senkt.

Michael K. Hohl

... dass orale Kontrazeptiva auch bei BRCA-Mutationsträgerinnen eine protektive Wirkung auf das Ovarialkarzinomrisiko haben?

In einer retrospektiven Studie wurden knapp 4000 BRCA1-Mutationsträgerinnen und etwa 2500 BRCA2-Mutationsträgerinnen untersucht. Als Co-Variante wurde unter anderem die Diagnose

eines Mammakarzinoms aufgenommen. Anwenderinnen oraler Kontrazeption zeigten unabhängig von der Dauer der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums eine geringere Inzidenz von Ovarialkarzinomen (BRCA1 59% versus 89%, BRCA2 54% versus 81%). Eine längere Einnahmedauer und ein früher Einnahmebeginn stellten sich als protektive Faktoren dar (Anwendung über 10 Jahre: HR 0.37) – diese Effekte liessen sich jedoch aufgrund der Patientinnen-Zahl statistisch signifikant nur bei BRCA1-Mutationsträgerinnen nachweisen (Schrijver LH et al., Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. AJOG Feb 2020; in press).

Kommentar

Die protektive Wirkung der Einnahme oraler Kontrazeptiva auf das Ovarialkarzinomrisiko ist schon lange bekannt. Die Fragestellung, ob dieser Effekt auch bei BRCA-Mutationsträgerinnen zu beobachten ist, erscheint durchaus relevant. Auch wenn ohne Wenn und Aber bei Vorliegen einer Mutation die beidseitige Adnexektomie empfohlen werden muss: die Planung dieses Eingriffs erfolgt erst nach Abschluss der Familienplanung. In einer Zeit, in der Testungen zunehmen und wir vermehrt auch junge Patientinnen mit bekannter BRCA-Mutation betreuen werden, ist die orale Kontrazepti-

1ST LINE
IBRANCE + AI
KASSEN-
VERGÜTET¹

GEMEINSAM MEHR ERREICHEN

BEI FORTGESCHRITTENEM HR+/HER2- BRUSTKREBS²

1st-line

2nd-line

PRÄ-, PERI- UND POSTMENOPAUSAL^{2,3,4}

IBRANCE® ist indiziert zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer, oder, falls sie zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant. Bei prä-/perimenopausalen Frauen kombiniert mit LHRH Analoga.²

AI = aromatase inhibitor; **HR+/HER2-** = hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative; **LHRH** = luteinising hormone-releasing hormone; **mBC** = metastatic breast cancer; **PFS** = progression-free survival

Referenzen: **1.** Angaben zur Spezialitätenliste des Bundesamts für Gesundheit und der Limitatio finden Sie unter www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Palbociclibum, Stand 01.08.2020 **2.** Aktuelle Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib), www.swissmedicinfo.ch. **3.** Finn RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-1936. **4.** Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39.

IBRANCE® (Palbociclib). **Indikationen:** Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer, oder, falls sie zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant. Bei prä-/perimenopausalen Frauen kombiniert mit LHRH Analoga. **Dosierung:** Erwachsene: 125 mg einmal täglich (mit Mahlzeit) während 21 Tagen, gefolgt von einer siebentägigen Pause. Letrozol-, Anastrozol- oder Exemestan-Dosierung gemäss entsprechender Fachinformation; Fulvestrant-Dosierung gemäss Fachinformation. Dosisanpassung abhängig von individueller Sicherheit und Verträglichkeit. Keine Dosisanpassung bei leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung; Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 75 mg einmal täglich im Schema 3/1. Bei leichter, mässiger oder schwerer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Ungenügende Daten bei hämodialysepflichtigen Patienten. Behandlungsabbruch bei interstitieller Lungenerkrankung/Pneumonitis. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Palbociclib oder Hilfsstoffen. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Hämatologische Störungen (Blutbildkontrollen erforderlich), Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, Infektionen, Fertilität, QT-verlängernde Co-Medikation, Schwangerschaft/Stillzeit, embryofetale Toxizität. **Interaktionen:** CYP3A4 Inhibitoren, Grapefruit, CYP3A4 Induktoren, Johanniskraut, CYP3A4 Substrate. **Unerwünschte Wirkungen:** Infektionen, Neutropenie (häufig febril), Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Appetit vermindert, Geschmacksstörung, Sehen verschwommen, Tränensekretion verstärkt, trockenes Auge, Epistaxis, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, Übelkeit, Stomatitis, Diarrhoe, Erbrechen, ALT bzw. AST erhöht, Alopezie, Ausschlag, trockene Haut, Ermüdung, Asthenie, Fieber, u.a. **Packungen:** 75 mg, 100 mg und 125 mg; 21 Hartgelatinekapselformen. Verkaufskategorie A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V016)

PP-IBR-CHE-0258 Aug 2020

on nach den vorliegenden Daten möglicherweise eine Option, die zur Risikoreduktion in früheren Lebensjahren diskutiert werden kann.

Martin Heubner

... dass es durchaus neue Aspekte zum Thema Lichen Sclerosus gibt?

Der u. g. Artikel gibt einen sehr spannenden Überblick zum Thema Lichen Sclerosus mit innovativen therapeutischen Aspekten. Diese verbreitete autoimmune Erkrankung mit genetischer Komponente ist oft mit Hashimoto Thyreoiditis, Alopecia areata, Vitiligo und perniziöser Anämie vergesellschaftet. Die optimale Behandlung des Lichen verhindert bei complianter Patientin das Auftreten von Plattenepithelcarcinomen.

Tropische Calciparin-Inhibitoren wie z. B. Tacrolimus verhindern im Gegensatz zu der klassischen Steroidtherapie eine Atrophisierung der Haut (Krapf JM et al., International Journal of Women's Health 2020;12, 11–20).

Kommentar

CO₂-Laserapplikation hat in bisher kleineren Studien einen günstigen Effekt auf Lichen Sclerosus gezeigt.

Annette Kuhn

... dass unsere sexuelle Orientierung bereits pränatal festgelegt wird und durch hormonelle Einflüsse nur modifiziert werden kann?

Die vorliegende Studie analysiert die aktuelle Evidenz hinsichtlich genetischer Einflüsse und kommt zu dem Schluss, dass die hormonellen Einflüsse in der Pubertät und später lediglich einen modifizierenden Effekt auf die sexuelle Orientierung haben (Ristori J, et. al., Int. J. Mol. Sci. 2020; 21, 2123).

Kommentar

Grosse Studien, die monozygote Zwillinge einbezogen haben, kommen in dieser Metaanalyse zu diesem Schluss.

Annette Kuhn

... dass schwangerschafts-assoziierte Mammakarzinome einen aggressiveren histopathologischen Phänotyp aufweisen?

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei schwangeren Frauen und kommt in ca. einer von 3000 Schwangerschaften vor. Der schwangerschafts-assoziierte Brustkrebs (PABC) macht 6.9% aller Brustkrebserkrankungen bei Frauen unter 45 Jahren aus. Dabei ist definitionsgemäss die Brustkrebsdiagnose in der Schwangerschaft bis ein Jahr danach gemeint. In einer populationsbezogenen niederländischen Kohortenstudie wurden 744 Frauen mit PABC zwischen 1988 und 2019 identifiziert. Eine altersentsprechende Kohorte mit unselektionierten Brustkrebspatientinnen unter 45 Jahren, diagnos-

tiziert zwischen 2013 und 2016, wurde als Kontrollgruppe etabliert. PABC-Patientinnen hatten signifikant mehr G3-Tumore und geringere Hormonrezeptoren-Expression im Vergleich mit den nicht schwangerschafts-assoziierten Mammakarzinomen. HER2-positiver Mammakarzinome und triple-negativer Brustkrebs waren in der PABC-Gruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (Suelmann BBM et al., Breast Cancer Research and Treatment [2021]).

Kommentar

Diese Studie zeigt, dass die PABC ein aggressiveres histopathologisches Profil aufweisen. Das verdeutlicht einmal mehr die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung sowie einer optimalen Therapie in dieser Patientinnengruppe.

Cornelia Leo

... dass das Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen verglichen mit den Männern bei signifikant tieferen Blutdruckwerten erhöht ist?

Tatsächlich zeigt diese Analyse von Daten, welche prospektiv aus verschiedenen Kohortenstudien (Framingham Heart Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Atherosclerosis Risk in Communities Study, and Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) stammen, dass

das Herzinfarkttrisiko bei Frauen bei einem Blutdruck von 110–119 mmHg dem der Männer mit einem Blutdruck von ≥ 160 mmHg entspricht. Auch das Herzinsuffizienz-Risiko liegt bei Frauen 10 mmHg tiefer (110–119 mmHg) als bei Männern und dasjenige für Hirnschlag ist bei Frauen bei einem Blutdruck von 120 bis 129 mmHg vergleichbar mit demjenigen von Männern mit einem Blutdruck von 140 bis 149 mmHg. Diese Erkenntnisse müssen noch bestätigt werden. Ich gehe davon aus, dass die Blutdruckzielwerte bei Frauen nach unten korrigiert werden müssen (Ji H et al., *Circulation* 2021; 143:761–3).

Luigi Raio

... dass die Solariumbenutzung das Risiko für Endometriose erhöht?

In einer Studie der Universität Arizona konnte gezeigt werden, dass Frauen, die als Jugendliche und im jungen Erwachsenenalter mehr als dreimal pro Jahr ein Solarium besuchten, ein um ein Drittel höheres Risiko hatten, eine Endometriose zu entwickeln im Vergleich zu Frauen, die nie die Sonnenbank benutzt haben. Spannenderweise haben Frauen, welche in Regionen mit einer hohen UV-Belastung lebten, sogar ein erniedrigtes Risiko, an einer Endometriose zu erkranken. Natürliche UV-Strahlen scheinen also das Risiko nicht zu erhö-

hen. Möglicherweise ist das Risiko durch eine schädigende Wirkung der ultravioletten A-Wellenlängen in Solarien erhöht. Im Gegensatz dazu scheint die Optimierung der Vitamin-D-Synthese bei Frauen in Wohngebieten mit hoher UV-Exposition eine protektive Wirkung zu haben (Farland, L. V. et al., *Hum Reprod* 2021; 36:199–210).

Michael D. Mueller

... dass Worte analgetisch genauso effektiv sein können wie Tramadol?

In einer aktuell veröffentlichten Studie wurden 54 Frauen untersucht, die ambulant ein levonorgestrelhaltiges IUD erhielten. Randomisiert bekamen diese vor der Insertion entweder Tramadol oral oder keine medikamentöse Unterstützung, sondern stattdessen eine besondere Zuwendung im Sinne einer ausführlicheren Beratung und Aufklärung mit Fokus auf das Schaffen einer vertrauensvollen, professionellen Atmosphäre. Das Ergebnis: Die Schmerzangabe auf der visuellen Analogskala unterschied sich im Median bei beiden Gruppen nicht voneinander, Komplikationen oder Schwierigkeiten bei der Insertion traten in gleicher Häufigkeit auf (Daykan Y, *EJOG* 2021 in press).

Kommentar

Wie so oft zeigt sich die enorme Wichtigkeit der persönlichen Be-

treuung der Patientinnen. Was wohl passiert wäre, wenn die Frauen beide Interventionen erhalten hätten?

Martin Heubner

... dass es wirklich verwirrend ist, die Diagnose einer intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (ISC) zu stellen?

Eigentlich ist dieses klinisch-anamnestische Krankheitsbild klar definiert. Die Frauen leiden an einem extremitätenbetonten Pruritus ohne Effloreszenzen, ohne primäre Ursachen, meist im dritten Trimenon, und die Serumgallensäuren (SGS) sind erhöht. Die Krux dabei sind gerade diese SGS. Es gibt verschiedene Normwerte in der Literatur, um eine Diagnose zu stellen, Werte, um den Schweregrad und auch das Risiko für die Schwangerschaft abzuschätzen ($<40 \mu\text{mol/l}$ für leicht, $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ für schwere Formen), und ob nüchtern oder postprandial abgenommen. Wir haben bereits in der zweiten FHA Ausgabe 2019 ausführlich über die ISC berichtet. Auch dort war nie ganz klar, ob man von nüchtern- oder postprandialen SGS spricht. Nun, Mitchell et al. scheinen diese Problematik ebenfalls erkannt zu haben und präsentieren in einem komplexen Studienaufbau ihre Schlussfolgerungen zu dieser SGS-Problematik (Mitchell AL et al., *BJOG* 2021; Feb 15).

Kommentar

Ich will mich hier kürzer fassen als in der Einführung: Nüchtern-SGS $\geq 11 \mu\text{mol/l}$ oder postprandial $> 19 \mu\text{mol/l}$ für die Diagnose einer ISC, wobei die pp-Bestimmung eine höhere Effektivität aufweist, um auch die schweren Formen ($\geq 40 \mu\text{mol/l}$) zu erfassen. Ein Wert $< 19 \mu\text{mol/l}$ ist nicht mit einer höheren perinatalen Problematik assoziiert.

Luigi Raio

... dass der Ovulationsnachweis bei eumenorrhoeischen Frauen („normale Zyklen“) unnötig ist?

Ganz selbstverständlich gilt der Nachweis einer Ovulation als integraler Bestandteil einer Sterilitätsabklärung. So lauten dementsprechend auch die Empfehlungen von Sterilitätsorganisationen (ASRM [USA]; NICE [UK] etc.) Eireifungsstörungen sind ja ein häufiger Grund (bis 40%) für eine Subfertilität.

Aber: Alle drei WHO-Typen von Ovulationsstörungen (Hypothalamisch, Hypophysär und Ovariell) gehen einher mit Zyklusstörungen (Oligo-Amenorrhoe).

Auch eine sogenannte sporadische Anovulation (ein- bis zweimal pro Jahr) führt nicht zu einer Fertilitätsminderung. Bei einer prospektiven Untersuchung fanden die Autorinnen bei eumenorrhoeischen Frauen anovulatorische Zyklen

nur in 0,5% (Ultraschall) bis 7,1% (Progesteron). Während Chinta et al. schlussfolgern, dass ein getimter Ultraschall genüge, eine Progesteronbestimmung hingegen unnötig sei, stellt sich trotzdem die Frage, ob ein Ovulationstest überhaupt indiziert ist.

DeVilbiss, E et al. kommen zum Schluss, dass sogenannte sporadische Anovulationen bei eumenorrhoeischen Frauen (1–4% Häufigkeit) die Zeit bis zu einer Schwangerschaft nur um einen Zyklus verlängern und deshalb die Ovulationstestung in dieser Gruppe unnötig sei (Chinta P.R et al., *Fertil. Steril.* 2020; 114:1315) (DeVilbiss E et al., *Fertil. Steril.* 2020; 114:1187).

Kommentar

Ganz darauf verzichten bei Frauen mit regelmässigen Zyklen?

Aus ökonomischen Überlegungen:

Ja. Andererseits benutzen viele Frauen bereits sogenannte Ovulationskits zum besseren GV-Timing „fertiles Fenster“ (was die Fekundabilität tatsächlich erhöht!)

Ein „getimter Ultraschall“ ist sehr zuverlässig und gehört sowieso zur Grundabklärung (Uteruspathologie? Endometriumpolypen etc.).

Unsere Empfehlung ist deshalb: Auf eine Progesteronbestimmung kann man absolut verzichten. Ein getimter Ultraschall hingegen beantwortet zusätzliche Fragen.

Michael K. Hohl

... dass es eine neue international anerkannte Endometriose-Klassifikation gibt?

Die Fortschritte der präoperativen Diagnostik und der chirurgischen Therapiemöglichkeiten in der Behandlung der Endometriose, insbesondere der tief-infiltrierenden Endometriose, haben ein neues Klassifikationssystem gefordert, welches alle Aspekte der Krankheit (Peritoneal-, Ovarial- und tief-infiltrierende Endometriose) und deren Begleitadhäsionen einbezieht.

Die allgemein akzeptierte r-ASRM-Klassifikation weist gewisse Einschränkungen auf. Sie ermöglicht zum Beispiel nur eine unvollständige Beschreibung der tief-infiltrierenden Endometriose (TIE). Im Gegensatz dazu hat die Enzian-Klassifikation sich in den letzten Jahren als die beste Möglichkeit, die TIE einzuteilen, erwiesen. Peritoneal-, Ovarialendometriose sowie Adhäsionen können mit der Enzian Klassifikation jedoch nicht eingeteilt werden, weshalb nun mit #Enzian ein umfassenderes Klassifikationssystem erarbeitet wurde, um die Ausdehnung der Krankheit vollständig abbilden zu können (Keckstein J et al., *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021; 00:1–11).

Michael D. Mueller



© Keckstein/SEF

#Enzian

(Classification of Endometriosis)

PERITONEUM

P

Peritoneum

Sum of all diameters

P1 $\Sigma < 3$ cm

P2 $\Sigma 3-7$ cm

P3 $\Sigma > 7$ cm

OVARY

O

Ovary

Sum of all diameters

left right

O1 $\Sigma < 3$ cm

O2 $\Sigma 3-7$ cm

O3 $\Sigma > 7$ cm

TUBE

T

Tubal ovarian condition

Adhesions

Motility

Patency test

left right

T1 pelvic sidewall

T2 pelvic sidewall uterus

T3 pelvic sidewall uterus bowel, USL

A

Rectovaginal space

Vagina

Largest Diameter

A1 < 1 cm

A2 $1-3$ cm

A3 > 3 cm

B

Sacrouterine ligg. Cardinal ligaments Pelvic sidewall

Largest Diameter

left right

B1 < 1 cm

B2 $1-3$ cm

B3 > 3 cm

C

Rectum

Largest Diameter

C1 < 1 cm

C2 $1-3$ cm

C3 > 3 cm

FAdenomyosis

FBladder

FIntestinum

FUreter

F (.....) Location

- Diaphragm
- Lung
- Nerve
-

P _____

O _____ / _____

left right

m ovary is missing

x unknown / not visible

+ or - Patency test

T _____ / _____

left right

m tube is missing

x unknown / not visible

+ or - Patency test

A _____

B _____ / _____

left right

C _____

F _____ (Location)