

Personalisierte Medizin: Eine gezielte Therapie kann zum optimalen Resultat führen

weitere Themen

Der spezielle Fall	21
Senologie up to date	23
Fortpflanzungsmedizin up to date	26
FHA Persönlich	30
Im Bild	32
Sonoquiz	36
Interview	40

in

- Sentinel-Node-Technik auch bei High-grade oder Typ-II-Endometriumkarzinomen
(*Marchocki Z. et al., AJOG 2021, in press*)
- Bulking Agents für die Verbesserung der Sexualfunktion bei stressinkontinenten Frauen
(*Int Urogynecol J 2021;32:595*)
- Jada, eine neue vakuum-basierte Methode zur Behandlung der postpartalen Hämorrhagie
(*Obstet Gynecol. 2020; 136:882–91*)

out

- Biomarker zur Diagnosestellung von Blasenkarzinomen
(*Urol Oncol 2021; 39:41*)
- PGT-A-Test (generelles Aneuploidiescreening von Blastozysten bei ART)
(*Nature Cell Biol 2021; 23:314*)
- Cannabis in der Schwangerschaft
(*Front Psychiatry 2021 14; 11:624275. eCollection 2020*)

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
Gurlitstrasse 17
DE-20099 Hamburg
hps@profscheidel.de

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



Abonnementspreis

Ein Jahresabonnement (Kalenderjahr) kostet CHF 87,50 incl. MwSt. (7,7 %) und Versandkosten. Die Zeitschrift erscheint 4-mal 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: Maude von Roten

30/2/2021

Betrifft	Visual Abstract: gute Idee oder Wissenschaft für Dummies? <i>Für die Herausgeber</i> <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	2
Thema	Personalisierte Medizin: Gynäkologie <i>Prof. Martin Heubner Prof. Michael D. Mueller</i>	3
Für Sie kommentiert	Der Transport durch den Eileiter: Wie funktioniert er eigentlich? Und: Eine mögliche Erklärung für die Entstehung einer Eileiterschwangerschaft? / Ovarialkarzinom bei einem Transgender-Mann: Ein komplexer Fall / FGM/FGC in der Schweiz – wie hoch ist die Prävalenz? / Präeklampsie am Termin: die Relevanz einer breiteren Definition des Syndroms / Alter, kardiale Hämodynamik und Inzidenz von SGA	10
Wussten Sie schon ...	Bakteriophagen bei Harnwegsinfekten erfolgreich / Entfernung der Zervix nach suprazervikaler Hysterektomie hat Komplikationen / Hirnerschütterungsrisiko bei Fußballspielerinnen erhöht / E-Zigaretten ersetzen konventionelle bei Jugendlichen / Bariatrische Chirurgie kann Brustkrebsrisiko senken / Komplikationsrisiko bei Frauen mit Chronischer Hypertonie im ersten Trimenon bleibt hoch trotz strikter Blutdruckkontrolle / Brustkrebs jetzt weltweit häufigste Krebsart / fraktionierte CO ₂ Lasertherapie bei Lichen Sclerosus erfolgreich / Relugolix mit Kombinationstherapie verbessert Symptome des Uterusmyomatosis	18
Der spezielle Fall	Cornuale Extrauterin gravidität: Vorher – Nachher <i>Dr. Regina Cap-Lanz PD Stefan Mohr</i>	21
Senologie up to date	Personalisierte Brustkrebstherapie <i>PD Cornelia Leo</i>	23
Fortpflanzungsmedizin	Personalisierte Fortpflanzungsmedizin up to date <i>Prof. Michael K. Hohl</i>	26
FHA Persönlich	Durchblick <i>Prof. Annette Kuhn</i>	30
Im Bild	„Polyzystische Ovarien“ <i>Dr. Martina Nordin Prof. Michael K. Hohl Dr. Mark Ormos</i>	32
Sonoquiz	Was ist das? <i>Prof. Luigi Raio</i>	36
Auflösung Sonoquiz	Komplexe Nabelschnurumschlingung <i>Prof. Luigi Raio</i>	37
Internet News	www.gynaefellow.com: expert surgical techniques DGIM – DocFit App <i>Prof. Michael D. Müller</i>	39
Interview	Prof. Annette Kuhn im Interview mit Dr. Stéphanie von Roten	40

Visual Abstract: gute Idee oder Wissenschaft für Dummies?

In der Flut der täglichen „wichtigen“ E-Mails vermischen sich die Inhaltsverzeichnisse von verschiedenen wissenschaftlichen Zeitschriften. Als Redaktionsmitglied der FHA muss man ja immer informiert sein, um unseren Leserinnen und Leser in „Wussten Sie schon ...“ und „Für Sie kommentiert“ die wichtigsten Neuerungen unseres Faches näher zu bringen. Zugegebenerweise sind es häufig attraktive Titel, die einen dazu leiten, einen Artikel per Mausclick anzuwählen. Üblicherweise überfliege ich die Zusammenfassung und entscheide dann, ob ich mir die Mühe machen soll, die Publikation zu lesen oder nicht. Häufig suche ich nach bestimmten Schlüsselwörtern – das heisst Wörter, die mich über das untersuchte Patientinnen-Kollektiv, die Methoden, den Zeitraum usw. informieren.

Zu meiner Freude kommt es aber immer häufiger vor, dass unter dem Abstrakt des Artikels eine schöne Illustration eingebettet ist. Dieses „Visual Abstract“ ist eine prägnante, bildliche Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse des Artikels. Dies kann entweder die Schlussabbildung aus dem Artikel sein oder eine speziell dafür konzipierte Darstellung, die den Inhalt des Artikels für den Leser auf einen Blick erfasst. Ein „Visual Abstract“ soll es den Lesern ermöglichen, die Hauptbotschaft der Arbeit schnell zu verstehen, und soll das Browsen anregen, die interdisziplinäre Forschung fördern und den Lesern helfen, schneller zu erkennen, welche Artikel für sie am relevantesten sind. Die Bilder müssen die technischen Details der Studie vermitteln und nicht nur eine Augenweide sein. Es ist möglich, eine Abbildung zu entwerfen, die die technischen Informationen kommuniziert, dem Auge gefällt und so den Leser inspiriert, die ganze Publikation zu studieren.

Kreiert man selbst ein solches Visual Abstract (siehe „Wussten Sie schon ...“), so ist der Prozess des Entwerfens dieser einzelnen Abbildung ein Prozess, der einem erlaubt eine Studie noch besser zu verstehen. Ich bin überzeugt, dass diese „Visual Abstracts“ im Allgemeinen einen wissenschaftlichen Mehrwert bringen. In einem Zeitalter wo die „Instagramability“ eines Ortes als Kriterium für eine Feriendestination gilt, sind visuelle Anreize zur Vermittlung von wissenschaftlichen Informationen sicher nicht ungelegen.

*Für die Herausgeber
Prof. Michael D. Mueller*

Prof. Martin Heubner
Klinik für Gynäkologie
Kantonsspital Baden AG

Prof. Michel Mueller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern

Personalisierte Medizin: Gynäkologische Malignome

Individualisierte Therapieverfahren erhalten zunehmende Bedeutung in der Onkologie, auch in der Behandlung genitaler Malignome. Für die häufigsten Tumore, das Endometriumkarzinom und das Ovarialkarzinom, stellen wir aktuelle Entwicklungen vor.

Individualisierte Therapie bei Endometriumkarzinomen

Die personalisierte Medizin gewinnt auch in der Behandlung des Endometriumkarzinoms zunehmend an Bedeutung. Die endokrine Therapie in der Rezidivsituation kann in gewisser Weise bereits als individualisierte und personalisierte Therapie angesehen werden.

Die Therapie mit Gestagenpräparaten und allenfalls auch östrogenantagonistischen Substanzen (off-label) wird bereits seit vielen Jahren respektive Jahrzehnten betrieben. Die entsprechenden prädiktiven Marker sind exprimierte Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren auf den Tumorzellen. Neuer dagegen ist die Therapie mit molekularen Substanzen. So kann seit wenigen Jahren der Immune-Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab eingesetzt werden. Die Substanz kann in der Palliativsituation verabreicht werden, wenn eine hohe Mikrosatellitenstabilität (MSI) des Tumors nachgewiesen werden kann. Bei mehrfach vorbehandelten Patientinnen konnten beeindruckende Ergebnisse erreicht werden [1]. Ferner konnte eine weitere Studie eindrucksvoll belegen, dass bei serösen Endometriumkarzinomen auch die Substanz Trastuzumab sinnvoll sein kann, wenn der Her-2-Rezeptor auf den Tumorzellen überexprimiert vorliegt, was in ca. 30% der Fälle ist [2, 3]. Die Substanz kennen wir von der Behandlung des Mammakarzinoms gut, das Nutzen-Risikoprofil kann als sehr vorteilhaft angesehen werden – insbesondere auch in Anbetracht der Tatsache, dass ein Vorteil im Gesamtüberleben für die Patientinnen erreicht wird [4]. Die Verwendung ist Off-Label, eine entsprechende Aufklärung und die Kostengutsprache sind

dementsprechend notwendig. Seröse und klarzellige Endometriumkarzinome machen 5–10% aller Endometriumkarzinome aus, sind aber für knapp 40% der Mortalität verantwortlich, die Aggressivität und der Bedarf an besseren Therapieregimen sind offenbar [5].

Für die Zukunft erscheint die Gestaltung des Therapieregimes nach molekularen Subgruppen besonders erfolgversprechend. Die klassische Einteilung der Tumore in „low risc“, „high risc“ und „intermediate risc“ hat klare Defizite in der Prognoseeinschätzung. Wie bei vielen anderen Tumorentitäten zeichnet sich ab, dass neben den klassischen histomorphologischen Parametern und dem Tumorstadium die molekularen Eigenschaften eines Tumors prognostische und prädiktive Information liefern können. Tumoren mit Mutationen von POLE (POLE: exonuclease domain hotspot mutation) weisen eine sehr gute Prognose auf. Tumore mit P53-Mutationen oder MMRd (Mismatch Repair Defizienz) haben dagegen eine deutlich schlechtere Prognose und gerade diese Gruppen profitieren vermutlich am meisten von adjuvanten Therapien [6–9]. Auch direkte prädiktive Eigenschaften werden postuliert: Der Nachweis von P53-Mutationen könnte für eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren, wie wir sie vom Ovarialkarzinom kennen, qualifizieren, da diese mit HRd (Homologous-Recombination-Defizienz) assoziiert sind. Studien, in denen die molekularen Eigenschaften als Stratifikationskriterium für die Therapie genutzt werden, sind aktuell auf dem Weg. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die molekulare Typisierung beim Endometriumkarzinom in Zukunft einen festen Platz in der Therapieplanung bekommen wird.

Personalisierte Medizin beim Ovarialkarzinom

In der Schweiz werden jährlich ca. 600 Frauen mit einem epithelialen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom (EOC) diagnostiziert. Das Ovarialkarzinom

ist die häufigste Mortalitätsursache bei gynäkologischen Karzinomen, da die Erkrankung infolge fehlender Frühsymptome meistens erst in fortgeschrittenen Stadien (FIGO III und FIGO IV) diagnostiziert wird. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf alle Krankheitsstadien liegt bei nur 42%. Im Rahmen der Therapie des EOC's, die aus einer Kombination von Operation, neo- und/oder adjuvanten Chemotherapie sowie immer häufiger einer Erhaltungstherapie besteht, kann heutzutage eine individualisierte bzw. personalisierte Medizin angeboten werden.

Operative Therapie

Eine Operation muss immer individuell mit Rücksicht auf den Allgemeinzustand und die Reserven der Patientin sowie personalisiert, d. h. adaptiert an die Histologie bzw. Biologie des Tumors, das Tumorstadium und Befallsmuster, durchgeführt werden.

Das Staging umfasst eine Laparoskopie oder Laparotomie mit Spülzytologie, Hysterektomie, beidseitiger Adnexektomie, Omentektomie, Appendektomie und Entnahme von multiplen Peritonealbiopsien aus allen vier Quadranten inkl. der Zwerchfellkuppen. Bei Frühstadien muss zusätzlich eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt werden, denn nur diese ermöglicht ein genaues Staging. Falls eine peritoneale Metastasierung und/oder eine lokal fortgeschrittene Erkrankung vorliegen, kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden [10]. Eine komplette Resektion des Tumors ist jedoch erforderlich. Hier ist nicht nur wie früher ein Restbefund von <1 cm Resttumor anzustreben, sondern ein Überlebensvorteil konnte bei einer kompletten R0-Resektion nachgewiesen werden. Dies beinhaltet häufig Multiviszeraleingriffe (Darmresektionen, Peritonektomien, Splenektomien, Leberteileresektionen usw.), was unbedingt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert.

Frühe Stadien des Ovarialkarzinoms können in selektionierten Fällen laparoskopisch operiert werden (Abb. 1). Vor allem wenn eine fertilitätserhaltende Operation geplant ist, ist der minimal-invasive Zugang zu bevorzugen. Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen ist bei Patientinnen mit FIGO-IA-G1- oder FIGO-IC1-G1-Karzinom, bestehendem Kinderwunsch, Ausschluss eines simultanen Endometriumkarzinoms und hoher Compliance nach entsprechender Risikoaufklärung möglich [11].

Chemotherapie

Auf eine postoperative Chemotherapie kann im Stadium FIGO IA G1 sowie beim alleinigen STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma) der Tube verzichtet werden. Dies gilt jedoch nur, wenn – wie oben beschrieben – das Frühstadium durch ein korrektes chirurgisches Staging gesichert wurde.

Der Operation folgt eine adjuvante Chemotherapie, welche selbstverständlicherweise ebenfalls individualisiert, entsprechend den Komorbiditäten der Patientin, angepasst wird. Paclitaxel plus Carboplatin sind als erste Wahl zur Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms etabliert. Die zusätzliche Gabe des gegen VEGF gerichteten Antikörpers Bevacizumab bringt bei Patientinnen mit suboptimal operiertem Stadium-III-Erkrankung und Patientinnen mit Stadium-IV-Erkrankung einen Überlebensvorteil. Trotz vielseitiger tumor- und molekularbiologischer Ansätze konnte leider bis heute kein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Bevacizumab-Therapie nachgewiesen werden, der eine noch individualisiertere Indikationsstellung erlauben würde.

Eine genaue präoperative Beurteilung des Tumors ist meistens nicht möglich. Deshalb wird, um die Operabilität eines Ovarialkarzinoms vor einer allfälligen

Laparotomie zu beurteilen, meistens eine Laparoskopie durchgeführt. Falls bei der Endoskopie das Gefühl entsteht (Stadium IV, ausgedehnter intestinaler/mesenterialer Befall, hoher Fagotti Score), dass keine R0-Resektion erzielt werden kann, muss eine neoadjuvante Chemotherapie in Erwägung gezogen werden.

In der Regel wird dann nach drei Chemotherapie-Zyklen eine Intervalloperation durchgeführt. Unabhängig vom Zeitpunkt der Operation ist eine komplette Resektion der wichtigste Faktor für das Überleben der Patientin. Dies zeigt, dass beim Ovarialkarzinom das gesamte Therapiekonzept unabhängig von der Molekularbiologie des Tumors individualisiert, personalisiert und adaptiert sein muss.

Genetik und Molekularbiologie haben in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie des Ovarialkarzinoms geführt.

Genetik und Molekularbiologie

Die Analyse des BRCA-Status bei Frauen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind, hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Tumorsuppressorgene BRCA1/2 kodieren für Proteine, die an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen beteiligt sind. Wenn BRCA1/2 infolge einer Mutation in ihrer Funktion gestört sind, führt das zu einem Defekt im DNA-Reparaturmechanismus. Dies ist mit einem deutlich erhöhten, im Alter wachsenden Risiko für Mamma- und Ovarialkarzinome bei den Betroffenen verbunden. In der Allgemeinbevölkerung ist das Lebenszeitrisko, an EOC zu erkranken mit ca. 1,5% gering. Das Erkrankungsrisiko steigt bei Vorliegen einer BRCA1-Mutation auf 40–63% oder bei einer BRCA2-Mutation auf 16–27%.

Die Prävalenz für eine Keimbahn-BRCA1/2-Mutation (mBRCA) beim EOC liegt zwischen 15% und 22% [12]. Selbst bei Patientinnen >60 Jahren und mit negativer Familienanamnese liegt bei EOC in >10% eine Keimbahnmutation vor. Bei einer alleinigen somatischen Testung werden 8–10% der Keimbahnmutationen nicht detektiert. Die genetische Untersuchung beim Menschen ist in der Schweiz im Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) geregelt. Eine genetische Testung darf nur erfolgen, wenn vorgängig eine ausführliche Beratung bei einem/r speziell dafür qualifizierten Arzt/Ärztin stattgefunden hat und das informierte Einverständnis der betroffenen Person vorliegt. Die Grundfragen einer Testung sollten jedoch immer gestellt werden:

Warum sollte der BRCA-Status getestet werden?

Die Durchführung eines BRCA-Tests bei EOC-Patientinnen hat bei Nachweis von Keimbahnmutationen nicht nur einen Einfluss auf die Angehörigen (intensivierte Vorsorge, prophylaktische Operationen), sondern ermöglicht je nach Befund den Einsatz von PARP-Inhibitoren als Erhaltungstherapie bei der Erstdiagnose. Die Substanz wirkt als Hemmstoff des Enzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) und verhindert, dass die Krebszellen DNA-Schäden reparieren. Neben dem prädiktiven Aspekt für eine Therapie mit dem PARP-Inhibitor ist die prognostische Bedeutung des Mutationsstatus ein weiterer Grund für die Durchführung eines BRCA-Tests bei Ovarialkarzinom-Patientinnen. BRCA1/2-positive EOC-Patientinnen haben eine höhere 5-Jahresüberlebensrate als Patientinnen ohne BRCA-Mutation.

Es ist sinnvoll, alle Patientinnen mit einem nicht-muzinösen Ovarialkarzinom auf ihren BRCA-Status zu untersuchen – unabhängig von Alter, Familienanamnese und davon, ob es sich um einen high- oder low-grade-serösen Tumor handelt.

Zu welchem Zeitpunkt sollte der BRCA-Status getestet werden?

EOC-Patientinnen sollten nach ihrer Diagnose auf BRCA getestet werden, um frühestmöglich wichtige Informationen zur Krankheitsprognose sowie für das klinische Management zu bekommen.

Keimbahntestung oder somatische Testung des Tumorgewebes?

Die BRCA-Keimbahntestung wird anhand einer Blutprobe und in der Regel mittels Next Generation Sequencing (NGS) durchgeführt. Im Tumorgewebe lassen sich auch die somatischen BRCA1/2-Mutationen detektieren, was auch Patientinnen ohne vererbte Mutation ggf. eine Therapieoption mit dem PARP-Inhibitoren eröffnet. BRCA-Keimbahn- und Tumortestung sind demnach komplementär. Um möglichst alle Patientinnen mit BRCA1/2-mutiertem Ovarialkarzinom zu identifizieren, hat eine Schweizerische Expertengruppe einen Algorithmus vorgeschlagen [13].

Alle Patienten mit somatischer Variante oder Keimbahnvariante in BRCA1 und BRCA2 haben per Definition einen Tumor mit einer Defizienz der homologen DNA-Reparatur (HRD). Weitere 11–15% der Patienten haben eine HRD durch epigenetisches Silencing der BRCA Gene. Es gibt weitere Gene (ATM, BRIP1, NBN, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D usw.), die in die Reparatur der homologen Rekombination (HRR) involviert sind und ebenfalls zu einer HRD führen können. Dies führt zu genomischen Instabilitäten, die das Tumorstadium beschleunigen. Tumoren mit HRD sind durch die zelluläre Empfindlichkeit gegenüber PARP-Inhibitoren gekennzeichnet, weshalb die HRD-Testung zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Die PARP-Inhibitoren stellen eine Möglichkeit für eine individualisierte Therapie dar. Bei Patientinnen

mit einer BRCA-Mutation konnte durch den Einsatz von PARP-Inhibitoren als Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine erneute Platintherapie eine signifikante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie eine klinisch relevante Verlängerung der Zeit bis zur Einleitung einer erneuten Chemotherapie gezeigt werden.

Beim platinresistenten EOC-Rezidiv konnte ein signifikanter PFS-Vorteil mit gewissen PARP-Inhibitoren (Rucaparib, Niraparib) auch bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation, aber mit HRD-Positivität nachgewiesen werden.

Aktuell sind in der Schweiz bei BRCAmut und HRD-Tumoren PARP Inhibitoren als Erhaltungstherapie auch in der Primärtherapie zugelassen. Wenn keine HRD vorliegt, kann erst in der Rezidiv-Situation die Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren gegeben werden.

Endokrine Therapien

Die ersten Berichte über die Expression von Steroidrezeptoren bei epithelalem Ovarialkarzinom wurden in den 1970er Jahren publiziert.

In einem Bericht des Konsortiums „Ovarian Tumor Tissue Analysis“ aus dem Jahr 2013 über 2933 Frauen aus 12 verschiedenen Gruppen wurde eine ER-Expression (schwach oder stark) bei 81% der hochgradigen serösen Karzinome (HGSC), 87% der LGSC, 57% der Fälle der endometrioiden Karzinome, 21% der muzinösen Karzinome und 20% der klarzelligen Karzinome beobachtet, dies mit PR-Expression in 31%, 58%, 67%, 17% bzw. 8% [14].

Seit den 1980er Jahren wurden verschiedene endokrine Therapien (Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Exemes-

tan usw.) bei allen EOC-Subtypen mit unterschiedlichem Erfolg untersucht. Die Wertigkeit einer hormonellen Erhaltungstherapie konnte bei Patientinnen mit einem low-grade-serösen Ovarialkarzinom in mehreren Studien gezeigt werden [15]. In der MATAO-Studie untersucht aktuell die Swiss – GO Trial Group die Wirksamkeit einer Letrozol-Erhaltungstherapie bei ER-positiven epithelialen Ovarialkarzinomen nach einer standard-operativen Therapie und adjuvanten Chemotherapie.

Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Bei 10% der Patienten mit fortgeschrittenem EOC lässt sich eine Defizienz der DNA-Fehlpaarungsreparatur (dMMR) nachweisen. Tumoren mit einer dMMR können Varianten in zellulären Schlüsselsignalwegen akkumulieren und somit zu einer Tumorgenese führen. Ein sensitiver Marker für dMMR ist die Messung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Zusätzlich zeigen dMMR-Tumoren eine erhöhte Tumormutationslast (TMB). Pembrolizumab wurde von der FDA für die Behandlung von nicht-resezierbaren oder metastasierten soliden Tumoren mit dMMR bzw. einer hohen MSI (MSI-H) zugelassen.

Immuntherapien

Tumorzellen missbrauchen Immunkontrollpunkte oder auch Checkpoints, um die gegen sie gerichtete Immunabwehr außer Kraft zu setzen. Hier greifen Checkpoint-Inhibitoren ein. Das sind Antikörper (Anti-PD-1 oder Anti-PD-L1), die gegen tumoreigene Prozesse gerichtet sind, die ansonsten dazu führen, dass T-Zellen durch eine Liganden(PD-L1)-Rezeptor (PD-1)-Interaktion trotz des Erkennens der Tumorzelle in ihrer direkten Aktivität gegen den Tumor gehemmt werden. Durch diese zielgerichtete Therapie

können die Immunzellen den Tumor wieder direkt angreifen. Die Wirksamkeit dieser vielversprechenden Therapien werden zurzeit in verschiedenen Studien auch beim Ovarialkarzinom sowohl im Primärsetting wie beim Spätrezidiv geprüft (Atezolizumab [Anti-PD-L1]; Durvalumab [Anti-PD-L1]).

Ovarialkarzinom: Fazit für die Praxis

- Grundstein der Therapie bleibt primär die operative Therapie mit kompletter Tumoresektion, gefolgt von einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie.
- Minimalinvasive Therapien kommen im Frühstadium infrage.
- Eine Fertilitätserhaltende Chirurgie kann in bestimmten Fällen angeboten werden.
- In definierten Fällen ist eine neo-adjuvante Chemotherapie sinnvoll.
- Die neueren zielgerichteten Substanzen verbinden wir mit noch mehr Hoffnung auf eine personalisierte Medizin sowie effektivere und nebenwirkungsärmere Therapieregime für die individuelle Patientin.

Zusammenfassung

Eine personalisierte Therapie beginnt beim Ovarialkarzinom mit der Diagnose und schliesst die patientinnen- und/oder tumorbedingten Voraussetzungen beim Erstellen des Therapieplanes ein. Dies beinhaltet die Evaluation von Operabilität, Resektabilität, Patientinnen-Fragilität sowie – in Frühstadien – der individuellen Möglichkeit eines Fertilitätserhaltes.

In der Primärtherapie des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms bleibt die primäre Debulking-

Chirurgie mit dem Ziel der makroskopischen Komplettresektion gefolgt von einer platinbasierten Kombinationschemotherapie der Goldstandard. Zu jedem Zeitpunkt der Entscheidungsfindung sollte jedoch eine Individualisierung in Erwägung gezogen werden, falls patientinnen- und/oder tumorbedingte Faktoren ein Abweichen vom Standard erfordern. Die komplexen Anforderungen an diese multimodalen Therapiekonzepte erfordern neben hoher operativer Expertise und etablierten interdisziplinären Strukturen hohe Fallzahlen, um Erfahrung einbringen zu können und auch eine entsprechende Weiterbildung zu ermöglichen.

Die Primärtherapie des Endometriumkarzinoms hat sich aktuell operativ nicht verändert, lediglich die Möglichkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie hat in den letzten Jahren zunehmend Einzug erhalten. Die molekulare Subtypisierung von Endometriumkarzinomen wird voraussichtlich zunehmend eine Rolle in der Wahl der adjuvanten Therapie spielen und die Stratifizierung von Risikogruppen erleichtern.

Generell gilt: Die genetische und molekularbiologische Charakterisierung der Tumore mit entsprechender Beratung und Möglichkeit einer personalisierten Therapie spielt eine immer wichtigere Rolle in jedem Krankheitsstadium und hat zunehmend einen prognostischen, prädiktiven, prophylaktischen und therapeutischen Wert.

Literatur

1. Ott PA et al.: *J Clin Oncol*. 2017; 35:2535–41
2. Zhao S et al.: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110:2916–21
3. Buhtoiarova TN et al.: *Am J Clin Pathol*. 2016; 145:8–21
4. Fader AN et al.: *Clin Cancer Res*. Published online June 29, 2020
5. Hamilton CA et al.: *Br J Cancer*. 2006; 94:642–6
6. Talhouk et al.: *Br J Cancer*. 2015; 113:299–310
7. Talhouk A et al.: *Cancer*. 2017; 123:802–13
8. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C et al.: *Nature*. 2013; 497:67–73
9. Bosse T et al.: *Am J Surg Pathol* 2018; 42:561–8
10. Harter P et al.; *N Engl J Med* 2019; 380:822–32
11. Querleu D et al.; *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27:1534–42
12. Harter P et al.; *PLoS One*. 2017; 12:e0186043
13. Mertz KD et al.; *Schweiz Med Forum*. 2017; 17:816–8
14. Sieh W et al.; *Lancet Oncol* 2013; 14:853–62
15. Gershenson DM et al; *J Clin Oncol* 2017;35:1103–11

Der Transport durch den Eileiter: Wie funktioniert er eigentlich? Und: Eine mögliche Erklärung für die Entstehung einer Eileiterschwangerschaft?

Menschen und Säugetiere haben es gemeinsam: Die Eileiter spielen eine zentrale Rolle bei der Befruchtung und dem Transport von Gameten und Embryonen. Bei allen bewegen sich die ovulierten Cumulus-Oozyten-Komplexe (COC) im Rahmen einer konzertierten Aktion von uteruswärtsschlagenden Zilien, periodischen Muskelkontraktionen und regulierter Flüssigkeitssekretion der Tubarepithelien gegen den Sekretfluss in die Gegenrichtung zum Ovar hin! Die COC gehen rasch durch das Infundibulum durch zur Ampulle. Sie verharren dann am isthmoampullären Übergang (AIJ) für Stunden um nachher weiter zum Uterus transportiert zu werden.

Beim Menschen ist die AIJ auch der Ort der Befruchtung.

So ubiquitär dieses Phänomen ist, so wenig weiss man, wie dieser Ventilmechanismus an der AIJ geregelt wird. Die vorliegenden Experimente erhellen nun den zugrundeliegenden Mechanismus, weshalb nämlich der Flüssigkeitsstrom Richtung Ovar plötzlich nachlässt, die Blockade an der AIJ dadurch aufgehoben wird und der Weitertransport zum Uterus ermöglicht wird. In der vorliegenden eleganten experimentellen Untersuchung an Mäusen wies man eine genetische Ursache für den Mechanismus nach.

Adgrd1 ist ein G-Protein Rezeptor, der im Eileiterepithel exprimiert wird (sowohl im Isthmus wie auch in der Ampulle, sowohl in sekretorischen wie auch zilientragenden Zellen).

Das Team erzeugte weibliche Mäuse ohne Adgrd1-Rezeptor, was zu einer Sterilität mit fehlerhaftem Embryotransport und Steckenbleiben der Embryonen an der AIJ führte. Bei den defekten Mäusen waren sowohl die Zilienaktivität wie auch die Muskelkontraktionen (hin und her wie ein Pendel) normal. Die Muskelaktivität hat eher die Funktion, den Tubenin-

halt „zu mischen“ als fortzubewegen. Bleibt somit der Flüssigkeitsfluss (ovarwärts), der sich zyklisch ändert (stärkerer Flow Richtung Ovar während Ovulation, dann Abschwächung).

Bei den genetisch veränderten Mäusen nahm die Flowintensität nach der Ovulation nicht ab – die Embryonen blieben stecken.

Die Forscher wiesen zudem das Plxdc2-Protein im Cumulus-Oozyten-Komplex (COC) nach. Dieses Protein aktiviert den Adgrd1-Rezeptor und die Flüssigkeitsproduktion nimmt ab. Dieses Flussphänomen ist im Isthmus wegen engen Durchmessers am stärksten (starker Fluss: Stopp an der AIJ).

Die vorliegenden Untersuchungen weisen nicht nur unzweideutig auf eine genetische Basis des Embryotransportes hin, sondern geben auch eine Erklärung für den Ventilmechanismus (vorübergehender Stopp) an der AIJ. Die vorliegenden Daten bilden die Grundlagen für ein neues Modell des intratubaren Transports (Abb. 1).

- Ovulierte COC's werden rasch durch uteruswärts gerichtete Zilienbewegungen zum Isthmoampullären Übergang (AIJ) transportiert.
- Die rhythmischen Muskelkontraktionen (Pendelförmig hin und her) dienen nicht dem Transport, sondern fördern die Durchmischung von COC und Spermien.
- An der AIJ werden die COC's durch einen relativ starken Flüssigkeitsfluss gestoppt (höherer Druck im engen Isthmus führt zu einem starken Flow Richtung Ovar).
- Die graduelle Freisetzung der Kumuluszellen (die Hyaluronsäure-Matrix löst sich auf und setzt das Plxdc2-Protein der Kumuluszelle frei, welches an den Adgrd1-Rezeptor der Tubenepithelien andockt und diesen aktiviert, was zu einer Reduktion der Flüssigkeitsproduktion führt).
- Der Embryo überwindet nun die AIJ-Barriere.

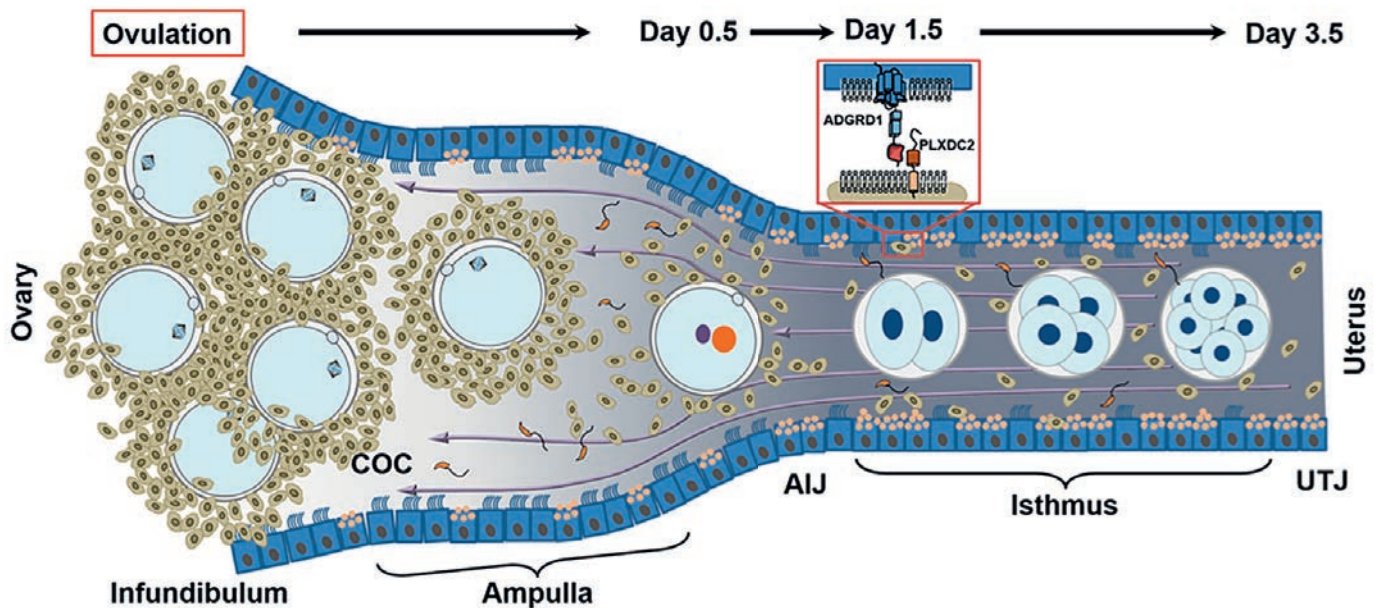


Abb 1. Modell des intratubaren Transports

Das bedeutet, dass die Kumuluszellen nicht nur die Oozytenentwicklung fördern, sondern auch mit dem Eileiter kommunizieren („Cross-Talk“) und so den Transport durch die Tube mitregeln. Der Flüssigkeitsfluss lenkt auch den Spermientransport aus dem Speicherort Isthmus zum Befruchtungsort Ampulle (Bianchi, E. et al.: Nature Commun. 2021; 12:12551).

Kommentar

Die vorliegenden Ergebnisse (vorerst bei Mäusen) zeigen, dass ein wichtiger Regulator des Transportes nicht nur im Tubenepithel liegt, sondern auch im „Paket“ (Cumulus-Oozyten-Komplex). Erst eine Interaktion dieser beiden ermöglicht den Weitertransport des Embryos. Die Autoren spekulieren, dass Störungen in diesem „Cross-Talk“ auch bei ungeschädigten Eileitern zu einer Blockade des Embryos an der AIJ führen könnte und der sich dann am Ort weiter entwickelnde Embryo hier

implantieren könne. Die Folge davon wäre dann eine Eileiterschwangerschaft.

Ein interessanter Gedanke, der Anlass zu weiteren Untersuchungen in dieser Richtung geben sollte.

Michael K. Hohl

Ovarialkarzinom bei einem Transgender-Mann: Ein komplexer Fall

Ein Case-Report ist unüblich in dieser Rubrik. Dieser aber ist so facettenreich, dass ich ihn gerne teilen und kommentieren möchte: Ein 36-jähriger Transgender-Mann (biologisch als Frau geboren, unter transdermaler Testosterontherapie) wird mit Unterbauchschmerzen eingewiesen. Ein zystisch solider Adnextumor rechts wird als Ursache der Beschwerden ausgemacht. Dieser wird per Laparoskopie entfernt, er stellt sich als endometrioides Karzinom heraus, die Symptoma-

tik resultiert aus einer Torquierung. Im Verlauf findet die Komplettierungsoperation mit Hysterektomie, kontralateraler Adnexektomie, Omentektomie und pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie statt. Anschliessend erfolgt die adjuvante Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin. Das Tumorstadium des endometrioiden Tumor ist FIGO IIA, G2. Immunhistochemisch wird eine Rezeptor-Positivität für Östrogene, Progesteron und Androgene festgestellt. Genau an diesem Punkt beginnt die besondere Diskussion über die weitere Behandlung des Patienten, insbesondere über die Möglichkeit der weiteren Testosteronapplikation. Androgene können einen karzinogenen Effekt auf das Endometrium haben. Wir kennen diesen Effekt in der Praxis von androgenproduzierenden Keimstrangstromatumoren wie dem Sertoli-Leydigzelltumor, der nicht selten zu einem synchronen Endometriumkarzinom führt. Hat also die Androgentherapie in diesem Fall zu einer malignen Transformation eines Endometrioseherdes im Ovar geführt? Möglich ist dies, aber im aktuellen Fall natürlich nicht zu beweisen. Spannend ist auch die Frage, ob die Testosterontherapie nach der adjuvanten Chemotherapie wieder begonnen werden kann. Hierzu liegen erwartungsgemäss keine validen Daten vor, generell sollte eine Hormongabe sicher kritisch diskutiert werden. Im vorliegenden Fall entscheidet sich der Patient gegen die Fortführung der endokrinen Therapie. Bei dem jungen Patienten muss in der Nachsorge ein besonderes Augenmerk auf die psychosoziale Situation und auch die Knochengesundheit gelegt werden.

Kommentar

Dieser Fallbericht ist aussergewöhnlich und komplex. Transgender wird aktuell viel in Medien thematisiert und enttabuisiert. Es ist anzunehmen, dass Hormonbehandlungen in diesem Kontext zunehmen werden und somit auch ähnlich komplexe medizinische Fragestellungen (Aubrey C et al., Gyn Onc 2021; 161(2):342–6).

Martin Heubner

FGM/FGC in der Schweiz – wie hoch ist die Prävalenz?

Wir werden in der gynäkologisch-geburtshilflichen Sprechstunde, aber auch in der Pädiatrie, Hausarztmedizin und Inneren Medizin und Urologie medizinisch, menschlich und sozial mit den Aspekten der weiblichen Genitalbeschneidung und -verstümmelung (FGM/FGC) konfrontiert. Nicht ganz zu Unrecht fragen wir uns, wie viele Mädchen und Frauen in der Schweiz eigentlich davon betroffen sind, warum wir so viele oder gar keine von diesen Mädchen und Frauen in den Sprechstunden sehen und welche Probleme daraus resultieren können. Der folgende Artikel beleuchtet die Prävalenz in der Schweiz.

Mit zunehmender Migration werden wir mit Aspekten, die vielleicht vor 100 Jahren in der Schweiz noch nicht endemisch waren, konfrontiert; die weibliche Genitalbeschneidung und -verstümmelung (FGM/FGC) gehört sicherlich zu diesen Themen dazu. In der Geburtshilfe werden wir mit Fragen der Defibulation und Re-Infibulation, erhöhten Sektioraten und Wundheilungsfragen konfrontiert, in der gynäkologischen Sprechstunde mit Dyspareunie, Infertilität, Menstruationsproblemen und urogynäkologischen Beschwerden.

Es stellt sich immer einmal wieder die Frage, wie häufig solche Probleme eigentlich vorkommen und wie hoch möglicherweise auch die Dunkelziffer ist.

Sprachbarrieren, soziale Umstände und kulturelle Hindernisse sorgen möglicherweise für eine grössere Dunkelziffer, als wir erahnen.

Die vorliegende Studie versucht eine Einschätzung der Prävalenz des FGM/FGC anhand von statistischen Einschätzungen.

Analysiert und detailliert werden Prävalenzdaten aus den Herkunftsländern und diese dann umgerechnet auf die aus den Ursprungsländern gemäss Bundesamt für Statistik in der Schweiz gemeldeten Personen. Nicht ganz überraschend – im Vergleich zum Jahr 2009 waren etwas über 9000 Mädchen und Frauen mit

Table 2 Migrant Women and Girls in Switzerland 2010–2018

Country	Swiss 2010 Migrants Living in Switzerland (WOMEN & GIRLS)	Swiss 2011 Migrants Living in Switzerland (WOMEN & GIRLS)	Swiss 2012 Migrants Living in Switzerland (WOMEN & GIRLS)	Swiss 2013 Migrants Living in Switzerland (WOMEN & GIRLS)	Swiss 2014 Migrants Living in Switzerland (WOMEN & GIRLS)	Swiss 2015 Migrants Living in Switzerland (WOMEN & GIRLS)	Swiss 2016 Migrants Living in Switzerland (WOMEN & GIRLS)	Swiss 2017 Migrants Living in Switzerland (WOMEN & GIRLS)	Swiss 2018 Migrants Living in Switzerland (WOMEN & GIRLS)
Benin	116	124	147	156	145	150	146	143	127
Burkina Faso	185	180	181	180	187	189	189	199	192
Cameroon	2694	2724	2721	2728	2724	2741	2780	2737	2705
Central African Republic	28	27	31	24	25	24	29	33	33
Chad	59	57	62	73	71	70	68	64	64
Djibouti	11	13	14	14	15	18	19	16	18
Egypt	648	738	781	813	826	827	834	855	854
Ethiopia	3338	3017	7321	8388	10300	12859	14339	15820	16543
Ethiopia	1485	1535	1668	1772	1847	1946	2050	2076	2095
Gambia	64	68	86	98	106	123	121	130	141
Ghana	683	688	701	707	715	708	714	715	723
Guinea	215	229	260	289	287	299	319	335	362
Guinea-Bissau	19	34	45	49	47	54	53	54	61
Iraq	2768	2821	2794	2809	2901	3490	3719	3725	3804
Ivory Coast	885	921	958	976	984	976	971	1006	1008
Kenya	987	902	922	934	972	999	1023	1028	1072
Liberia	64	66	69	69	63	62	60	59	56
Mali	106	103	115	117	121	104	108	108	115
Mauritania	30	35	35	31	31	28	27	33	32
Niger	41	39	40	42	44	48	42	41	49
Nigeria	498	795	680	637	689	900	909	897	907
Senegal	488	522	547	567	581	632	636	675	672
Serra Leone	79	71	75	68	64	76	71	74	72
Somalia	2268	2396	2648	2705	2919	3031	3243	3279	3280
Sudan	256	274	288	286	312	324	373	373	409
Tanzania	163	165	162	170	174	177	184	183	188
Togo	568	599	628	648	680	697	699	688	687
Uganda	222	214	219	222	214	204	210	235	233
Yemen	210	225	239	250	271	277	286	270	278
Total	18356	21585	24818	26823	28425	32038	34302	35797	36898

(Aus: Cottler-Casanova, S. et al. BMC Public Health; 2021 May 29; 21:1011)

FGM/FGC geschätzt, im Jahr 2018 über 21 000, was mehr als eine Verdoppelung bedeutet. Eine Hauptkritik an dieser Publikation ist die lediglich indirekte Einschätzung dieser Zahlen, die viele Pitfalls und Schwächen aufweist; spannend wäre es z.B. gewesen, diese geschätzten Zahlen mit den Qualitätskontrollen der Universitätskliniken und anderer grösserer Spitäler, die das betroffene Klientel betreuen, zu vergleichen und Schlüsse bezüglich der hauptsächlich vorliegenden medizinischen Problematiken ziehen zu können. Es werden zwar sicherlich interessante Daten gezeigt, die uns noch bewusster machen, wie sehr die Aspekte von FGM/FGC in unserem Alltag erscheinen, und dass wir als GynäkologInnen uns hinsichtlich Diagnostik und Therapie kenntlich machen müssen, der direkte klinische Bezug fehlt aber leider. Wir erwarten mit Spannung die Folgestudien, die uns Einblick in den klinischen Alltag mit Mädchen und Frauen, die FGM/FGC haben, geben.

Annette Kuhn

Präeklampsie am Termin: die Relevanz einer breiteren Definition des Syndroms

Wenn wir an Präeklampsie denken, dann fallen uns stets die Verläufe mit schwerer Hypertonie, schwer kranker und gefährdeter Frau in einem frühen Gestationsalter ein. Ich erinnere mich immer wieder (und auch gerne) an die Bilder im Netter-Atlas zu diesem Thema. Dort war noch die EPH-Gestose abgebildet als diagnostische Trias von generalisierten Ödemen („E“ für edema), Hypertonie und Proteinurie. Das Screening nach diesen Symptomen und Laborparametern hat dazu geführt, dass die Mortalität und Morbidität in den letzten 100 Jahren v.a. in den industrialisierten Ländern durch frühzeitige Intervention eindrücklich abgenommen hat. In England liegt die Präeklampsie als Ursache der maternalen Mortalität an 11. Stelle! [1] Heutzutage haben wir auch – ähnlich dem Screening nach Down-Syndrom – ein potentes Tool, um Frauen mit erhöhtem Risiko für eine frühe (<37 Wochen) Präeklampsie zu identifizieren und dieses Risiko mit einer simplen Gabe von 150mg Aspirin abends signifikant zu senken [2]. Die meisten PE werden nach der 37. Woche manifest und können initial weniger spektakulär verlaufen. Dies hat auch dazu geführt, dass gewisse Exponenten von einer anderen Pathophysiologie der späten Präeklampsie ausgehen und von „maternal“ bzw. „metabolischer“ als Gegensatz zur „plazentaren“ Präeklampsie reden. Das mag wohl richtig sein, da eine hohe Korrelation mit Gestationsdiabetes und auch Adipositas bekannt ist. Dazu kommt auch, dass der Screeningtest im ersten Trimenon für diese späten Formen nicht zu funktionieren scheint. Zurückkommend auf den Netter-Atlas wurden im Verlauf der Jahre die Ödeme als Zeichen der Präeklampsie aus der Definition entfernt, da diese offenbar zu unspezifisch waren. In der heutigen Zeit ist der Trend jedoch ganz anders. Die Erkenntnis, dass die Präeklampsie ein Syndrom darstellt und die „einfache“

che“ Definition Hypertonie und Proteinurie die Dynamik des Krankheitsbildes zu wenig gut zu erfassen vermag bzw. zu statisch ist, haben verschiedene Gesellschaften neue Kriterien eingeführt, welche dem Rechnung tragen. Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit hat genau dies untersucht [3]. Inwieweit können zusätzliche Parameter assoziiert mit Hypertonie besser differenzieren, welche Frauen ein schlechte-

res Outcome haben? Tabelle 1 fasst die verschiedenen Definition zusammen. Dabei geht klar hervor, dass die Proteinurie lediglich noch für die klassische oder traditionelle Präeklampsie eine Rolle spielt.

Aus einer relativ simplen Definition ist nun ein komplexes Unterfangen geworden, ein Kaleidoskop von Klinik und Laboruntersuchungen, welche in verschiede-

nen Kombinationen auch als Präeklampsie bezeichnet werden können. Unter all diesen zusätzlichen Faktoren scheinen die Angiogenesemarker sFlt-1 und PlGF sowie deren Ratio eine wichtige Rolle zu spielen. Eine Dominanz der anti-Angiogenese zusammen mit Informationen zur placentaren Funktion (Gruppe ISSHP-MF-AI in der Grafik) scheinen einen ungünstigen Verlauf am besten zu erfassen [3, 4].

Diese Erkenntnisse bestätigen eine frühere Untersuchung, welche ebenfalls zeigen konnte, dass eine restriktive Definition der Präeklampsie eine niedrigere Detektionsrate für Komplikationen aufgewiesen hat als eine breiter gefasste Definition [4]. Jedenfalls sind wir noch weit weg von einer besseren bzw. einheitlicheren Definition dieses Syndroms. Die Ursache bleibt weiterhin unklar, auch wenn die Angiogeneseparameter neue Impulse gesendet haben.

Tab. 1. Verschiedene Definition einer Präeklampsie basierend auf Hypertonie und einer oder mehreren Merkmalen (Kopie aus [3]).

SUPPLEMENTAL TABLE

Definitions of de novo preeclampsia, based on new-onset hypertension with one or more other features

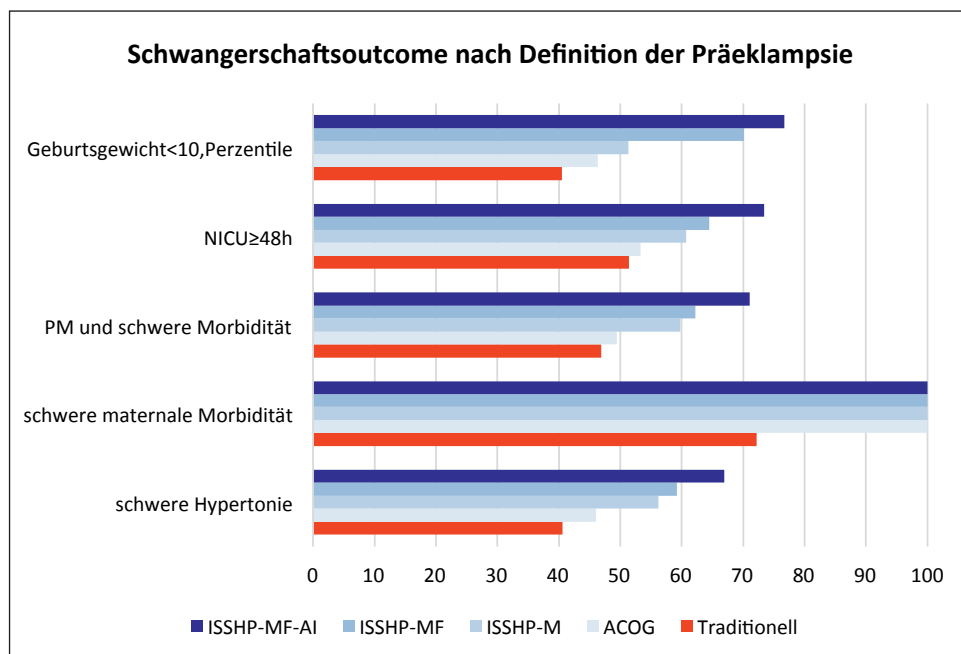
Outcome	Traditional	ACOG	ISSHP		
			ISSHP-M	ISSHP-MF	ISSHP-MF-AI
Proteinuria ^a	●	●	●	●	●
Maternal symptoms					
Headache ^b		●	●	●	●
Visual symptoms ^c		●	●	●	●
Maternal signs					
Eclampsia	-	-	●	●	●
Altered mental status	-	-	●	●	●
Blindness	-	-	●	●	●
Stroke	-	-	●	●	●
Clonus	-	-	●	●	●
Pulmonary edema	-	●	-	-	-
Maternal routine laboratory tests					
Platelet count < 150 × 10 ⁹ /L	-	-	●	●	●
Platelet count < 100 × 10 ⁹ /L	-	●	●	●	●
DIC	-	-	●	●	●
Hemolysis	-	-	●	●	●
Serum creatinine ≥ 90 μmol/L or ≥ 1 mg/dL	-	-	●	●	●
Serum creatinine > 1.1 mg/dL	-	●	●	●	●
Serum creatinine doubling in the absence of other renal diseases	-	●	-	-	-
AST or ALT ≥ twice normal (≥ 65 IU/L)	-	●	●	●	●
AST or ALT > 40 IU/L	-	-	●	●	●
Uteroplacental dysfunction					
Intrauterine fetal death	-	-	-	●	●
FGR at screening ^d	-	-	-	●	●
Abnormal angiogenic markers at screening ^e	-	-	-	-	●

The solid dot means that the outcome was included in the definition. The dash means that it was not.

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; DIC, disseminated intravascular coagulation; EFW, estimated fetal weight; FGR, fetal growth restriction; ISSHP, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; ISSHP-M, ISSHP maternal definition; ISSHP-MF, ISSHP maternal-fetal definition; ISSHP-MF-AI, ISSHP maternal-fetal plus angiogenic imbalance definition; PI, pulsatility index; PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

^a Proteinuria was defined as ≥ 2+ by urinary dipstick testing, ≥ 30 mg/mmol or 0.3 mg/dL by protein-to-creatinine ratio, or ≥ 0.3 g/d by 24-hour urine collection; ^b Headache was defined by the ACOG as new-onset headache unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses, whereas the ISSHP defined headache as "severe"; ^c Visual symptoms were not defined by the ACOG but were defined by the ISSHP as persistent visual scotomata; ^d FGR was not defined by the ISSHP but was taken here to be the EFW < 3rd percentile or EFW at the 3rd to 9th percentile with abnormal Dopplers, defined as any of uterine artery PI > 95th percentile, umbilical artery PI > 95th percentile, or middle cerebral artery PI < 5th percentile. This definition incorporates the abnormal umbilical artery Dopplers listed by the ISSHP as a separate criterion; ^e Angiogenic imbalance was defined as a PlGF < 5th percentile or a sFlt-1-to-PlGF ratio > 95th percentile for gestational age.

Lai et al. Preeclampsia definitions and their relationship with outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2021.



Literatur

1. Knight M et al. on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care – Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2016–18. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2020
2. Rolnik DL et al., Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med 2017; 377: 613–22
3. Lai J et al., Am J Obstet Gynecol 2021;224:518.e1–11
4. Duhig KE et al., Lancet 2019 May 4; 393(10183):1807–18
5. Magee LA et al. BJOG 2021; 128:1373–82

Luigi Raio

Alter, kardiale Hämodynamik und Inzidenz von SGA

Das in den meisten industrialisierten Ländern beinahe linear ansteigende Alter der Frauen zum Zeitpunkt ihrer ersten Geburt gilt als ein Risikofaktor für einen ungünstigen Schwangerschaftsverlauf. Tatsächlich gibt es eine Assoziation zwischen fortgeschrittenem Alter (≥ 35 Jahre) und Frühgeburtlichkeit, SGA und perinataler Mortalität [1, 2]. Eine mögliche Ursache für diese Assoziation könnte eine gestörte oder insuffiziente maternale, hämodynamische Antwort auf die Bedürfnisse der Schwangerschaft sein. Der biologische Mechanismus des Alterns auf das Herzkreislaufsystem scheint getriggert zu sein durch eine reduzierte Gefäßcompliance, eine gestörte endothelabhängige Vasodilatation und Hypertonie [3]. Auf kardialer Ebene postuliert man eine reduzierte Pumpleistung bedingt durch den Verlust von Myozyten und milder Hyper-

trophie und verringerter Sensibilität gegenüber dem Sympathikus. Es wurde auch eine Assoziation gefunden zwischen Alter und höherer Impedanz im uterinen Kreislauf, Gefäßsteifigkeit (Stiffness), systemischem Gefäßwiderstand und diastolischem Blutdruck. Diese Parameter sind sehr suggestiv für eine altersbedingte, kardiovaskuläre Dysfunktion.

Tatsächlich stellt die Schwangerschaft eine gewaltige Belastung für das Herzkreislaufsystem dar. Eine gestörte Anpassung wird heutzutage auch als mögliche Ursache für die Entwicklung einer Präeklampsie (PE) mit oder ohne Plazentainsuffizienz angesehen, was auch den Kreis schliessen würde zwischen PE und späteren kardiovaskulären Erkrankungen. Das klassische Profil dabei ist ein tiefes Herzminutenvolumen (HMV) mit hohem peripheren Widerstand [4].

In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie von Ling HZ et al. [5] wurde der Einfluss des maternalen

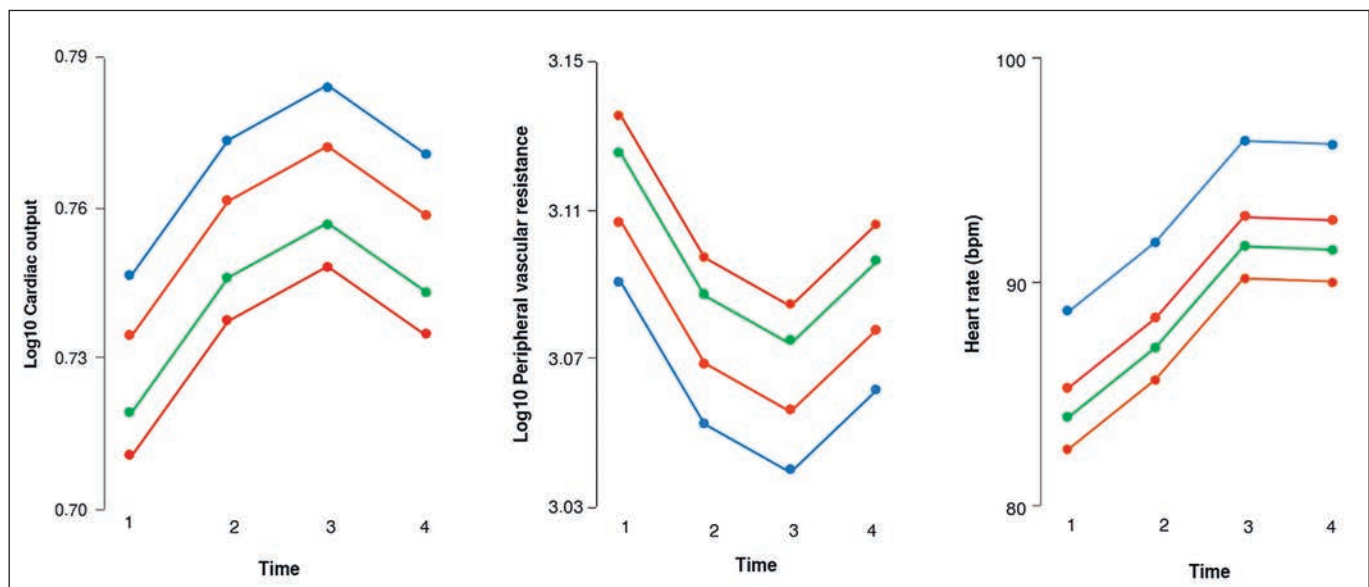


Abb. 1. Verhalten des HMV (cardiac output), des peripheren Widerstandes (peripher vascular resistance) und der Herzfrequenz (heart rate) in Gruppe 1, <25 Jahre (blaue Linie); Gruppe 2, 25–30 Jahre (rote Linie); Gruppe 3, 30.1–34.9 Jahre (grüne Linie) und Gruppe 4, ≥35 Jahre (dunkelrote Linie) [5].

Alters auf die kardiale Adaptation longitudinal untersucht. Es wurden vier Altersgruppen definiert <25 Jahre, 25–30, 30.1–34.9 und ≥35. Erwartungsgemäss wiesen die Frauen in Gruppe 1 das höchste HMV mit dem niedrigsten peripheren Widerstand auf und umgekehrt die Frauen der Gruppe 4 hatten einen signifikant höheren peripheren Widerstand und ein tieferes HMV. Soweit so gut. Komisch aber, dass in Gruppe 1 und 2 mit besserer kardiovaskulärer Funktion die Kinder insgesamt leichter waren und die Inzidenz von SGA-Kindern signifikant höher war. Hinsichtlich Präeklampsie wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Was ich etwas schade finde, ist, dass man keine gute Erklärung präsentiert hat für diese Resultate. Etwas mehr Nikotin bei den Jungen und vielleicht bessere sozioökonomische Faktoren bei den älteren Frauen wurden als mögliche Ursachen für diese Unterschiede postuliert. Mei-

nes Erachtens spielt neben der kardialen und vaskulären Adaptation auch die renale bzw. die intravasale Volumen Anpassung eine wichtige Rolle. Leider wurden keine Faktoren bestimmt, welche über diese Prozesse Auskunft geben könnten. Jedenfalls waren die Kreislaufparameter zwar signifikant unterschiedlich, ob dies auch klinisch relevant ist, zeigen die erwähnten Resultate nicht.

Literatur

1. Laopaiboon M et al., BJOG 2014; 121:49–56
2. Huang L et al., CMAJ 2008; 178:165–72
3. Lakatta EG et al., Circulation 2003; 107:139–46
4. Stott D et al., Ultrasound Obstet Gynecol. 2018; 52:359–64
5. Ling HZ et al., Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 ; Feb 16

Luigi Raio

... dass Bakteriophagen zur Therapie von Harnwegsinfektionen erfolgreich eingesetzt können?

Die Studie, bei der bei Männern, die eine transurethrale Prostatarsektion benötigen und Harnwegsinfekte hatten, wurde randomisiert in eine mit Antibiotika behandelte Gruppe und eine mit Bakteriophagen therapierte Gruppe (Pyophage) sowie eine Placebogruppe eingeteilt. Die mit Bakteriophagen behandelte Gruppe schnitt hier nicht schlechter als die Antibiotikagruppe ab. Eine Bakteriophagentherapie ist eine absolute Novität, die unter dem Aspekt zunehmender bakterieller Resistenzen eine hohe Brisanz hat. Nachteil ist sicher, dass die Bakteriophagen instilliert werden müssen; trotzdem: ein neuer, spannender Therapieansatz! (Leitner L et al.: Lancet Infect Dis 2021 Mar; 21:427–36)

Annette Kuhn

... dass die operative Entfernung der Zervix uteri nach suprazervikaler Hysterektomie mit einem hohen Komplikationsrisiko einhergeht?

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten von 1140 Patientinnen (2010–2014) ausgewertet, bei denen nach vormals erfolgter suprazervikaler Hysterektomie die operative Zervixstumpfentfernung erfolgte. Bei

immerhin 18% war ein Malignom die Indikation, Prolapszustände, Blutungen und Myome stellten weitere Indikationen dar. Die Gesamtkomplikationsrate wurde mit 38% angegeben. Blutungen (25%) inklusive transfusionspflichtiger Blutungen (15%) gehörten zu den häufigsten Komplikationen. Die mittlere Verweildauer im Spital betrug zwei Tage (McHale MP et al.: Obst&Gyn 2021; 137:831–6).

Kommentar

Auch wenn jedem erfahrenen Operateur bewusst ist, dass die sekundäre Zervixstumpfexstirpation technisch anspruchsvoll sein kann, überrascht die hohe Komplikationsrate. Kritisch anzumerken ist, dass nur in 11,5% der Fälle die Operation laparoskopisch erfolgte. Es kann gemutmasst werden, dass dies hierzulande anders aussähe. Insgesamt geht man davon aus, dass das Risiko für diesen Eingriff nach suprazervikaler Hysterektomie bei etwa 1% liegt, also insgesamt niedrig ist. Dennoch sollte auch vor dem Hintergrund dieser Daten kritisch hinterfragt werden, wann die Zervix uteri tatsächlich in situ belassen werden sollte.

Martin Heubner.

... dass das Risiko einer Hirnerschütterung beim Fußballspielen bei weiblichen Teenagern doppelt so hoch war?

Die Studie aus den USA untersuchte Daten von 40 000 weiblichen und 440 000 männlichen High-School-FussballerInnen. Das relative Risiko, eine Hirnerschütterung zu erleiden, war für Mädchen fast doppelt so hoch (RR 1.88, 95% CI 1,69–2,09; $p < 0,001$).

Ob Hirnerschütterungen bei Mädchen einfach häufiger rapportiert wurden, bleibt ungeklärt. Die Autoren kommentieren aber, dass Fussballerinnen schwächere Halsmuskeln und einen kleineren Halsumfang hätten, was umgekehrt proportional sei für lineare und rotationale Beschleunigungen bei Kopfbällen (Bretzin AC. et al.: JAMA NetwOpen 2021;4:e218191).

Kommentar

Diese Daten werden relevant sein, falls sich bestätigt, dass beim Sport erlittene Gehirnerschütterungen das Demenzrisiko erhöhen.

Michael K. Hohl

... dass bei Jugendlichen das konventionelle Zigarettenrauchen zunehmend von E-Zigaretten abgelöst wird?

Eine kürzliche Studie aus Amerika hat die Entwicklung von Zigarettenrauchen und dem Gebrauch von E-Zigaretten im Zeitraum von 2004 bis 2018 analysiert und kam zu folgendem Ergebnis: Es zeigt

sich eine deutliche Tendenz zu weniger Zigarettengebrauch mit einer Zunahme der E-Zigaretten. Sicherlich spielen öffentliche Kampagnen, die sich gegen den Tabakgebrauch richteten und die im 2012 gelauncht wurden, auch einen Einfluss auf diese Zahlen. Als psychosoziale Risikofaktoren für Zigarettenrauchen waren das männliche Geschlecht, älterer Jahrgang, Zusammenleben mit einem Raucher und Gebrauch anderer Tabakprodukte; im Gegensatz dazu waren E-Zigarettenraucher jünger und mit niedrigem Risiko für den Zigarettengebrauch, wären E-Zigaretten nicht im Umlauf (Creamer MR et al.: U.S. youth, 2004–2018; 2021 Jan; 142:106316).

Annette Kuhn

... dass bariatrische Chirurgie das Brustkrebsrisiko senken kann?

Eine Metaanalyse von elf Studien mit insgesamt über einer Million übergewichtiger Patientinnen wurde durchgeführt. 9.5% dieser Patientinnen wurden bariatrisch operiert. Der mediane BMI vor Intervention war in beiden Gruppen gleich (44.8 resp. 44.6). Nach einem medianen Follow-Up von 4.7 Jahren (nach OP) respektive 2.7 Jahren (ohne OP) zeigte sich eine signifikante relative Risikoreduktion von 50% für die Diagnose von Brustkrebs durch die bariatrische

sche Operation. Auch höhergradige Tumorstadien wurden signifikant seltener in der operierten Gruppe beobachtet.

Kommentar

Der Effekt von Übergewicht auf das Brustkrebsrisiko ist bekannt. Die vorliegenden Daten sind eindrücklich, insbesondere unter Berücksichtigung der relativ kurzen Follow-Up-Zeit (Lovrics O et al., Am J Surg 2021; in press).

Martin Heubner

... dass trotz einer strikten Blutdruckkontrolle das Risiko für Komplikationen wie schwere Hypertonie, Präeklampsie und SGA bei Frauen mit chronischer Hypertonie im ersten Trimenon hoch bleibt (Nzelu et al., Am J Obstet Gynecol 2018; 218:337.e1–7)

Kommentar

In dieser Ausgabe der FHA bin ich weniger diversifiziert vorgegangen mit den für Sie gelesenen Studien als sonst. Das hat auch damit zu tun, dass ich meinen Schreibtisch etwas aufgeräumt habe und gerade diese zwei Studien dabei zum Vorschein gekommen sind. Nun, Frauen mit chronischer Hypertonie im ersten Trimenon haben in dieser Studie ein Risiko von 27%, eine schwere Hypertonie (>160/100 mmHg) zu entwickeln, 23% für Präeklampsie und 17% für SGA (Gewicht <5. Perzentile). Diese Komplikati-

onen nehmen nicht ab unter antihypertensiver Medikation! Im Gegenteil, von 11%, 7% und 13% bei Frauen ohne Blutdruckmedikamente auf 22%, 16% und 18% bei normotensiven Frauen unter medikamentöser Blutdrucksenkung und 52%, 20% und 21% bei persistierend hypertensiven Frauen trotz Medikamenten. Es ist etwas enttäuschend, dass gerade in dieser Hochrisikogruppe das Aspirin kaum eine Wirkung zeigt. Weitere Studien werden folgen, welche vielleicht Statine oder Metformin als Prophylaxe verwenden werden.

Luigi Raio

... dass Brustkrebs jetzt weltweit die häufigste Krebsart ist?

Mammakarzinome haben laut WHO Lungenkrebs übertroffen, auf Platz 3 liegen Kolorektalkarzinome. Man schätzt, dass weltweit jährlich 2,3 Millionen neue Mamma-Ca Fälle diagnostiziert werden (11,7% aller Krebserkrankungen). Übergewicht gilt als einer der Haupttreiber dieser Zunahme.

Die WHO schätzt auch, dass ca. 1/3 aller Krebstodesfälle auf Tabak, einen hohen BMI, spärlichen Früchte- und Gemüsekonsum, fehlende körperliche Aktivität und Alkohol zurückgehen (Reuters Health Information 2021, Medscape Feb 02/21).

Michael K. Hohl

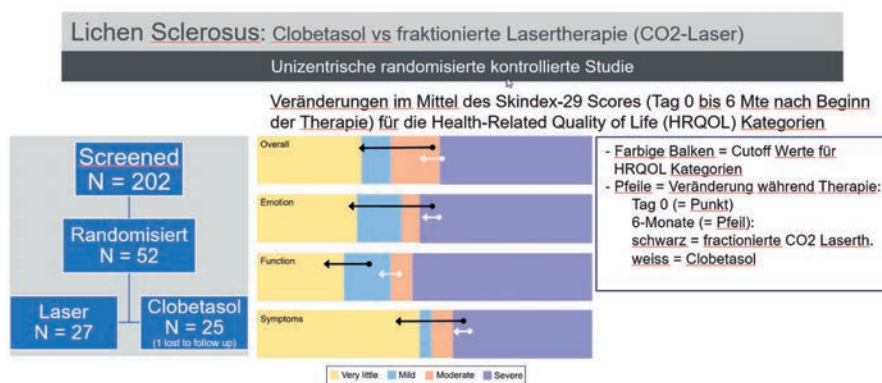
... dass bei Lichen Sclerosus der Vulva eine fraktionierte CO₂-Lasertherapie besser als eine Lokaltherapie mit Clobetasolpropionat ist?
(Burkett LS et al.; Obstet Gynecol, 2021; 137:968–78)

Michael D. Mueller

... dass bei Frauen mit symptomatischen Uterusmyomatosus eine Relugolix-Kombinationstherapie (40 mg Relugolix, 1 mg Estradiol, 0,5 mg Norethindrone Acetate) im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome führt?

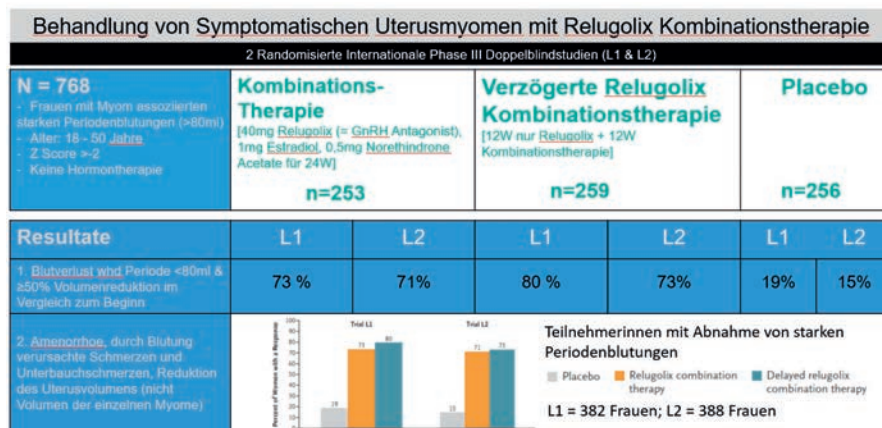
(Al Hendy et al.; N Engl J Med 2021; 384:630–42)

Ruggeri Giovanni



Die fraktionierte CO₂-Laserbehandlung zeigte eine signifikante Verbesserung der subjektiven Symptome und objektiven Messungen im Vergleich zu Clobetasolpropionat

[Burkett LS, et al.: Obstet Gynecol 2021;137:968–78]



Im Vergleich zu Placebo führte eine Relugolix-Kombinationstherapie bei Frauen mit Uterusmyomen zu einer signifikanten Verringerung der Blutungen bei Erhaltung der Knochendichte.

[Al Hendy et al.; N Engl J Med 2021;384:630-42]

Dr. Regina Cap-Lanz
Langenthal
PD Stefan Mohr
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern

Cornuale Extrauterin gravidität: Vorher – Nachher

Die 35-jährige Patientin hatte vor sechs Jahren eine interstitielle (cornuale) EUG links mit positiver fetaler Herzaktion und SSL 8.5 mm der 6 2/7 SSW entsprechend, bHCG 31'124 U/l. Sie erhielt eine laparoskopische Exzision der cornualen Schwangerschaft und Salpingektomie links. Hierbei wird der zu exzidierende Bereich mit Noradrenalin oder Vasopressin unterspritzt,

eine Tabaksbeutelnaht proximal der Basis der EUG vorgelegt und der Befund mit der monopolaren Nadel entfernt. Anschliessend wird die Tabaksbeutelnaht extrakorporell geknüpft (Abb. 1) und die Uteruswand mit V-Loc adaptiert (Abb. 2). Tube und EUG werden im Bergesack extrahiert (Abb. 3) und das HCG bis unter die Nachweisgrenze kontrolliert.

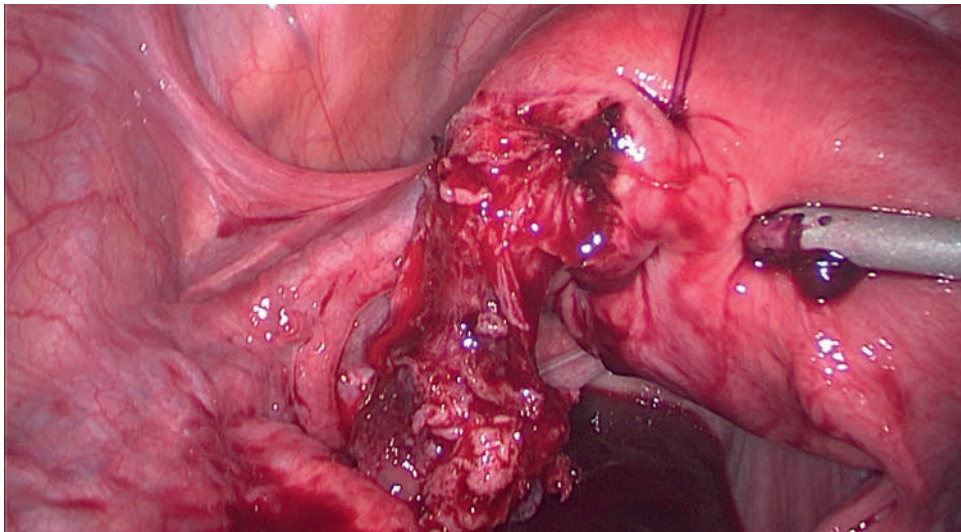


Abb. 1. Tabaksbeutelnaht proximal der linken Tube

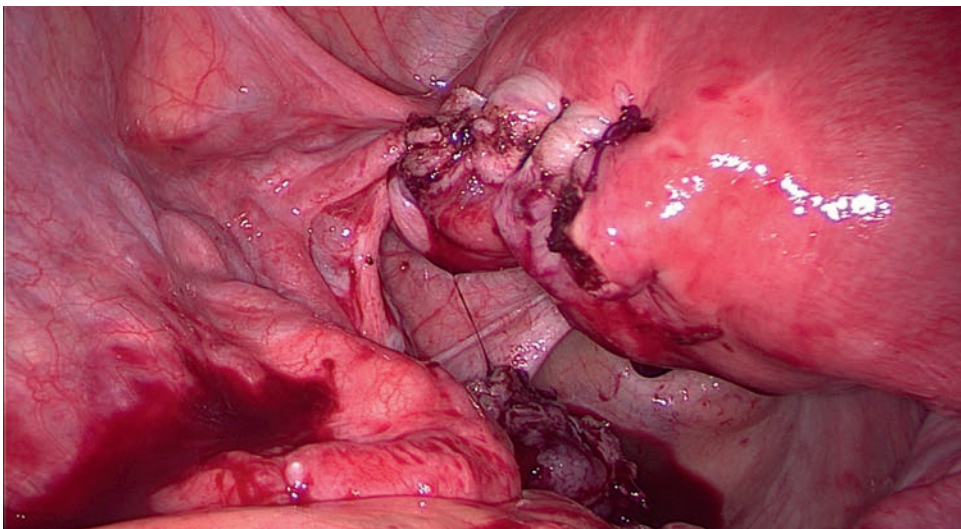


Abb. 2. Adaptation der Uteruswand mit einem Faden mit Widerhaken (V-loc 2.0)

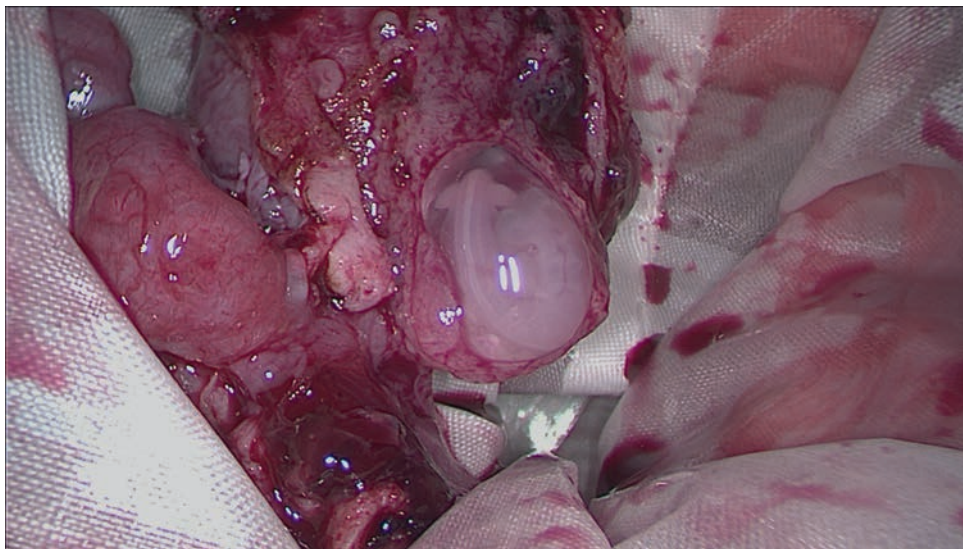


Abb. 3. Entfernung der linken Tube und des Schwangerschaftsproduktes im Bergebeutel

Definiert ist eine interstitielle EUG durch ihren Sitz im uterinen Teil der Tube. Sie ist selten und tritt in 5–7% aller EUG auf.

Beschriebene Behandlungsoptionen sind

- Injektion von Methotrexat oder Kaliumchlorid,
- LSC,
- Laparotomie,
- Embolisierung der Uterinae,
- Hysterektomie,

wobei aufgrund der fortgeschrittenen Schwangerschaftswoche bei Diagnose einer cornualen EUG die lokalen Injektionen oft erfolglos sind.

Die EUG wird mittels Cornuostomie oder cornualer Resektion entfernt, meist begleitet von einer Salpingektomie (Nirgianakis K et al., Arch Gynecol Obstet 2017; Bhagavath B et al., Fertil Steril 2021).

Speziell an dem hier beschriebenen Fall ist, dass die Patientin zwei Jahre nach der Operation wegen der cornualen EUG spontan schwanger wurde und wegen

Geburtsstillstand eine Sectio caesarea gehabt hat. Bei der Sectio konnte der Uterus genau inspiziert werden. Abgesehen von der fehlenden Tube war der Uterus unauffällig (Abb. 4).

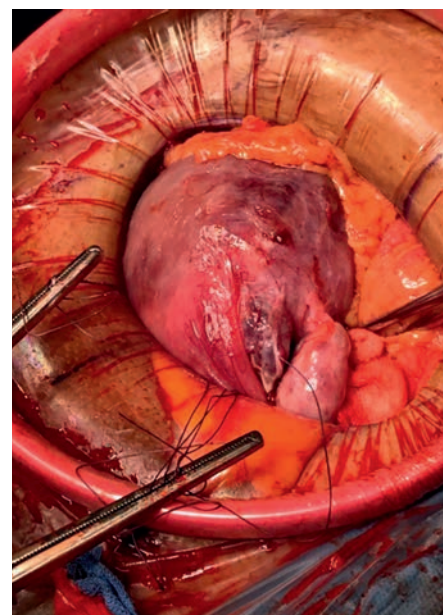


Abb. 4. Intraoperatives Bild bei Sectio caesarea: fehlende Tube links, ansonsten unauffälliger Situs

Personalisierte Medizin: Brustkrebstherapie

Brustkrebs-Subtypen

Bereits Mitte der 1970er Jahre wurde mit dem Medikament Tamoxifen die erste personalisierte Brustkrebstherapie eingeführt. Während eine Chemotherapie unspezifisch nicht nur Krebszellen, sondern auch gesunde Gewebe trifft, richtet sich die gezielte endokrine Therapie mit Tamoxifen nur gegen hormonsensible Brustkrebszellen.

Mit der Entwicklung neuer Substanzen, aber auch mit der Verbesserung des molekularen Verständnisses von Brustkrebs haben sich seit Anfang des Jahrtausends vielversprechende neue Therapieansätze ergeben. Einen wichtigen Meilenstein in Richtung personalisierte Brustkrebstherapie stellt die molekulare Klassifizierung der Brustkrebssubtypen dar [1, 2]. Mit der immunhistochemischen Beurteilung von Estrogen- und Progesteronrezeptor, der Bestimmung des HER2-Status sowie der Beurteilung der Proliferationsfraktion gelingt auch im klinischen Setting eine Einteilung in diese Subtypen: Luminal A, Luminal B, HER2-angereichert und triple-negativ. Damit eröffnete sich die Möglichkeit, subtyp-spezifische, zielgerichtete Behandlungen einzuführen.

Der häufigste Subtyp – Luminal A (ER/PR positiv, niedriges Grading und Proliferationsrate) – macht ca. 40–60% aller Brustkrebsfälle aus. Dieser Subtyp zeigt eine niedrige Chemosensitivität, ist aber sehr sensitiv gegenüber endokriner Therapie, weshalb Luminal-A-Tumore in der Regel mit alleiniger endokriner Therapie behandelt werden.

Der Luminal-B-Subtyp (ER/PR positiv, hohes Grading und Proliferationsrate) ist hingegen nicht ausreichend mit einer Antihormontherapie behandelbar, sodass hier auch eine Chemotherapie zum Einsatz kommen muss.

Die Subgruppe der HER2-positiven Mammakarzinome war bis zur Einführung der Anti-HER2-gerichteten Substanzen eine schwierig zu behandelnde, aggressive Entität mit ungünstiger Prognose. Seit dem Jahr 2000 ist Trastuzumab, ein humanisierter mono-

klonaler Antikörper gegen HER2, für die Behandlung des metastasierte HER2-positiven Mammakarzinoms zugelassen und seit 2006 liegt die Zulassung auch für die adjuvante Therapie beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom vor. Zwischenzeitlich kommen noch weitere Anti-HER2-gerichtete Substanzen zum Einsatz, wie der Antikörper Pertuzumab oder das Antikörper-Drug-Konjugat T-DM1. Damit hat sich in den vergangenen 15 Jahren die Prognose von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom so stark verbessert, dass ihre Therapieerfolge mit den zielgerichteten Substanzen mindestens so gut sind wie die von Patientinnen mit weniger aggressiven Brustkrebstypen.

Eine nach wie vor schwierig zu behandelnde Subgruppe ist der triple-negative Brustkrebs (TNBC). Dieser zeichnet sich durch das Fehlen von HER2-Überexpression sowie Estrogen- und Progesteronrezeptoren aus. Damit steht hier vor allem die ungezielte Chemotherapie als Behandlungsoption zur Verfügung. In den letzten Jahren gibt es aber auch für diese Subgruppe interessante Entwicklungen. So zeigte die Keynote-522-Studie, dass bei TNBC der neoadjuvante Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab, einem PD-1-Inhibitor, zu einer signifikanten Verbesserung der pathologischen Komplettremissionsrate führte [3]. Die Ergebnisse bezüglich der Prognoseverbesserung stehen noch aus, weshalb noch kein standardmässiger Einsatz im neo-/adjuvanten Setting erfolgt. Immunonkologische Substanzen, wie Pembrolizumab, aber auch Atezolizumab [4] werden jedoch bereits heute beim metastasierten TNBC eingesetzt, wenn eine PD-L1-Überexpression vorliegt.

Eine vielversprechende Substanz erhielt im April 2021 die volle Zulassung durch die FDA bei Patientinnen mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, die bereits mindestens zwei Therapielinien erhalten hatten. Sacituzumab Govitecan – ein Antikörper-Drug-Konjugat – zeigte sowohl im progressionsfreien als auch im Gesamtüberleben einen signifikanten Vorteil (medianes OS

12.1 Monate mit Sacituzumab Govitecan vs 6.7 Monate mit Chemotherapie; hazard ratio 0.48; $P < 0.001$) [5]. Die Substanz besteht aus einem Antikörper, der gegen das humane Trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop-2) gerichtet ist, welches in der Mehrzahl der Mammakarzinome exprimiert wird, gekoppelt an SN-38 (einen Topoisomerase I Inhibitor). Damit stehen jetzt endlich auch im Bereich des TNBC zielgerichtete Substanzen zur Verfügung.

Eskalation und Deeskalation

Ein weiterer Schritt in Richtung personalisierte Brustkrebstherapie ist die Deeskalation, aber – wenn nötig – auch die Eskalation von Systemtherapien. Die Entwicklung von Genexpressionstests, wie Oncotype DX oder MammaPrint, hat dazu geführt, dass einem grossen Teil von Patientinnen, nun mit guter Evidenz, eine Chemotherapie erspart werden kann. So zeigen die Daten der Tailor-X-Studie, dass nodal-negative Patientinnen mit einem hormonrezeptor-positiven Brustkrebs und einem Oncotype Recurrence Score unter 25 keinen Benefit einer zusätzlichen Chemotherapie haben [6]. Die beim San Antonio Meeting 2020 veröffentlichten Daten der RxPonder-Studie zeigen, dass dies auch auf postmenopausale Patientinnen mit 1–3 positiven Lymphknoten zutrifft [7].

Auf der anderen Seite können mit der Durchführung der Chemotherapie im neoadjuvanten Setting sowohl bei den TNBC als auch bei den HER2-positiven Mammakarzinomen zusätzliche Information hinsichtlich einer möglicherweise notwendigen postneoadjuvanten Eskalation der Therapie gewonnen werden. Abhängig vom Erreichen oder Nicht-Erreichen einer pathologischen Komplettremission wird die weitere Therapie personalisiert und im Falle eines TNBC-Subtyps eine Behandlung mit Capecitabine angeschlossen. Im Falle eines HER2-positiven Mammakarzinoms wird man hier anstelle einer adjuvanten Antikörpertherapie mit Trastuzumab (plus ggf. Pertuzumab) den Einsatz von T-DM1 empfehlen.

BRCA-assoziierte Mammakarzinome


Circa 5% aller Mammakarzinome lassen sich auf Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen zurückführen. Die durch diese Genmutationen hervorgerufene Beeinträchtigung der DNA-Reparaturmechanismen lässt sich therapeutisch ausnutzen. Der Nutzen von PARP-Inhibitoren bei metastasierten Mammakarzinomen mit Keimbahn-BRCA-Mutation hinsichtlich der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wurde im OlympiAD Trial (Olaparib) und in der EMBRACA-Studie (Talazoparib) gezeigt [8,9]. Damit stellen die PARP-Inhibitoren nun eine weitere Therapieoption in dieser Subgruppe dar. Ganz aktuell wurden auf dem diesjährigen ASCO die Ergebnisse der Olympia-Studie vorgestellt: Der Einsatz von Olaparib im adjuvanten Setting führt zu einer signifikanten Verbesserung sowohl des invasiven krankheitsfreien (85.9% in der Olaparibgruppe und 77.1% in der Placebogruppe) als auch des fernmetastasen-freien Überlebens (87.5% in der Olaparibgruppe und 80.4% im Placeboarm). Im Olaparib-Arm traten auch weniger Todesfälle auf, das Gesamtüberleben war jedoch nach dem bisherigen kurzen medianen Follow-Up von 2.5 Jahren noch nicht signifikant verschieden, der Endpunkt ist bezüglich dieser Auswertung noch unreif [10]. Diese eindrücklichen Daten werden „practice-changing“ sein bei Patientinnen mit high-risk BRCA-assoziierten Mammakarzinomen.

Tumoragnostische Therapien beim Mammakarzinom

Mit der Entwicklung zielgerichteter Substanzen macht es zunehmend Sinn, in metastasierten Mammakarzinomen nach somatischen Mutationen zu suchen. Damit lassen sich molekulargenetisch definierte Therapieansätze finden, bei denen die zugrundeliegende Genmutation als Angriffspunkt eine entscheidendere Rolle spielt als der Tumorsprungsort. So kommt beim Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität der Einsatz von Pembrolizumab infrage, unabhängig davon, ob es sich um ein Kolonkarzinom, ein Endo-

metriumkarzinom oder (ganz selten) um ein Mammakarzinom handelt. Der Nachweis einer PIK3Ca-Mutation im Tumorgewebe hingegen ist Voraussetzung für die Wirksamkeit einer Therapie mit Alpelisib (PI3K α -Hemmer). Die Solar-Studie hat die Wirksamkeit von Alpelisib beim metastasierten Mammakarzinom belegt [11]. Frühe Studien lassen aber auch einen Nutzen bei anderen soliden Tumorentitäten mit PIK3Ca-Mutation vermuten, klinische Studien laufen beispielsweise beim Kolon- und Endometriumkarzinom.

Literatur

1. Perou CM, et al. *Nature*. 2000;406:747
 2. Sørlie T, et al. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98:10869–10874
 3. Schmid P et al. *N Engl J Med* 2020; 382:810-821
 4. Schmid P et al. *N Engl J Med* 2018; 379:2108-2121
 5. Bardia et al. *N Engl J Med* 2021; 384:1529-1541
 6. Sparano et al. *N Engl J Med* 2018; 379:111-121
 7. Kalinsky K et al. Presented at SABCS 2020. Abstract GS3-00.
 8. Robson M et al. *N Engl J Med* 2017; 377:523-533
 9. Litton J et al. *N Engl J Med* 2018; 379:753-763
 10. Tutt A et al. *N Engl J Med* 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2105215
 11. André F et al. *N Engl J Med* 2019; 380:1929-1940
- 

Personalisierte Fortpflanzungsmedizin

Personalisierte („precision“-Medizin) (PM) könnte man im Grunde genommen auch eine „massgeschneiderte“ Therapie nennen. Der Begriff stammt aus der Onkologie und eine personalisierte Therapie (u. a. Medikamente) stützt sich dort auf genetische Analysen des Tumors, wodurch präzisere und besser wirksame Medikamente eingesetzt werden können.

Einige bereits heute umgesetzte Beispiele der PM

- **Individualisierte Follikelstimulation** bei IVF/ICSI

Für eine individuelle Behandlungsempfehlung sollten die Wünsche des Paares, die Sterilitätsursache und allenfalls vorhandene Ängste berücksichtigt werden. So kann mit dem Paar zusammen entschieden werden, ob eine künstliche Befruchtung im natürlichen Zyklus (IVF-Naturelle®) oder ein mit Medikamenten stimulierter Zyklus sinnvoll ist. Die Wahl der Medikamente und insbesondere der Dosierung stützt sich heute auf messbare Parameter der Patientin ab wie das Alter, antral follicle count (AFC), Anti-Müller-Hormon, Body-Mass-Index (BMI) etc.

- **Wahl der Therapie bei Eileiterpathologie**

Nur noch wenige Kinderwunschzentren bieten heute die plastisch-chirurgische Rekonstruktion verschlossener Eileiter (proximal, distal, nach Sterilisation) an. Stattdessen wählen sie eine Okklusion oder Entfernung derselben gefolgt von einer In-vitro-Fertilisation. Andererseits hat – insbesondere bei jungen Frauen – die Wiederherstellung der natürlichen Fertilität durch mikrochirurgisch-rekonstruktive Chirurgie (meistens laparoskopisch) nicht nur psychologische Vorteile. Bei guter Selektion (Tuben mit guter Prognose: z. B. bei Sactosalpinx ohne Wandfibrose, ohne intratubare Adhäsionen oder Kompartimentbildung) erzielten wir nach Operation relativ hohe kumulative Schwangerschaftsraten (ca. 50% innert 1–2 Jahre, eigene Erfahrungen).

Auch bei *Refertilisationen* nach Tubensterilisationen ergaben sich sehr hohe Schwangerschaftsraten (über 90% SS) falls ein Eileiter länger als 6 cm, der männliche Faktor normal und das Alter der Patientin unter 40 ist.

In diesem Sinne empfahl auch vor Kurzem die Amerikanische Fertilitätsgesellschaft ASRM ein individualisiertes Vorgehen (Precision-Medizin).

- tubare Kannulierung bei proximalem Verschluss
- laparoskopische Rekonstruktion bei prognostisch günstigen distalen Eileiterverschlüssen bei jungen Frauen
- mikrochirurgische Refertilisierung bei Status nach Tubensterilisation als Methode der Wahl (Practice Committee of the ASRM Fertil. Steril. 2021; 115:1143-50)

Dies entspricht dem Vorgehen im Kinderwunschzentrum Baden.

- **ERA (Endometrial Receptivity Analysis)**

Die Hoffnung bestand insbesondere bei Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen nach IVF, den individuellen optimalen Zeitpunkt der Einnistung des Embryos festzulegen durch Bestimmung des „Window of Implantation“ basierend auf einer mittels Microarray ermittelten transkriptomischen Signatur.

Dies wäre dann ein perfektes Beispiel einer personalisierten Precision Medizin. Erste und weitere Untersuchungen wiesen in diese Richtung (Miravete-Valenciano, J.A. et al., Curr Opin Obstet Gynecol. 2015; 27:187).

Die erste randomisierte multizentrische Studie zu ERA wurde jedoch stark kritisiert wegen methodischen Mängeln, und da in der Intention to Treat-Analyse keine Unterschiede hinsichtlich Lebendgeburtenrate (LBR) festgestellt wurden. Nur die kumulative LBR-Rate nach 12 Monaten war erhöht.

Eine kritische Analyse der derzeit vorhandenen Daten zum Thema ERA kam zum Schluss, dass der Nutzen des ERA-Tests bis heute nicht nachgewiesen ist, vor allem zusätzliche Kosten verursacht und deshalb nicht empfohlen werden kann (Ben Rafael, Z., Hum. Reprod. Open 2021; 2:hoab010).

- ***PM beim Mann***

Bei Männern mit Azoospermie oder schwerer Kryptozoospermie stellt sich die Frage, ob eine Biopsie der Hoden zur Spermienextraktion für ICSI (TESE) überhaupt erfolgsversprechend ist oder ob man primär eine Insemination der Frau mit Spendersamen empfehlen soll.

Vor einer Hodenbiopsie empfehlen wir:

- Eine Hormonbestimmung (FSH, LH, Testosteron), da ein Hypogonadismus mit einer tieferen Erfolgsrate bei der Hodenbiopsie einhergeht. Zudem sollte ein hypogonadotroper Hypogonadismus vor der Biopsie mit einer Kombination aus FSH und LH behandelt werden.
- Eine Karyotypisierung des Mannes (z. B. Identifizierung eines Klinefeltersyndroms).
- Molekulargenetische Abklärung des AZF (Azoospermie Faktor, Variante a–c). Deletionen in der Azoospermiefaktorregion werden in 5–10% der Männer mit idiopathischer Azoospermie gefunden. Im Falle einer nachgewiesenen Deletion ist die Wahrscheinlichkeit, Spermien in der Hodenbiopsie zu finden, deutlich vermindert. So besteht bei einer Deletion von AZFa ein Sertoli cell only syndrome und es können keine Spermien in der Hodenbiopsie gefunden werden.

● *PGT (Präimplantationsgenetische Testung)*

Heute unterscheidet man die PGT-A (Untersuchung der Embryonen auf numerische chromosomale Aberrationen, Aneuploidien) von der PGT-M (Präimplantationsdiagnostik bei monogenetischen Erkrankungen).

– *PGT-M*

Man kennt heute ca. 7000 monogenetische Erkrankungen wobei bei etwa der Hälfte die Gene identifiziert worden und somit einer Diagnostik zugänglich sind. Wir wenden diese bei Paaren an wo:

- beide Partner Träger der gleichen rezessiv vererbten genetischen Erkrankung sind (z. B.: Thalassämie oder Mukoviszidose)
- das Paar bereits ein Kind hat mit einer genetisch bedingten Krankheit
- bei der genetischen Analyse (Trägerscreening) sind beide Partner Träger der rezessiv vererbten Krankheit

- einer der Partner eine dominant vererbte genetische Erkrankung (z. B.: Neurofibromatose, M.Huntington) hat
- die Partnerin eine gesunde Trägerin einer X-Chromosomalen Krankheit ist (z. B.: Duchenne Muskeldystrophie, Fragile-X-Syndrom)

– *PGT-A Screening (Aneuploidie-Screening)*

Hier werden bei allen Blastozysten (Tag 5, evtl. 6) mehrere Trophektodermzellen entnommen und auf Aneuploidien gescreent. Alle biopsierten Blastozysten werden kryokonserviert und dann nur die euploiden Embryonen später implantiert. Nach einer anfänglichen Euphorie ist der Wert dieser Methode in der klinischen Praxis heute sehr umstritten. Im Vordergrund der Kritik steht eine mögliche Schädigung der Embryonen durch die Trophektodermbiopsie selbst und neueste Erkenntnisse, dass das Ergebnis (Aneuploidie) der Trophektodermzellen nicht unbedingt mit derjenigen des Embryos (keine Aneuploidie) übereinstimmt. Deshalb raten namhafte Experten zurzeit von einer Anwendung der PGT-A ab.

(Paulson, RJ, Hum. Reprod. 2020; 35:490–3) (Yang, M et al., Nature Cell Biol 2021; 23:314–21)

Zukünftige Beispiele der PM

● *Fertilitätsprotektion bei genetischer Veranlagung zur vorzeitigen Ovarialinsuffizienz (prä-mature Ovarialinsuffizienz, POI)*

Gut etabliert ist die Fertilitätsprotektion durch Kryokonservierung von Eizellen aus sozialen Gründen (Verschiebung des Kinderwunsches nach hinten, sogenanntes „Social Freezing“) oder vor onkologischen Therapien (Oozyten oder Ovargewebe, Spermien). Auch Frauen mit POI könnten von einer frühzeitigen Kryokonservierung profitieren.

Eine POI hat eine Prävalenz von ca. 1% (Hum. Reprod 2016; 31:926).

Das Problem ist, dass bei Diagnosestellung der Zeitpunkt zur Fertilitätsprotektion bereits überschritten ist. Das Interesse konzentriert sich deshalb auf jene 10% der POI, welche eine genetische Ursache haben. Dank genome wide association studies (GWAS) kennt man heute über 17 Loci die assoziiert sind mit einer frühen Menopause und primärer Ovarialinsuffizienz (Peri, JRB et al., Hum. Mol. Genet. 2013; 22:465).

Die häufigste chromosomale Anomalie, die zu POI führt, ist das Turner Syndrom (X0), während „fragile X“ (FMRI) auf dem x-Chromosom die längste Genanomalie ist. Typischerweise kommen Frauen mit einem Turner Syndrom (X0), welche spontan pubertieren, bereits mit durchschnittlich 29 Jahren in die prämatüre Menopause. In diesen Fällen ist eine Fertilitätsprotektion frühzeitig in Betracht zu ziehen.

- **BRCA-Mutationen**

Da bei BRCA-1-Mutationen heute eine Adnexektomie um das 40. Lebensjahr empfohlen wird (bei BRCA-2-Mutationen zwischen 45 und 50), stellt sich auch hier die Frage der Fertilitätsprotektion, welche unserer Meinung nach auch im Rahmen einer genetischen Beratung von BRCA-Trägerinnen einfließen müsste.

Umso mehr als neuerdings in einer Metaanalyse eine Assoziation zwischen BRCA-Mutationen und verminderter Ovar Reserve festgestellt wurde (niedriges AMH) (Turan, V et al., J. Clin. Oncol. 2021; doi: 10.1.1200/JCO, 20.02880).

Zukünftige Entwicklungen

Genetische Defekte spielen definitiv eine Rolle bei Sterilität/Infertilität. Heute rechnet man, dass ca. 15–30% der männlichen Infertilitätsfälle auf genetische Faktoren zurückgehen (Neto, FTL et al., Curr. Urol. Reports 2016; 17:70–80).

Bei Frauen sind diese meist polygenetisch, was die Situation nicht vereinfacht.

Die Frage ist nur, inwieweit diese eine praktische Relevanz haben (siehe oben genannte Beispiele).

Derzeit sieht es so aus, dass erst wenn es gelingt, spermatogoniale bzw. oogoniale Stammzellen zu isolieren und zu züchten völlig neue Therapien entwickelt werden können.

Durchblick

Als ich neun war, stellte man fest, dass das Kind eine Brille braucht. Zu diesem Zeitpunkt war die Auswahl an Kinderbrillen übersichtlich. Ich hasste das violette Ding von ganzem Herzen. Die Anzahl von Brillen, die damals beim Reiten, beim Spielen, beim Herumtoben zu Bruch gingen, kann nur geschätzt werden, war aber sehr hoch. Meine armen Eltern wurden den Gang zum Optiker gewöhnt und haben sich nur selten beklagt.

Als ich allmählich älter wurde, kamen die ersten Kontaktlinsen ins Visier und zwischen dem 17. und ca. 40. Lebensjahr gab es – ausser im Nachtdienst oder bei längeren Flügen – nichts anderes für mich. Ich war sehr erleichtert, mich nicht mit Brillengestellen, Glasvarianten etc. auseinandersetzen zu müssen, kein Beschlagen bei Regen, bei Kälte, alles war bestens.

„Die Brille“ gab es nur als Ausweichvariante. Zum Tauchen gab es sogar eine Taucherbrille mit geschliffenen Gläsern, mit der die Sicht hervorragend war – famos!

Irgendwann schlug dann leider das Alter zu, und ich brauchte zusätzlich zur Kontaktlinse eine LESEBRILLE, um die beginnende Unflexibilität der eigenen Linse – und ich rede hinsichtlich der Unflexibilität NUR von der Linse! – zu kompensieren.

Ich weiss nicht, wer von Ihnen je in den Genuss einer Lesebrille gekommen ist. Es ist die Hölle.

Sprechstunde? Brille auf, Brille ab, Brille auf, Brille ab, Brille wo???

OP? Gleitsichtbrille? Lesebrille? Lupenbrille? – Letzteres manchmal bei schwierigen, meist urethralen Situationen. Ansonsten: der Horror.

Eine andere Lösung muss her, ade Kontaktlinse oder allenfalls zum Sport. Sonst: Gleitsichtbrille. Die Art

der Gläser war wohl offensichtlich und nicht verhandelbar. ABER: jetzt war ich wieder vor die Qual der Wahl eines anständigen Gestells gestellt.

Zum Glück hatte sich seit meiner Kindheit die Auswahl der Gestelle deutlich gebessert, was es aber irgendwie nicht einfacher machte. Die Vorstellungen, was eine schöne Brille ist, gingen zwischen mir und meinem Mann deutlich auseinander, nicht ganz überraschend.

Die Materialien wurden kreativer. Holz, Horn, Metall – eher nicht, rahmenlos – iiiih! oder Plastik, alles verfügbar, aber manchmal etwas einfalllos. HmMMM ...

Es musste sein, also nun, man suche sich etwas Passendes aus und das war irgendwie mein Problem, ich fand keine richtig coole Brille. Die verfügbaren Modelle erfüllten ihren Zweck, aber nicht wirklich meine Vorstellungen von einer perfekten Brille.

Bis – ja bis! – meine gute Freundin Sonja mir den Tipp einer Optikerin in Bern gab, die nach eigenen Entwürfen Brillen machen kann.

Es war die Offenbarung.

Ich kam mit einigen von mir gezeichneten Entwürfen, die meinen Vorstellungen von einer „richtigen“ Brille entsprachen, Corinne bastelt aus Pappe den Prototyp, der dann auf meine Nase, Ohren und selbstverständlich den Augenabstand angepasst wird.

Ich kann aus verschiedenen Hornplatten auswählen, welche Farbe, welche Maserung, welche Bügel, welche was auch immer, das gute Stück geht in Produktion und nach 3–5 Wochen halte ich sie dann in der Hand: Die Unikat-Brille, die exakt meinen Vorstellungen und meiner Nase entspricht.

Die erste Brille dieser Art hat mittlerweile zahlreiche Schwestern bekommen in allen Variationen des buntesten Schwarz-Weiss, Braun oder Schwarz-Schwarz und ich liebe sie alle!

Seitdem trage ich wieder extrem gerne Brillen. Sie passen IMMER perfekt, ich kann sie je nach Lust und Laune variieren, die Sicht ist adlermässig gut, kein Auf und Ab mehr. Zum Sport bleiben – ungern! – die Linsen.

Ansonsten: Brille yes!

Vor einigen Wochen hatten wir per Video den Deutschen Urogyn-Kongress, bei dem ich einen Vortrag

zum Thema Demenz hatte. Ich bin nicht sicher, ob der Inhalt des Vortrages so eingeschlagen hat, die Brille jedenfalls hat es. Ich bekam am nächsten Tag ein E-Mail von der Gattin eines Teilnehmers, die ihrem Mann beim Vortrag über die Schulter geschaut hatte und meine Brille bemerkte. Sie schrieb mir einige bewundernde Worte und fragte mich, welche Marke dieses gute Stück denn sei. Wahrscheinlich war sie etwas enttäuscht, dass diese Brille keine gewerbliche Marke ist, nur Kuhn'scher Eigenentwurf; ich jedenfalls freue mich über solche Kommentare ungemein.

Fazit: Brille sicher wieder JA, Durchblick gewährleistet!



Dr. Martina Nordin
 Prof. Michael K. Hohl
 Kinderwunschzentrum Baden
 Dr. Mark Ormos
 Klinik für Gynäkologie
 Kantonsspital Baden AG

„Polyzystische Ovarien“

Die Bilder ...

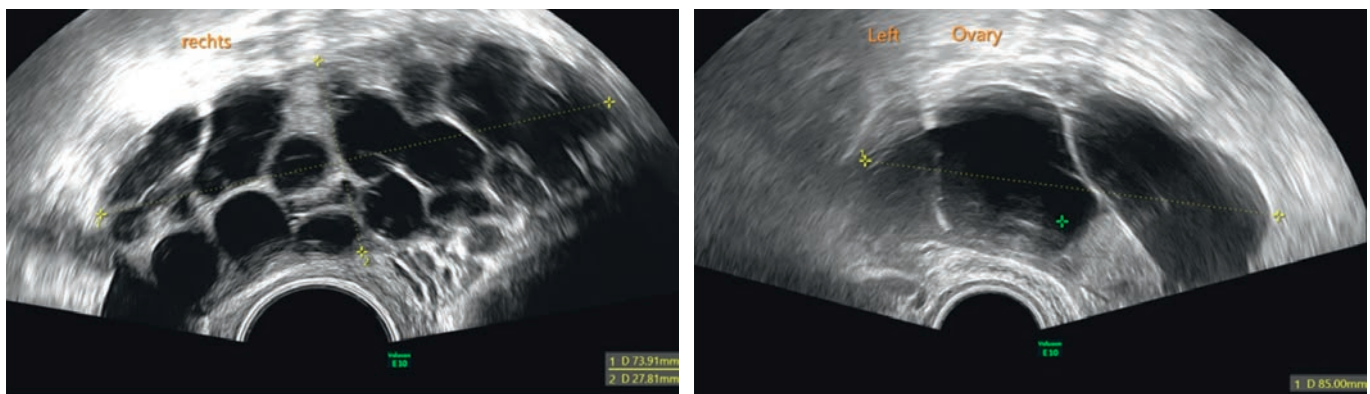


Abb. 1. Erstvorstellung nach Zuweisung 02/21: Befund unter COC-Einnahme

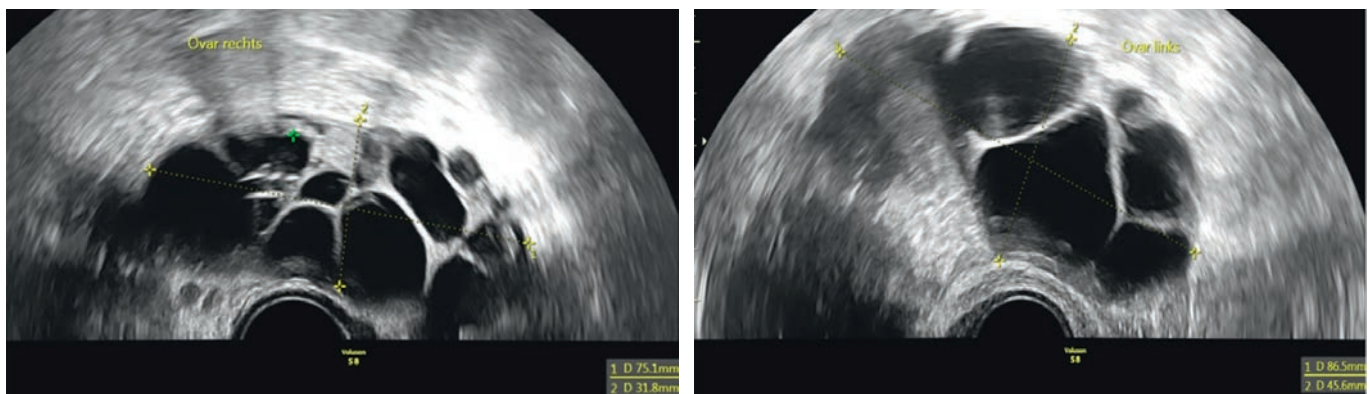


Abb. 2. Kontrolle 04/21: Befund Persistenz weiter unter COC

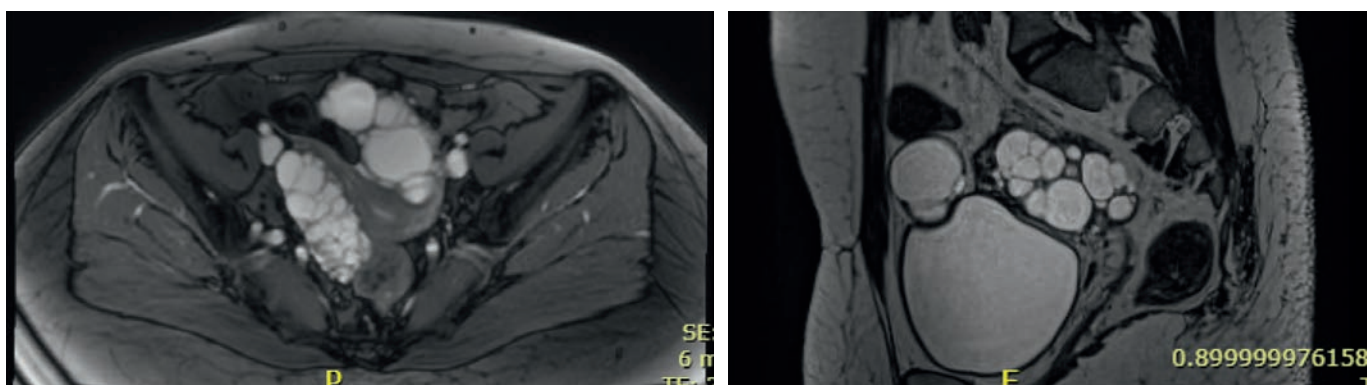


Abb. 3. MRI Abdomen 11/2020

... zeigen sonografisch (und im MRI) multizystische Ovarien, die auf den ersten Blick wie polyzystische Ovarien (PCO) aussehen (Abb. 1).

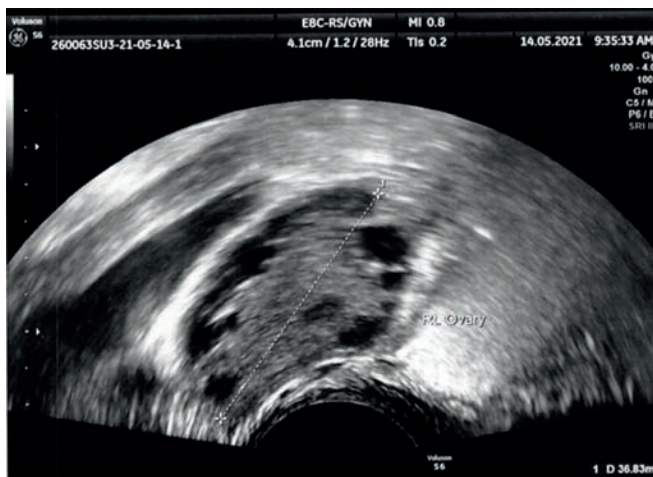


Abb. 4. Typischer Ultraschallbefund bei PCO

Die Patientin

Eine 30-jährige Patientin GII PII wird primär zugewiesen wegen über Monate persistierenden, auch in der postpartalen Periode und Stillzeit, multizystischen Ovarien. Die erste Befunddokumentation wurde im Rahmen der postpartalen Kontrolle 02/2020 erhoben.

Der Befund persistierte auch unter Ovulationshemmer (regelmäßige Abbruchblutung). Die Patientin, die zweimal spontan schwanger geworden ist (Geburt 2017 und 2019), hatte 2012 in Ungarn eine Laparoskopie mit Zystenbiopsien links und rechts sowie ein Ovarian Drilling. Dies deutet darauf hin, dass die Patientin bereits damals einen ähnlichen Ultraschallbefund hatte. Die Patientin ist asymptomatisch, bis auf gelegentliche stechende Unterbauchschmerzen. Der Zyklus war anamnestisch immer regelmässig, ist jetzt durch die Pille nicht zu beurteilen.

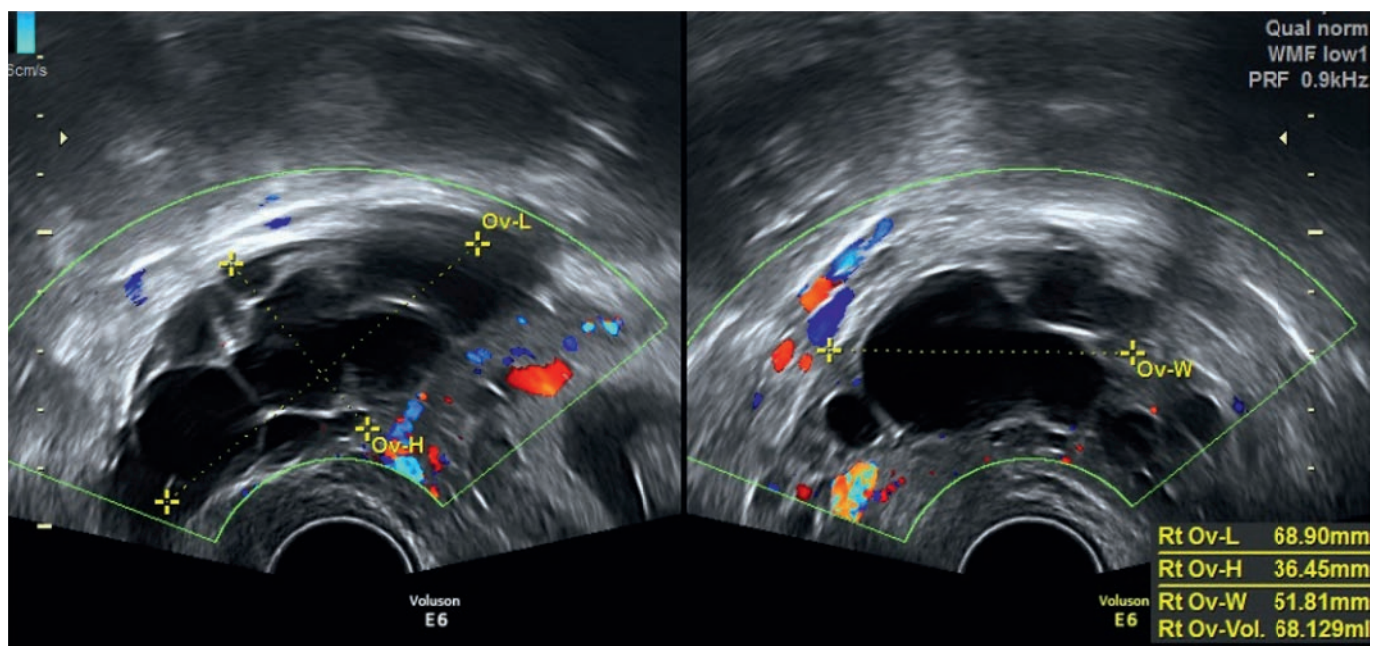


Abb. 5. Befund in der Frühschwangerschaft 05/19

Seit der letzten Geburt (2019) hat die Patientin 30 kg an Gewicht zugenommen. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung am Kantonsspital Baden 02/2021 war sie seit einem Monat unter einem COC mit 30 mcg EE und 150 mg LNG, zuvor bereits mehrere Monate unter einem COC mit 20 mcg EE und 150 mg LNG.

Die Familienanamnese ist positiv für Diabetes (Mutter, Vater, Grosseltern).

Die erste Labordiagnostik zeigt u. a. ein erhöhtes freies Testosteron (13,9 pmol/l), einen normalen CA-125 und AMH Wert. Auch alle weiteren endokrinologischen Parameter sind normal.

Da bei der Patientin wegen persistierenden Zysten primär auch eine Neoplasie im Raum stand, wurde ein MRI veranlasst (Abb. 3). Dies zeigte keine Hinweise für Malignität. Anteile eines multizystischen Zystadenoms waren nicht wahrscheinlich. Die Bildmorphologie war passend zu funktionellen Zysten.

Was hat die Patientin?

Die Patientin wird nun in die gynäkologische Endokrinologie-Sprechstunde überwiesen zur weiteren Diagnostik.

Man findet bei der Patientin

- eine leichte Akne
- derzeit ein stabiles Gewicht
- asymptomatisch
- zurzeit kein Kinderwunsch
- Laborwerte in der Pillenpause: normale Androgene, normaler freier Androgenindex, ein unauffälliger OGTT und HOMA-IR

Bei genauerer Betrachtung fehlt das PCO typische Muster (Abb. 4) mit

- randständigen Follikeln
- perlschnurartig aufgereiht
- Follikelgrösse 2–9 mm
- zentraler Hypodensität

Sonographisch lassen sich die beidseits deutlich vergrösserten Ovarien mit Zysten bis zu 3 cm bestätigen. Nach einem Aktenstudium kann eine Bilddokumentation von 05/2019 in der Frühschwangerschaft mit dem gleichen Befund nachgewiesen werden.

Kein klassisches PCO-Syndrom

Nach wie vor wird die Diagnose PCO-Syndrom mit den Rotterdam-Kriterien gestellt:

- Oligo-Amenorrhoe
- Klinische oder laborchemische Hyperandrogenämie
- Sonographisches Bild eines PCO, ein Ovar ist für die Diagnose ausreichend

Beim PCO handelt es sich um die häufigste Endokrinopathie der Frau mit einer von Prävalenz 8–13%. Der typische Ultraschallbefund bei PCO wurde bereits beschrieben (siehe Abb. 4.)

Häufigste Zusatzkriterien

- Insulinresistenz, Diabetes
- Adipositas
- Hirsutismus
- Depression, Angststörung

Unsere Patientin erfüllt die Kriterien für ein PCOS nicht. Eine maligne Erkrankung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden.

Die normalen Estradiol-, und Gonadotropinwerte sprechen am ehesten für das vorliegende von multiplen funktionellen Zysten ohne hormonelle Aktivität.

Arbeitshypothese

Multizystische Ovarien ungeklärter Ätiologie ohne therapeutische Konsequenz

Therapie

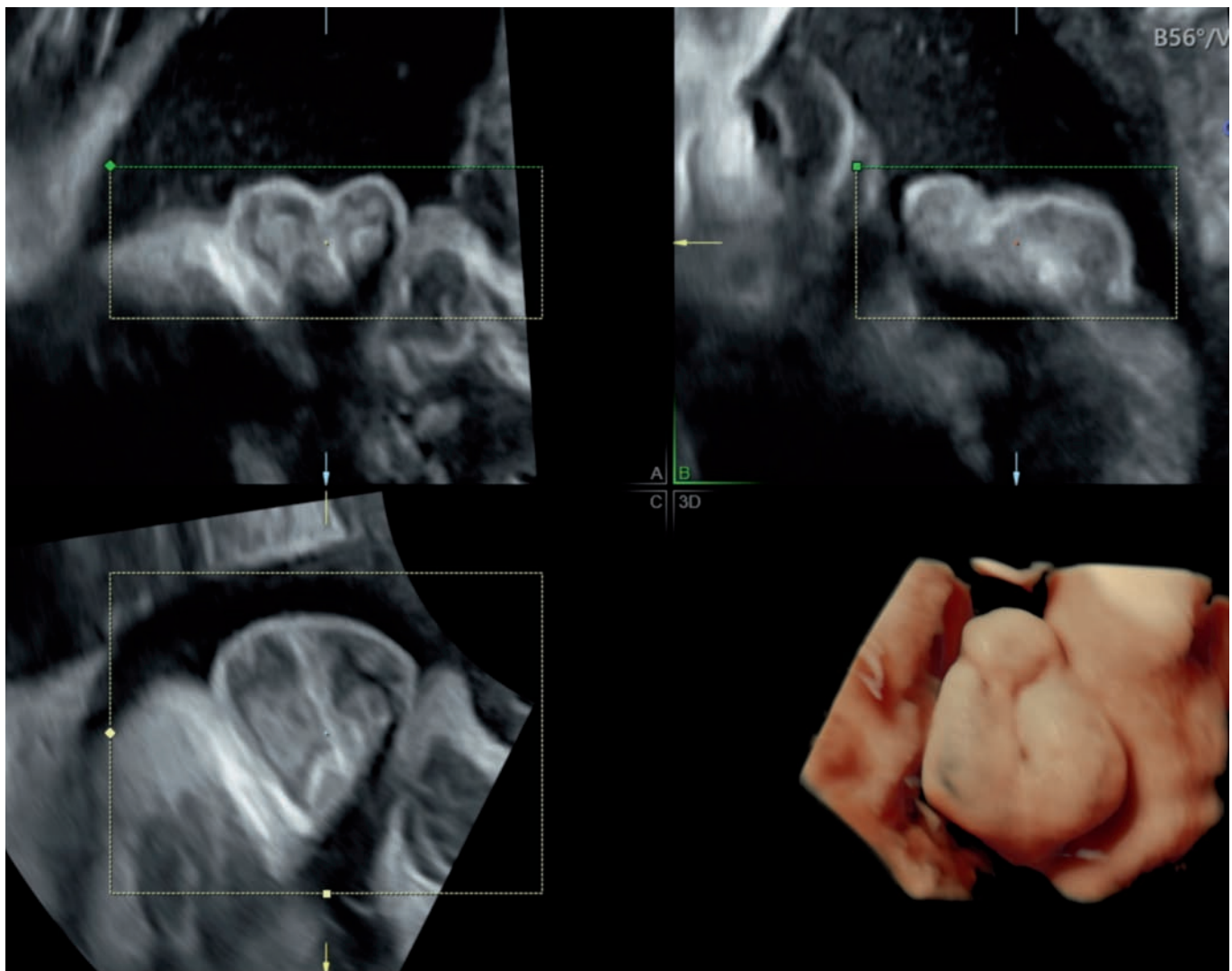
- Bei fehlender Symptomatik, benignem MRI- und Ultraschallbefund sowie Verhütungsbedarf: Fortsetzen der bereits begonnen hormonellen Kontrazeption.
- Aufgrund der Gewichtszunahme und der klinischen Hyperandrogenämie – Wechsel auf Yasmin.
- Es gibt keine Indikation für eine operative Therapie.

- Life-Style-Anpassungen mit Gewichtsreduktion. Ernährungsumstellung empfohlen.
- Aufklärung über Torsionszeichen

Kernaussagen

- Auffällige Ultraschallbefunde sollten kontrolliert werden.
- Nicht jedes „multizystische“ Ovar ist ein PCO.
- Befunde können physiologisch sein.
- Eine interdisziplinäre Abklärung bietet in solchen Fällen Sicherheit.

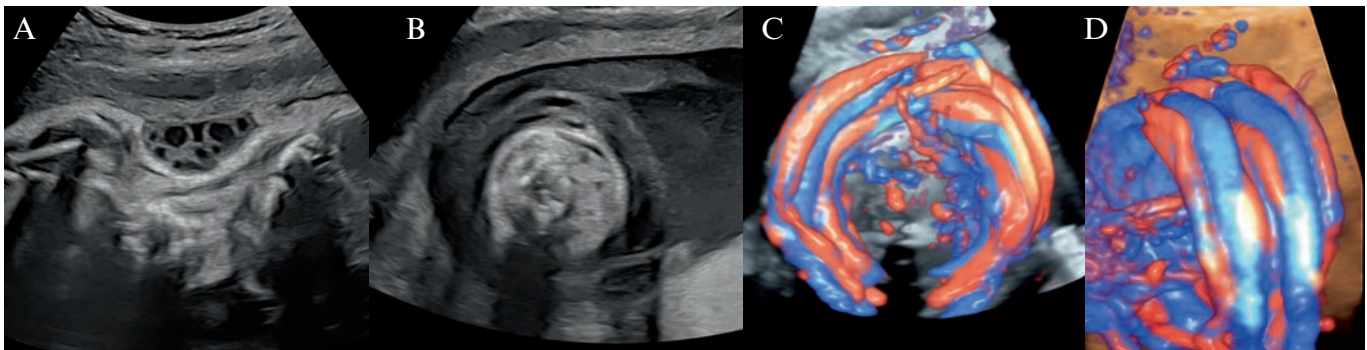
Was ist das?



Zuweisung in der 29. Woche zur Wachstumsbeurteilung des Kindes bei V. a. Plazentainsuffizienz. Die Frau berichtete, dass das Geschlecht noch unsicher war. Was könnte hier für ein Problem vorliegen?

Antworten an frauenklinik@ksb.ch

Komplexe Nabelschnurumschlingung



Franziska Krähenmann aus Zürich hat richtig getippt. Ja, es waren Nabelschnurumschlingungen um den Hals. Im Bild (A) sieht man im Nackenbereich drei Nabelschnurquerschnitte. Im Bild (B) erahnt man die Halsumschlingungen und in den Bildern (C) und (D) kann man mittels Farbdoppler klar die Nabelschnur erkennen.

Als „komplexe“ Nabelschnurumschlingungen werden ≥ 3 Umschlingungen, aber auch ein Knoten oder die Kombination einer Nabelschnur mit singulärer Arterie mit einem Nabelschnurknoten und/oder irgendeiner Form von Umschlingung gezählt [1]. Mit den heutigen Ultraschallmaschinen ist es nicht mehr schwierig, Umschlingungen zu sehen. Meist sagen wir nichts, da wir die Frau nicht beunruhigen wollen. Die Inzidenz von Nabelschnurumschlingungen ist sehr hoch und werden bei den Termingeburten in 20–35% beschrieben. Multiple Umschlingungen sind hingegen selten. Während ein- oder auch zweifache Umschlingungen harmlos und meist mit einem guten Ausgang der Schwangerschaft und Geburt assoziiert sind, wird in Situationen mit komplexen Umschlingungen ein höheres perinatales Risiko beschrieben. Neuere Studien zeigen, dass bis 20% der intrauterin verstorbenen Feten Hinweise für eine gestörte umbilikale Blutzirkulation aufgewiesen haben. Eine grössere amerikanische Untersuchung an 496 intrauterinen Todesfällen

konnte zeigen, dass 94 (19%) Fälle eine Nabelschnurpathologie aufgewiesen haben. Davon waren 29% Hals-, Körper- oder Schulterumschlingungen, 27% Knoten, Torsionen und Strikturen und in 5% war der Todesfall bedingt durch einen Nabelschnurvorfal [2]. Um eine solche umbilikale Durchblutungsstörung beweisen zu können, wurden entsprechende histopathologische Kriterien definiert. So macht der Nachweis einer Gefässektasie kombiniert mit Thrombosen in den Nabelschnurgefässen, in Gefässen der Chorionplatte und/oder der Stammvilli der Plazenta eine solche Disruption sehr wahrscheinlich.

Die nationale (SGUMGG) und auch die internationalen Fachgesellschaften (ACOG, ISUOG, SMFM) tun sich schwer mit dem Stellenwert der Nabelschnur im Rahmen der pränatalen Diagnostik. Meist steht, dass man die Anzahl Gefässe dokumentieren sollte und – falls möglich – auch die Insertionsstelle. In einer kürzlich erschienen, retrospektiven Studie wurde über das Outcome von 258 (Inzidenz 0.6%) Fällen mit dreifacher Nabelschnurumschlingung berichtet. Nun, 1.9% dieser Fälle sind intrauterin verstorben, knapp 10% hatten postnatal einen tiefen (< 7) 1- und 5-Minuten-Apgar-Score bei einer vaginal-operativen Entbindungsrate von beinahe 18%. 12% der Fälle zeigten eine intrauterine Wachstumsrestriktion [4]. Eine statistische Aufarbeitung dieser Arbeit hat gezeigt, dass eine

3-fache Umschlingung einen eigenständigen Risikofaktor für einen ungünstigen perinatalen Ausgang darstellt. Andere Studien konnten dies bestätigen, und auch die intrapartalen Zeichen für „fetal distress“ (path. CTG, Mekoniumabgang, Notfallsectio) sind in diesen Situationen erhöht [5]. Diese Zeichen sprechen eine klare Sprache und sind Hinweise für akute, venöse Obstruktion. Die Feten haben dabei nicht die gleichen kompensatorischen Mechanismen wie z. B. die arterielle Redistribution bei Plazentainsuffizienz. Solche höhergradigen Umschlingungen weisen auch eine höhere Rate von echten Nabelschnurknoten auf [6]! Das verwundert mich gar nicht. Achten Sie mal auf die Art der Windungsarchitektur von Nabelschnüren bei Halsumschlingungen! Meist – und wie auch im vorliegenden Fall – weisen diese wenige oder kaum Windungen auf (hypocoiled bzw. uncoiled). Solche Nabelschnüre sind vulnerabler auf äussere Kompression, u. a. auch, weil sie weniger Wharton'sche Sulze aufweisen und die fehlenden arteriellen Windungen um die Vene diese nicht mehr schützen, speziell im dritten Trimenon. Dies trifft auch für Nabelschnüre mit singulärer Arterie zu, wo ich mir bei Umschlingungen ebenfalls Sorgen mache.

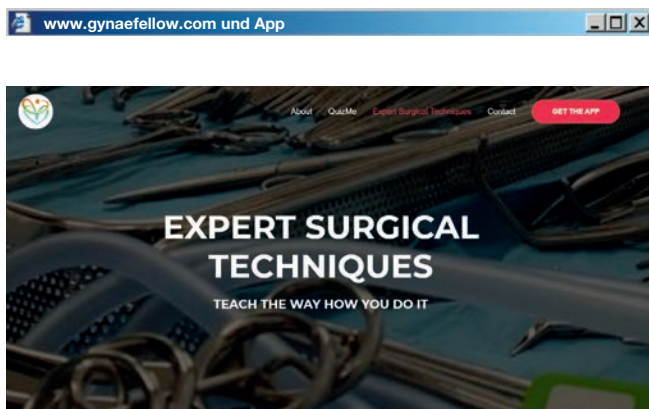
Es gibt keine einheitlichen Richtlinien über das Vorgehen in solchen Situationen. Ich bin der Meinung, dass

die Frau informiert und die Schwangerschaften intensiver überwacht werden sollten, speziell ab 34 Wochen. Bei zusätzlich Hinweisen für eine Plazentainsuffizienz oder Oligohydramnie (oder auffälliger Hämodynamik oder CTG) wäre eine Entbindung auch vor 37 Wochen zu erwägen, sonst nach 37 Wochen. Eine ähnliche Argumentation wie für die Empfehlung der Entbindung in der 33. Woche bei Monoamnioten mit klassischen Nabelschnurumwicklungen.

Nun, unsere Klientin hat sich nicht beirren lassen durch unsere Ängste und hat mit 41 Wochen im Wasser geboren. Das Kind war normal schwer und hatte eine leichte perinatale Azidose und ein 5er-Apgar von 7. Das CTG war nicht pathologisch. Es wurden nur noch zwei Halsumschlingungen bei Geburt beschrieben, aber zusätzlich wurde ein echter Knoten gefunden. So kann es eben auch gehen.

Literatur

1. Scherer D et al., Int J women health. 2020; 12:613–31
2. Hammad IA et al., Obstet Gynecol. 2020; 135(3):644–52
3. Parast MM et al., Hum Pathol. 2008; 39(6):948–53
4. Scheiber H et al., Arch Gynecol Obstet. 2019; 300(2):279–83
5. Hoh JK et al., J Obstet Gynaecol Res. 2012; 38(2):358–63
6. Scherer DM et al., Ultrasound Obstet Gynecol. 2017; 50(3):404–5



GynaeFellow ist eine „App-Bibliothek“ und enthält chirurgische Videos von verschiedenen Eingriffen von Operateurinnen und Operateuren aus der ganzen Welt.

Im „Experten Bereich“ werden die Eingriffe in den Videos detailliert, Schritt für Schritt erklärt. Im Gegensatz zu Youtube wurden in GynaeFellow alle Beiträge von einem Redaktionsteam und von auf dem spezifischen Gebiet anerkannten Experten überprüft.

GynaeFellow kann auf dem Handy gut angeschaut werden und stellt eine wertvolle Ressource für das „Unterwegs-Lernen“ oder das rekreative Lernen dar, denn die Filme, welche meistens von guter Qualität sind, sind unterhaltsam und lehrreich.

GynaeFellow ist kostenlos und uneingeschränkt anwendbar. Auf der Homepage www.gynaefellow.com sind noch weitere Weiterbildungstools auffindbar.

m.d.m.

DocFit: Fitness-App für Ärztinnen und Ärzte



Die kostenlose DocFit App wird von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin angeboten und wurde von Professor Martin Halle, Leiter der Sportmedizin der Technischen Universität München, entwickelt. Wenn nach einem langen, anstrengenden Tag in der Praxis Ihr Rücken schmerzt, kann Ihnen die DocFit App die notwendige Motivation und Anleitungen zur sportlichen Aktivität für wenige Minuten geben. Die App enthält ein 12-Wochen-Fitnessprogramm.

Die Trainingspläne für Einsteiger und Fortgeschrittene bestehen aus Kardiotraining, Kraft-, Warm-up- und Dehnübungen.

Die kostenlose App steht für iOS und Android-Smartphones zum Download bereit.

m.d.m.

Prof. Annette Kuhn im Interview mit Dr. med. Stéphanie von Roten, Fachärztin für operative Gynäkologie und Geburtshilfe, Gyncare Localmed



Frauenheilkunde aktuell: *Du gestaltest sehr oft zeichnerisch die Titelbilder der „FHA“ – wie kommst du auf Deine Ideen der Zeichnungen?*

Dr. med. Stéphanie von Roten: Da mein Mann bekanntlich im Editorial Board der FHA ist, ist es uns immer ein Vergnügen, zusammen eine Kreation zu entwerfen. Es fließen also von uns beiden Ideen ein. Die künstlerische Umsetzung ist dann allein meine Arbeit und kann auch eine spontane Abänderung ergeben.

Hast Du das schon immer gerne gemacht?

Ja, ich habe schon als Kind sehr gerne gezeichnet, sei es frei oder auch abgezeichnet. Im Gymnasium habe ich dann vor allem sehr gerne gemalt.

Wenn Du eine Farbe wärst, welche wäre das?

Pink. Also um präzise zu sein ein Pink nicht als deutsch übersetztes Rosa, sondern ein kräftiges mehr den Farben Fuchsin, Magenta oder Karminrosa entsprechendes Pink.

Welche Materialien benutzt Du am liebsten?

Ich arbeite sehr gerne mit Acryl. Je nach Kreation, ob Dankeskarte, Zeichnung oder Bild variieren aber die Utensilien von Bleistift zu Filzstift bis hin zu Neocolor. Ich bin auch offen für archaische Bildgestaltung. Letzten Sommer malte ich zum Beispiel ein Steinzeitbild unter Anleitung einer Prähistorikerin in einem nachgebauten Pfahlbaudorf.

Rohe Pigmente z. B. Eisenoxid werden da mit dem Finger oder einem Holzstäbchen auf einen mit Sand beklebten Karton aufgetragen.

Job, Familie, Alltag: Wann findest du noch Zeit zum Malen?

Leider male, zeichne ich viel zu wenig ... Meine Grossmutter, welche sehr gut malen kann – sie malt fast ausschliesslich Aquarell-Bilder – sagt mir immer, dass sie nicht auf Kommando malen könne, das geht mir ähnlich. Malen und Zeichnen braucht wirklich die bekannte Musse, man muss Zeit haben, sich ins Werk hinein zu arbeiten.

Deshalb steht meine Staffelei ziemlich vereinsamt in einer Ecke.

Denkst Du, jeder kann lernen zu malen?

Ja, aber es ist wie beim Operieren – Malen und Zeichnen brauchen enorm viel Training, initial, damit man es erlernt, in der Folge, um sein Niveau zu halten, geschweige denn dieses verbessern zu können.

Ich bin leider nicht sehr begabt, aber versuche es dann manchmal doch ... was hältst Du vom „Malen nach Zahlen“?

Malen nach Zahlen hat etwas Meditatives, Entspannendes. Ich bevorzuge das kreative Malen oder Zeichnen oder das Abzeichnen – diese Art von Arbeiten bringt mir ebenso viel Entspannung.

Wenn Du alle Zeit der Welt hättest und alle Materialien der Welt – was wäre Dein nächstes künstlerisches Projekt?

Ich würde gerne einmal ein Kinderbuch gestalten oder ein Comic mit lustigen gynäkologischen Ereignissen!

Könntest du dir vorstellen, ein medizinisches Buch zu illustrieren?

Das könnte ich mir durchaus vorstellen. Am ehesten würde mich die Illustration eines Buches unseres Fachgebietes reizen.

Fasziniert Dich ein bestimmtes Bild, und wenn ja, warum?

Ich finde an vielen Malstilen bzw. Bilder Gefallen, der Impressionismus hat mich aber immer schon fasziniert. Wie eben das Wort so schön erklärt, man kann mit Pinselstrichen und Farbklecksen eine grossartige eindruckliche Empfindung hervorrufen. Zudem ist der Impressionismus geprägt von Buntfarbigkeit.

Mir gefallen deshalb die Werke von Claude Monet (die Seerosen) sehr gut.

Hast Du noch andere Hobbies?

Ich gehe regelmässig ins Ballett, was mir ebenfalls sehr viel Freude bereitet.

