



Anorektale Infektionen und sexuell übertragbare Erkrankungen – was müssen wir wissen?

weitere Themen

Senologie up to date	20
Ovarielle Actinomycose	25
FHA Persönlich	30
Sonoquiz	31
Im Dialog: Prof. Stanton	35

in

- Immuntherapien bei fortgeschrittenen Uterusmalignomen (s. „Für Sie kommentiert“)
- Intravesikales Botox zur Verbesserung der Sexualfunktion bei hyperaktiver Blase (*Int Urogynecol J 2022; 33:235–43*)
- Intrauterine Applikation von Hyalurongel nach Synechiolyse: weniger Rezidive und Verbesserung der Fertilitätsrate (*Am J Obstet Gynecol 2021; S0002–9378 01043–7*)

out

- Zink- oder Folsäure-Supplemente zur Verbesserung der Spermienqualität (*Fertil. Steril 2022; 117:75–84*)
- Antibiotikatherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfekten (*Neurourol Urodyn 2022; Feb 3, doi 10.1002/inau24884. Epub ahead of print*)
- Cannabis-Konsum vor dem Autofahren: seit der Legalisierung von Cannabis in Kanada steigt die Zahl der Unfälle unter Drogeneinfluss. (*N Engl J Med 2022; 386:148–56*)

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

Titelbild: Im Original eine Collage von Prof. Annette Kuhn

31/1/2022

Betrifft	Dank Modul zum/r Mogul*in <i>Für die Herausgeber</i> <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	2
Thema	Anorektale Infektionen und sexuell übertragbare Erkrankungen – was müssen wir wissen? <i>Prof. Annette Kuhn</i>	3
Für Sie kommentiert	Immuntherapien bei Uterusmalignomen / Aromatasehemmer oder Tamoxifen bei prämenopausalen Frauen? / Perinataler Outcome nach Statinen in der Schwangerschaft / RNA-Profil und Präeklampsie / Vulvovaginale Menopausen-Symptome: CO ₂ -Laser wirkungslos / Molekulare Klassifikation beim Endometriumkarzinom als Prädiktor des Überlebens nach Rezidiv / Intra-vesikale Botulinumtoxin-Injektionen: Antikoagulation stoppen?	9
Wussten Sie schon ...	Zeitlich restriktives Essen förderlich? / Gewichtsabnahme bei obesen Frauen verbessert Fertilität nicht / CIN II bei jungen Frauen oft spontan regredient / Adnexektomie in der Postmenopause ändert Androgenspiegel nicht / Autismus-Spektrum-Störungen bei Kindern mit pränatal diagnostizierten Fehlbildungen / Verzögerte Abnabelung (<30 Wochen) senkt Morbiditätsrisiko / Funktionelle Ergebnisse nach Darmshaving nicht besser als Darm-Segmentresektion / Leptin-Konzentration in Peritoneal-Flüssigkeit kein Endometriose-Marker / Covid Infektionen bei Männern und Testosteronwerte	16
Senologie up to date	Kongressbericht San Antonio Breast Cancer Symposium 2021 Neue Aspekte in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms <i>Prof. Cornelia Leo</i>	20
Der spezielle Fall	Ovarielle Actinomycose <i>Prof. Martin Heubner Dr. Boris Kuzmanic Dr. Andrée Friedl Dr. Franz Eigenmann</i>	25
Tipps und Tricks	Hysteroskopische Entfernung eines Intrauterin-Pessars in der Schwangerschaft <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	27
FHA Persönlich	Wie ist es eigentlich, wenn man tatsächlich Corona erwischt hat? <i>Prof. Annette Kuhn</i>	30
Sonoquiz	Was ist das? <i>Prof. Luigi Raio</i>	31
Auflösung Sonoquiz	Postpartale Hyperplasie des Endometriums <i>Prof. Luigi Raio Dr. Diana Höhn</i>	32
Internet News	App: Daff Mond medizinsammlung.ch <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	34
Im Dialog	<i>Prof. Stanton im Dialog mit Prof. Annette Kuhn</i>	35

Dank Modul zum/r Mogul*in

Durch die Arbeitszeitregelung, die Tatsache, dass die sogenannte „Work-Life Balance“ an Bedeutung zugenommen hat, die gegenseitige internationale Anerkennung von Diplomen und die zunehmende Spezialisierung hat sich die ärztliche Weiterbildung in den letzten Jahren stark verändert. Um die Qualität der medizinischen Versorgung in unserem Fachgebiet auch in Zukunft sicherzustellen, ist es wichtig, Lernziele und Lerninhalte genau zu definieren. Durch Eingliedern des GESEA (Gynaecological Endoscopy Education and Assessment)-Programmes in die Facharzt- und operative Schwerpunkt-Weiterbildung ist ein erster Schritt in die strukturierte Weiterbildung der praktischen Fähigkeiten in die endoskopische Gynäkologie gewährleistet.

Es ist schwierig vorauszusagen, ob die Entrustable Professional Activities (EPA's) (auf Deutsch auch „Anvertraubare Professionelle Tätigkeiten“ [APTs]), welche durch die SIWF in die Weiterbildungsprogramme eingeführt werden, die Lösung sind, um das Lehren und Lernen in kompetenzbasierter medizinischer Weiterbildung zu strukturieren. Sie stellen aber durchaus einen Ansatz dar, den es sich lohnt zu verfolgen. Eine EPA ist eine Arbeitseinheit, die der oder dem Weiterzubildenden übertragen werden kann, wenn sie die notwendigen Kompetenzen zu ihrer Übernahme erworben haben. Es wird also der Fortschritt der „Trainees“ im Hinblick auf die erlangte Selbstständigkeit regelmässig evaluiert. Zwei Weiterzubildende, die die gleichen EPA's schon absolviert haben, sollten dementsprechend auf dem gleichen „Selbstständigkeitsstatus“ sein, unabhängig davon, wo sie ihre Weiterbildung durchgeführt haben. Kognitive Lernziele, welche das fachbezogene theoretische Wissen und Anwenden von Wissen im klinischen Kontext beschreiben, und praktische Lernziele können so vermittelt und kontrolliert werden. Ob allerdings auch die Patientin-Arzt Interaktion und die ärztliche Ethik und die ärztlichen Werte ebenfalls so vermittelt werden können, ist doch sehr fraglich. Ob man Modul um Modul zu einer guten Ärztin oder einem guten Arzt fortschreiten kann, wird sich zeigen. Der zeitliche und energetische Aufwand für die Betreuung der EPA's darf jedoch nicht unterschätzt werden. Deshalb ist es von höchster Wichtigkeit, dass auch die Finanzierung der Weiterbildung sichergestellt wird, denn bei immer knapper berechneten Budgets wird auch in Zukunft zunehmend versucht werden, an der Weiterbildung zu sparen. Unsere PolitikerInnen werden begreifen müssen, dass eine Verbesserung der Qualität in der Medizin als *conditio sine qua non* eine Verbesserung der Weiterbildung bedeutet – und die kostet etwas.

*Für die Herausgeber
Prof. Michael D. Mueller*

Anorektale Infektionen und sexuell übertragbare Erkrankungen – was müssen wir wissen?

In der Gynäkologie konzentrieren wir uns meistens auf vaginale Infekte, allenfalls noch Harnwegsentzündungen, dabei liegt der Anus so nahe! Anorektale Infekte sind möglicherweise durch sexuell übertragbare Pathogene verursacht und sollten deswegen auch von gynäkologischer Seite bei Beschwerden in Betracht gezogen werden. Bei anorektalen Infektionen denken wir vielleicht zuerst an Männer, die Sex mit Männern haben, vergessen aber, dass Frauen davon auch nicht verschont werden. Für die Ansteckung reicht mitunter ein Petting oder oroanale Kontakte. Im folgenden Artikel soll das Thema der anorektalen Infektionen guideline-orientiert beleuchtet werden (1).

Anorektale Infektionen kommen zwar vor allem unter Männern vor, die Sex mit Männern haben (MSM), werden aber auch bei Frauen diagnostiziert. Für die Ansteckung genügt mitunter ein Petting mit den Fingern oder ein oroanaler Kontakt. Bei Frauen kann die Infektion auch von vaginal fortgeleitet werden.

Symptome können unspezifisch mittels Nässen, Brennen, Juckreiz, putridem analem Ausfluss oder Schmerzen geäußert werden. Auch Obstipation und Tenesmen können auf eine rektale Entzündung hinweisen.

Die Frage nach ungeschütztem rezeptivem Verkehr und Analverkehr ohne Kondom im letzten halben Jahr, traumatischer Sex im letzten Vierteljahr, eine HIV-Infektion oder andere sexuell übertragbare Infektionen in den letzten sechs Monaten sind hier bei der Anamneseerhebung essenziell und deuten auf eine infektiöse Proktitis hin.

Klassisch für die Enteritis sind großvolumige wässrige Diarrhöen mit Fieber und Gewichtsverlust. Die Autoren der europäischen Leitlinie (1) empfehlen bei derartigen Symptomen eine proktoskopische Abklärung.

Seitens des Erregerspektrums kommen prinzipiell alle bakteriellen und viralen Erreger, die bei sexuell

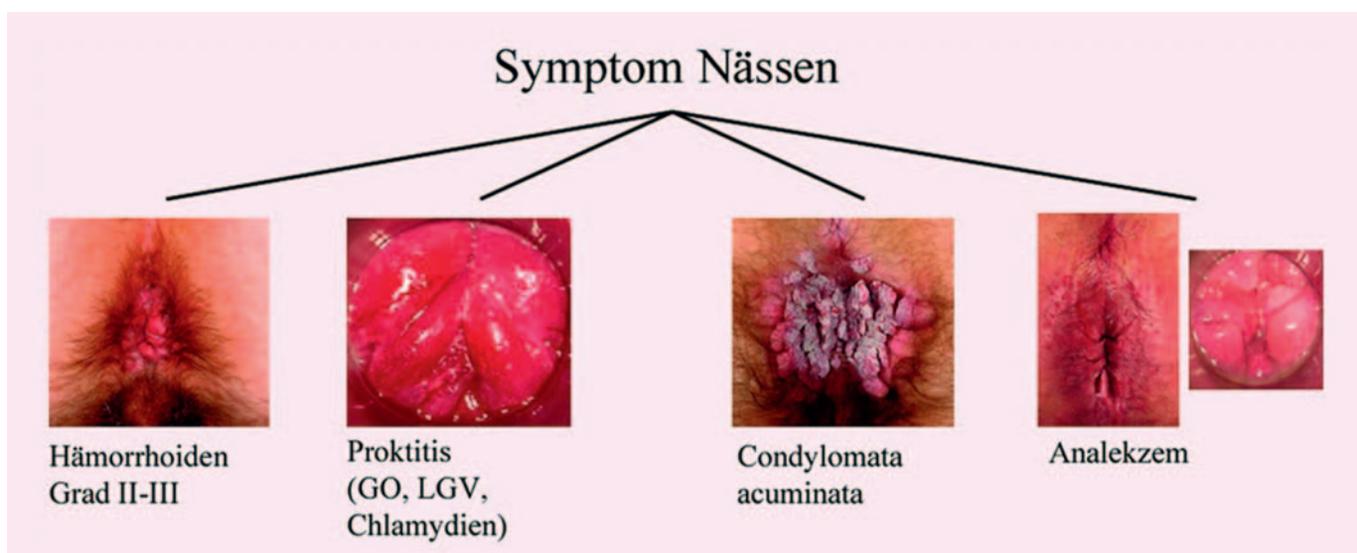


Abb. 1. Differenzialdiagnose „Nässen“, aus (2)

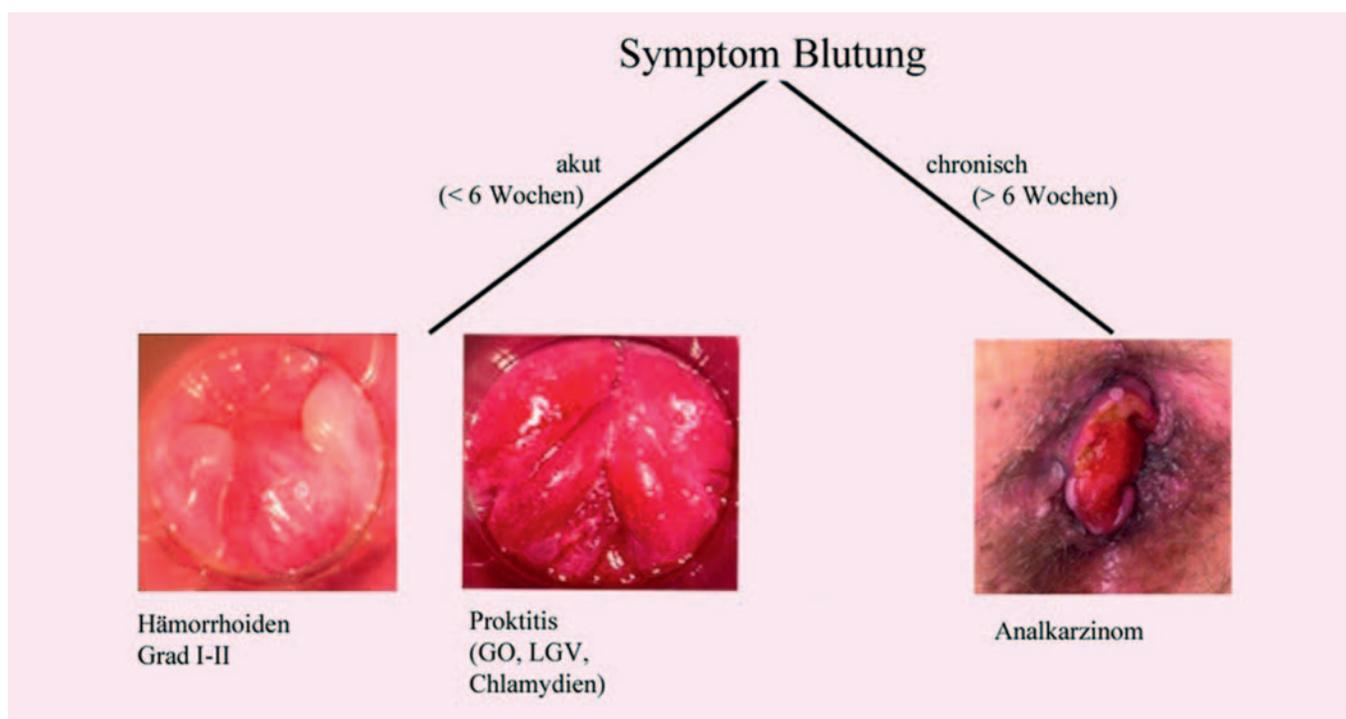


Abb. 2. Differenzialdiagnose Blutung, aus (2)

übertragbaren Erkrankungen der Vagina auftreten, in Frage. Wenn wir über die viralen Erkrankungen sprechen, alle HPV-assoziierten benignen, dysplastischen, konsekutiven und malignen Erkrankungen.

Die meisten rektalen Infektionen mit Chlamydien und Gonokokken verlaufen asymptomatisch. Deshalb sollte ein Befall bei Patienten mit rezeptivem analem ungeschütztem Geschlechtsverkehr in den vergangenen sechs Monaten mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Tests ausgeschlossen werden. Im Fall eines positiven Resultats für *Chlamydia trachomatis* lässt sich das Lymphogranuloma venereum mittels Genotypisierung detektieren. Sie wird wegen einer recht vergleichbaren Symptomatik und Histologie leicht mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung verwechselt.

Weltweit nimmt die Zahl der Syphilis-Fälle vor allem auch in den High-Income-Countries, inklusive Schweiz, wieder zu. Ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht vor allem bei Männern, die Sex mit Männern haben, bei Personen mit mehreren wechselnden Sexualpartnern und im Bereich der Prostitution. In der Schweiz wurden 733 Neudiagnosen für 2016 gemeldet (Quelle: BAG). Erste Zeichen und Symptome können im Zeitraum von 5 bis 21 Tagen bis zu drei Monaten nach der Ansteckung auftreten als rote Flecken und Knoten an der Eintrittspforte des Erregers (Penis, After, Scheide, Rachen oder andere Körperstellen) und Lymphknotenschwellungen. Diese Flecken entwickeln sich zu verhärteten, schmerzlosen Geschwüren (ausserhalb des Genitalbereichs auch schmerzhaft). Die Symptome des ersten Stadiums können unent-



Abb. 3. Spirochäten, Elektronenmikroskopie

deckt bleiben und verschwinden in der Regel auch ohne Behandlung nach vier bis sechs Wochen wieder. Die Krankheit und deren Übertragbarkeit bleiben aber bestehen.

Syphilis zeigt ein sehr buntes klinisches Bild. Beim Auftreten anorektaler Symptome wird eine generelle Testung auf *Treponema pallidum* empfohlen. Die Diagnose kann mittels Dunkelfeldmikroskopie (Ulcus Exsudat) oder durch den DNA-Nachweis im Abstrich-Material (Mukosa, Läsionen) in der PCR erfolgen und durch eine positive Serologie gestützt werden. Kondome verringern das Risiko, sich mit Syphilis zu infizieren. Eine Ansteckung kann aber trotz Kondom erfolgen. Wichtig ist, eine Infektion früh zu erkennen und zu behandeln.

Genau wie die Syphilis kann auch eine anorektale Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus ulzerierende

mukosale und/oder perianale Läsionen auslösen, hier sowohl Herpes simplex Typ 2 wie in letzter Zeit auch zunehmend Typ 1. Entsprechend kommt eine empirische Therapie vor allem für Patienten mit sehr schmerzhafter Proktitis bzw. begleitender HIV-Infektion in Betracht.



Abb. 4. Typische Herpesinfektion; Herpesinfektionen sind typischerweise unilateral.

Die Antibiotika-Therapie sexuell übertragener Darminfektionen sollte gemäss mikrobiologischem Antibiotogramm erfolgen. Wenn dies nicht möglich ist, empfehlen die Guidelines bei Verdacht auf eine Gonorrhö die einmalige intramuskuläre Injektion von 1 g Ceftriaxon ergänzt durch eine siebentägige orale Behandlung mit Doxycyclin (2×100 mg/d). Dieses ist im Vergleich zu Azithromycin zu bevorzugen, weil es bei einer differenzialdiagnostisch zu erwägenden Chlamydieninfektion besser wirkt. Bei Patienten mit akuter unspezifischer Proktitis (kein konkreter Erregerverdacht) wird eine einwöchige Behandlung mit Doxycyclin (2×100 mg/d) angeraten. Bei Verdacht auf eine Amöbiasis ist Metronidazol indiziert (750 mg $3 \times$ täglich über 5–10 Tage). Die Reiseanamnese ist hier wegweisend.

Präkanzerosen

Das Analkarzinom ist mit verschiedensten Virus-erkrankungen assoziiert. Hierzu zählen unter anderem Infektionen mit HPV (Humanes Papilloma Virus, Serotyp 16 und 18), HSV II (Herpes simplex Typ II) oder HIV. Bei persistierender HPV-Infektion zeigen sich zunächst Präkanzerosen mit unterschiedlichem Dysplasiegrad (AIN I° bis III°, anale intraepitheliale Neoplasie). Das Risiko für den Übergang von AIN III° in das invasive Analkarzinom ist hoch. Zudem erscheint die AIN vielfach als diskrete Läsion, die vom nicht geschulten Untersucher leicht übersehen wird.



Abb. 5. Leukoplakie, Histologie unauffällig



Abb. 6. Karzinoma in situ, M. Bowen



Abb. 7. Adenokarzinoma in situ, M. Paget

Ein proktologisches Konsil und die Histologie geben hier Klarheit.

Obleich die Verdachtsdiagnose eines Analkarzinoms bereits durch eine gezielte Inspektion und Palpation in Zusammenhang mit der Klinik und Anamnese des Patienten gestellt werden kann, vergehen von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung im Mittel zwischen fünf und elf Monate. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose haben bereits mehr als 50% der Analkarzinome metastasiert.

Analkarzinome haben ein vielfältiges Erscheinungsbild und imponieren häufig als flache ulzerierende Defekte, können aber auch exophytisch wachsen und können so den gesamten Analkanal einnehmen.



Abb. 8. Kondylome

Auch parasitäre Erkrankungen – Würmer beispielsweise – können bei proktologischen Beschwerden in die Differenzialdiagnose einbezogen werden und werden mittels Stuhldiagnostik entdeckt.



Abb. 9. Würmer sind oft mit bloßem Auge erkennbar

Fazit

Sexuell übertragbare Erkrankungen können sich auch rektal-anal manifestieren und wir müssen bei Beschwerden diese in die gynäkologische Diagnostik und Therapie mit einfließen lassen.

Die Europäischen Guidelines geben uns Eckpfeiler der Therapie vor.

Hinweise, die wir an Patient*innen mit sexuell übertragbaren analen Infektionen weitergeben können:

1. bis zur Ausheilung (Test) auf analen und oral-anal kombinierten Geschlechtsverkehr und ungeschützte sexuelle Praktiken verzichten;
2. keine gemeinsame Benutzung von Handtüchern;
3. besondere Hygienemaßnahmen: nach sexueller Aktivität die Hände waschen, Sexspielzeug, andere Instrumente und Klistiere nicht gemeinsam nutzen;
4. Geschlechtsverkehr mit Kondom, Lecktuch (dental dam) bzw. Handschuh (kein 100%iger Schutz);
5. während und in den ersten zwei Wochen nach der Erkrankung keine Benutzung von Schwimmbädern, Whirlpools und Saunabädern.

Literatur

1. De Vries, H. J. C. et al., JEADV 2021, 35:1434–43
2. Kreuter, A., JDDG 2016; 14:4;352–75

Immuntherapien bei Uterusmalignomen – neue Daten

Endometriumkarzinom: Keynote-775-Studie

Die Kombination von Pembrolizumab und Lenvatinib bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Endometriumkarzinom ist einer palliativen Chemotherapie überlegen. Mit einem Gesamtüberlebensvorteil von über sechs Monaten (18.3 Monate versus 11.4 Monate) beeindrucken die Ergebnisse. Erfreulich ist, dass der Effekt unabhängig vom MMR-Status zu beobachten war. Die Immuntherapie, die bislang Patientinnen mit Mismatch-Repair-defizienten (MMRd) oder mikrosatelliten-instabilen (MSI-high) Tumoren vorbehalten war, ist nach diesen Daten für viele Patientinnen eine Option (Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting 2021).

Endometriumkarzinom: GARNET-Studie

Sehr gute Ergebnisse mit einer Ansprechrquote von fast 45% zeigte die Gabe von Dostarlimab bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Nachweis einer Mismatch-Repair-Defizienz (MMRd). Die Ansprechdauer betrug bei über 90% der Patientinnen über sechs Monate, sodass mit dieser Substanz eine weitere Option für unsere Patientinnen zur Verfügung steht (Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting 2021).

Zervixkarzinom: Keynote-826- Studie

Die Addition von Pembrolizumab zu einer platinhaltigen Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin plus Paclitaxel) verbessern das progressionsfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben von Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom. Nach zwei Jahren betrug das Gesamtüberleben 53% für Patientinnen mit und 42% für Patientinnen ohne Pembrolizumab-Gabe (European Society of Medical Oncology Annual Meeting 2021).

Kommentar

Auch bei den gynäkologischen Malignomen lässt sich beobachten: Individualisierte molekulare Tumortherapien sind stark auf dem Vormarsch. Die Ergebnisse sind überzeugend und es ist sehr erfreulich, dass sich gerade auch für Patientinnen mit uterinen Malignomen die Optionen erheblich erweitern. Nach vielen Jahren ohne nennenswerte Fortschritte kommt sehr viel Bewegung in die therapeutische Landschaft, zum Wohle unserer Patientinnen.

Martin Heubner

Aromatasehemmer im Vergleich zu Tamoxifen bei prämenopausalen Frauen mit östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die mit Ovarialsuppression behandelt werden

Die EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) führte eine Metaanalyse durch, in der sie individuelle Patientinnendaten aus vier randomisierten Trials auswerteten. Es flossen Daten aus SOFT/TEXT, ABCSG12 und HOBEO ein. Es ging darum zu untersuchen, ob prämenopausale Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, die mit ovarieller Suppression behandelt werden, von einem Aromataseinhibitor (AI) profitieren.

Die randomisierten Trials verglichen AI (Anastrozol, Exemestan oder Letrozol) versus Tamoxifen für drei oder fünf Jahre bei prämenopausalen Frauen mit ER-positivem Brustkrebs. Alle Patientinnen erhielten eine ovarielle Suppression (mit Goserelin oder Triptorelin) oder eine ovarielle Ablation. Primäre Outcomes der Analyse waren: Brustkrebsrezidive (Fernmetastasen, lokoregionäre Rezidive oder kontralateraler Brustkrebs), Brustkrebs-Mortalität, Tod ohne Rezidiv und Gesamtmortalität.

Insgesamt wurden Daten von 7030 Patientinnen mit ER-positiven Tumoren ausgewertet, die zwischen 1999 und 2015 in eine der vier Studien eingeschlossen wurden. Medianes Follow-Up war 8.0 Jahre (IQR 6.1–9.3). Die Rate an Brustkrebsrezidiven war geringer bei Frauen, die einen AI erhielten im Vergleich mit Frauen, die Tamoxifen hatten (RR 0.79, 95% CI 0.69–0.90, $p = 0.0005$). Der Hauptbenefit zeigte sich in den Jahren 0–4 (RR 0.68, 99% CI 0.55–0.85; $p < 0.0001$), also in der Zeit, wo sich die Therapien unterschieden, mit einer absoluten Reduktion des 5-Jahresrezidivrisikos von 3.2% (6.9% vs 10.1%). Es zeigte sich kein weiterer Benefit in den Jahren 5–9 (RR 0.98, 99% CI 0.73–1.33, $p = 0.89$) oder nach Jahr 10. Fernmetastasen wurden mit einem Aromataseinhibitor ebenfalls reduziert mit einem absoluten 10-Jahres-Benefit von 1.9% (RR 0.83; 95% CI 0.71–0.97; $p = 0.018$).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsarten bezüglich Brustkrebsmortalität (RR 1.01, 95% CI 0.82–1.24; $p = 0.94$), Tod ohne Rezidiv (1.30, 0.75–2.25; $p = 0.34$) und Gesamtmortalität (1.04, 0.86–1.27; $p = 0.68$).

Bei den Patientinnen mit Aromataseinhibitor traten signifikant häufiger Frakturen auf als unter Tamoxifen (RR 1.27 [95% CI 1.04–1.54]; $p = 0.017$). Nicht-brustkrebsassoziierte Todesfälle (30 [0.9%] vs 24 [0.7%]; 1.30 [0.75–2.25]; $p = 0.36$) und Endometriumkarzinome (7 [0.2%] vs 15 [0.3%]; 0.52 [0.22–1.23]; $p = 0.14$) waren selten.

Kommentar

Die Metaanalyse zeigt, dass auch bei prämenopausalen Patientinnen Aromataseinhibitoren dem Tamoxifen überlegen sind. Alle Patientinnen erhielten eine ovarielle Suppression. Die absolute Risikoreduktion für das Auftreten von Rezidiven (Fernmetastasen und Lokalrezidive gesamt) liegt bei 3%. Wie zu erwarten, gab es

signifikant mehr Frakturen unter AI-Therapie. Da die Abnahme der Knochendichte eine bekannte Nebenwirkung der AI-Therapie ist, kann Frakturen vorgebeugt werden durch Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde (noch) nicht gezeigt. Für eine sichere Aussage sind hier längere Follow-Up-Zeiten nötig.

*Insgesamt bleibt die Wahl der endokrinen Therapie eine individuelle Entscheidung. Sie muss das Risikoprofil des Tumors genauso berücksichtigen wie vorhandene Nebenwirkungen und mögliche – zum Teil starke – Einschränkungen der Lebensqualität. Die Therapie mit Tamoxifen bleibt nach wie vor eine valide Option zur prämenopausalen adjuvanten Brustkrebstherapie (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet Oncol* 2022; 23:382–92)*

Cornelia Leo

Perinataler Outcome nach Statin-Exposition in der Schwangerschaft

Die Statine gehören nicht unbedingt zu unserem medikamentösen Armamentarium in der Schwangerschaft. Man fragt sich hier zu Recht, ob sie überhaupt einen Stellenwert haben. Diese Unkenntnis oder sogar ablehnende Haltung gegenüber dieser Medikamentenklasse ist zum Teil auch historisch bedingt. Statine werden zur kardiovaskulären Prävention bei Hyperlipidämie eingesetzt. Das erste Statin, welches auf den Markt kam, war das Lovastatin, welches wegen potenziellen Risiken von fetalen Fehlbildungen zur Kategorie X (kontraindiziert) eingeteilt wurde. Diese Bedenken basierten auf Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien (Assoziation mit Skelettfehlbildungen, Gastroschisis, SGA bei Ratten und Kaninchen) und auch auf Ängsten, dass sich die Beeinflussung der Cholesterinbiosynthese – wichtig für die pränatale Entwicklung – negativ auswirken könnte (1, 2).

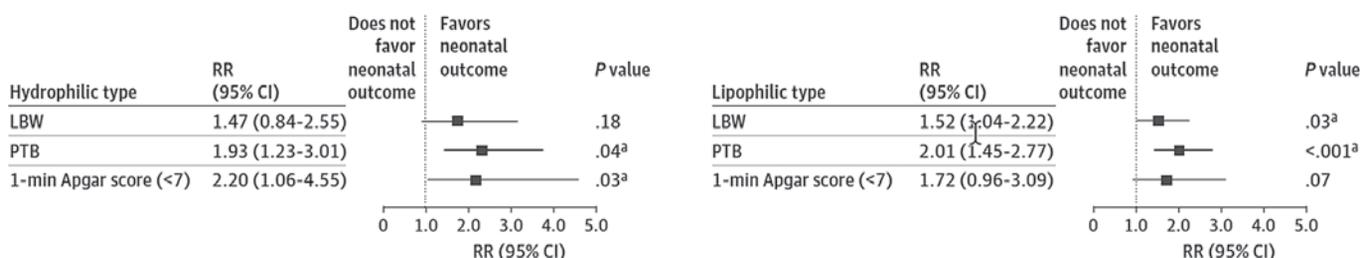
Eine kürzlich erschienene Metaanalyse konnte zeigen, dass Schwangere bzw. deren Feten/Kinder, welche dieser Medikamentengruppe ausgesetzt waren, nicht mit einem höheren Risiko von Fehlbildungen konfrontiert waren (3). Dabei wurden 563 Frauen untersucht, welche mindestens drei Monate vor Konzeption Statine einnahmen, 170 davon haben Statine weiter eingenommen. Die Kollektive wurden aus verschiedenen Optionen beleuchtet. Unter anderem wurde nach zusätzlichen Risikofaktoren korrigiert (wichtiger Punkt, da Frauen mit Hyperlipidämie oft auch hypertensiv sind, eine diabetische Stockwechsellage aufweisen und/oder adipös sind). Daneben wurde auch nach Typ Statine unterschieden. Bekanntlich gibt es hydrophile und lipophile Statine.

Die Autoren kamen zum Schluss, dass Statine das Risiko von strukturellen Fehlbildungen nicht erhöhen. Bei Frauen mit vorbestehender Hyperlipidämie oder höherem kardiovaskulärem Risiko oder generell, wenn sie bereits präkonzeptionell unter Statine standen, war das Schwangerschaftsoutcome nicht unterschiedlich. Bei den anderen Frauen war die Inzidenz von Kindern mit niedrigerem Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit höher und man fand auch Unterschiede je nach verwendetem Statin (Graphik 1).

Kommentar

Diese Resultate sind interessant und eröffnen neue Möglichkeiten, die Inzidenz von hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen, speziell die späte Präeklampsie, weiter zu reduzieren. Statine werden präventiv zur Senkung der Morbidität und Mortalität bei Menschen mit kardiovaskulären Krankheiten (KVK) verwendet. Beide Entitäten – die Präeklampsie wie auch KVK – sind charakterisiert durch eine endotheliale Dysfunktion und Inflammation und haben viele gemeinsame Risikofaktoren. In den letzten Jahren haben wir gelernt, dass einer PE ein anti-angiogener Zustand zugrunde liegt und Biomarker wie die fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) früh im Geschehen involviert und messbar erhöht sind. Statine scheinen die zytokininduzierte Freisetzung von sFlt-1 zu blockieren. Eine kleine, randomisierte Pilotstudie mit Pravastatin 10 mg tgl. verabreicht ab der 13.–16. SSW bis Termin bei zehn Hochrisikoschwangerschaften konnte vielversprechende Resultate liefern. Eine weitaus grössere, randomisierte Studie der FMF London versuchte die Inzidenz der späten PE (>37 Wochen) mit 20 mg Pravastatin von der 35. bis zur 37. Woche zu reduzieren (6). Die Frauen wurden nach einem Screeningalgorithmus im 3. Trimenon selektioniert. Leider konnte diese Studie keinen positiven Effekt zeigen. Jedenfalls wurden bei über 1000 Pati-

A Neonatal outcomes by statin type



Graphik 1. Adjusted risk ratios (RRs) von neonatalen Outcomeparametern bei Frauen, welche unterschiedliche Statine (hydrophil vs. lipophil) während der Schwangerschaft eingenommen haben (3).

entinnen keine Nebenwirkungen der Pravastatintherapie verzeichnet.

Der Effekt von Statinen ist wahrscheinlich vom Zeitpunkt und von den Charakteristika des selektionierten Kollektivs abhängig. Ich nehme an, dass diese Geschichte noch nicht begraben ist. Jedenfalls muss man nach den aktuellen Erkenntnissen bei Frauen, welche schon seit Längerem Statine einnehmen, diese nicht sistieren während der Schwangerschaft.

Literatur

1. Edison RJ et al., Am J Med Genet A. 2004; 131(3):287–98
2. Dostal LA et al., Teratology 1994; 50(6):387–94
3. Jui-Chun Chang et al., JAMA Network Open 2021; 4(12):e2141321
4. Cudmore M et al., Circulation 2007; 115:1789–97
5. Costantine MM et al., Am J Obstet Gynecol 2016; 214:720.e1–17
6. Döbert M et al., Circulation 2021; 144:670–

Luigi Raio

Zellfreies RNA-Profil und Prädiktion der Präeklampsie

Wir kennen ja die zellfreie fetale DNA (cfDNA), welche im Rahmen der nichtinvasiven pränatalen Diagnostik (NIPT) Verwendung findet bei Frauen mit erhöhtem Risiko für Down-Syndrom im Ersttrimestertest. Diese Screeningstrategie hat, bedingt durch den hohen negativen Vorhersagewert und die sehr tiefe falsch positive Rate, dazu geführt, dass unnötige invasive Abklärungen deutlich abgenommen haben. Bei den NIPT's wird die Menge und die „Herkunft“ dieser DNA-Fragmente verwendet, um v. a. die klassischen Trisomien herauszufiltern. Nun, Wissenschaftler haben einen Weg gefunden, die zellfreie fetale RNA im Plasma aus einer grossen Anzahl von Schwangerschaften zu bestimmen (1). cfRNA entstammt aus maternalen, plazentaren und fetalen Geweben. Aus der cfRNA-Signatur ist es ihnen gelungen, mit einer Sensitivität von 75% und einem positiven Vorhersage-

wert von 32% die Entstehung einer Präeklampsie etwa 14 Wochen vor der Klinik vorauszusehen.

Kommentar

Diese Technologie eröffnet ein ganz neues Fenster im Verständnis der physiologischen und auch pathologischen Prozesse im Zusammenhang mit der Schwangerschaft. Das Studium der Transkriptome kann hilfreich sein, die entsprechenden Gene zu ermitteln, welche u. a. für die Entwicklung einer Präeklampsie verantwortlich sind. Daneben können auch RNA-Profile studiert werden, welche im Zusammenhang z. B. mit Frühgeburtlichkeit stehen (cfRNA aus dem Uterus und der Zervix). Diese Methoden sind unabhängig von der Ethnizität, von biophysikalischen Parametern oder Alter. Bin sehr gespannt, wie sich hier die Geschichte entwickeln wird.

Literatur

1. Rasmussen M et al., Nature 2022; 601:422–7

Luigi Raio

Vulvovaginale Menopausen Symptome: CO₂-Laser wirkungslos

In einer umfassenden, methodisch einwandfreien, prospektiv randomisierten, placebokontrollierten Studie aus Australien, die im renommierten „JAMA“ publiziert wurde, verglich man bei Frauen mit postmenopausalen Vaginalsymptomen (Dyspareunie, Brennen, Jucken, Trockenheitsgefühl) nach einer 3-maligen CO₂-Laser-Ablation der Vagina (40 W, 1000 µs-5,37 J/cm²) jeweils mit einem Monat Pause zwischen den Therapien mit einer Gruppe von Frauen die „Pseudo“-behandelt wurden, d. h. Laserinstallation, aber mit einem Powersetting von nur 0,5 J/cm², d. h. ohne Gewebeeffekt.

Zwölf Monate später wurden die Veränderungen der Symptome mittels VAS Score verglichen, der vulvo-

vaginale Symptomfragebogen (VSQ), validiert mit 21 Fragen, verwendet sowie ein validierter Quality of Life Score angewendet. Dazu kam ein VHI-Score (durch den Arzt erhoben). Ausserdem wurden Vaginalbiopsien vor und nach der Therapie in beiden Gruppen verglichen.

Ergebnisse

Beide Gruppen (Laser, Pseudobehandlung [„sham“]) unterschieden sich weder in den primären outcomes (VAS-Score: –17,2 vs. 20,16, klinische Symptome –24,5 vs. –20,4) (VSQ-Score 3,1 vs. –1,6) noch in den sekundären outcomes: Quality of Live.

Wichtig noch die Vaginalbiopsien von 46 gepaarten Analysen: ein Wechsel von post- zu prämenopausaler Histologie beobachtete man bei 2/22 (9%) nach Laser und 3/24 (12,5%) nach Pseudobehandlung (Lee F. G. et al., Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs Sham Treatment on Symptom Severity in Women with Postmenopausal Vaginal Symptoms [JAMA 2021; 326:1381–9]).

Kommentar

Vaginalprobleme in der Menopause sind häufig (40–60% der Frauen leiden darunter) (Mili, N. et al., Menopause 2021; 28:706–16).

Weitverbreitete Ängste vor einer Östrogengabe (CA-Risiko) insbesondere bei Frauen mit Mamma-Karzinom (auch 50% der Studienpatientinnen hatten zuvor ein Mamma-CA!) führten dazu, Alternativen zu einer eigentlich sehr wirksamen Östrogenbehandlung zu suchen (siehe „Für Sie kommentiert“ in der Frauenheilkunde aktuell 04/2021 von Prof. A. Kuhn).

Vor allem in den USA ist die CO₂-Laserablation der Vagina populär (z. B. auch für die sogenannte „vaginal rejuvenation“), ohne dass bisher davon gute Studien vorliegen.

Bei der CO₂-Laserablation handelt es sich um eine relativ aufwendige, für die Patientin nicht angenehme und

auch teure Methode, die sich hier als wirkungslos erwiesen hat. Insbesondere die histologische „Nicht-Veränderung“ nach Laser ist aus meiner Sicht auch logisch. Hier wird eben nicht die Ursache (Östrogenmangel) angegangen. Aus meiner langjährigen Erfahrung mit dem CO₂-Laser bei verschiedensten Indikationen weiss ich, dass der CO₂-Laser sehr gut Gewebe abladieren kann. Die darauffolgende Wundheilung kann den postmenopausalen Östrogenmangel aber nicht kompensieren. Für mich kommt der CO₂-Laser übrigens auch bei der Behandlung der Berührungs-vestibulodynie (Vestibulitis vulvae) wegen Wirkungslosigkeit nicht infrage. Auch Frauen mit Status nach Mamma-Karzinom müssen lokale Östrogene nicht vorenthalten werden, wie jüngst in einem Konsensus des ACOG festgestellt wurde (Obstet Gynecol 2021; 138:59–69).

Bei Frauen unter Tamoxifen blockiert dies die Östrogenwirkung am Brustgewebe im Gegensatz zu den Aromataseinhibitoren. Zum Glück enthalten die heute erhältlichen lokalen Östrogenpräparate (z. B.: Vagifem) so wenig Östrogene, dass es nicht zu einer Plasmaspiegelerhöhung kommt.

Michael K. Hohl

Beim Endometriumkarzinom stellt die molekulare Klassifikation des Primärtumors einen signifikanten Prädiktor für das Überleben nach einem Rezidiv dar

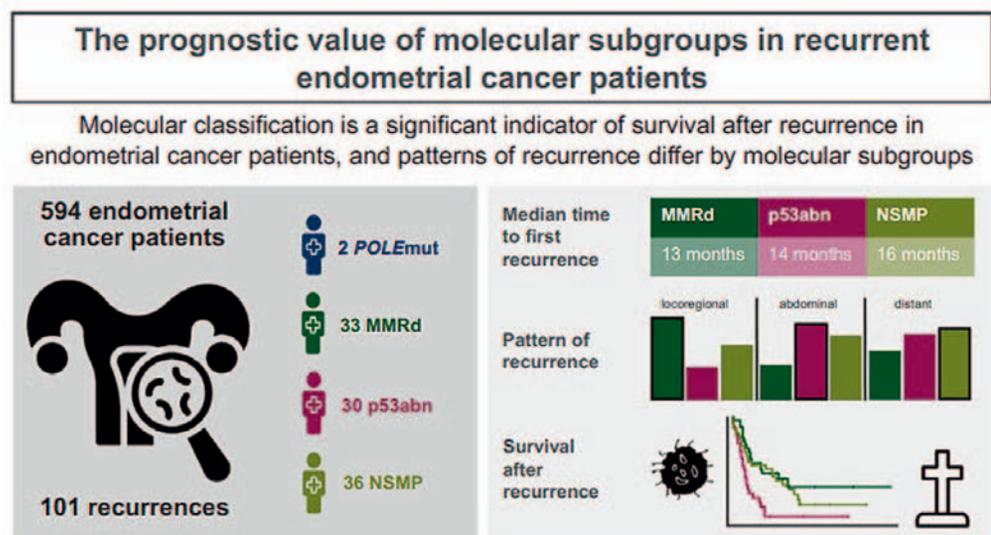
Trotz seiner allgemein günstigen Prognose bei der Erstdiagnose bleibt das Rezidiv bei Endometriumkarzinom eine wichtige klinische Herausforderung. In einer Studie über 594 molekular klassifizierter Patientinnen mit Endometriumkarzinom, wovon 101 Patientinnen ein Rezidiv erlitten, konnte nachgewiesen werden, dass die molekulare Klassifikation des Primärtumors nicht nur einen prognostischen Wert hat, sondern auch einen signifikanten Indikator für das Überleben nach einem Rezidiv darstellt. In dieser Arbeit konnte auch gezeigt werden, dass das Rezi-

divmuster ebenfalls durch die molekularen Untergruppen definiert wird. Patientinnen mit Mismatch-Repair-defizientem-Endometriumkarzinom (MMRd) hatten mehr lokoregionäre Rezidive und zeigten statistisch eine bessere Überlebensrate nach einem Rezidiv. Im Gegensatz dazu hatten Patientinnen mit p53abn-Endometriumkarzinom häufiger abdominale Rezidive und die schlechteste Überlebensrate (Siegenthaler, F. et al., Gynecol Oncol, 2022 S0090–8258 00143–3 doi: 10.1016/j.ygyno.2022.02.024)

Kommentar

In den letzten zehn Jahren haben individualisierte Therapieverfahren in der Gynäko-Onkologie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Im Rahmen des „The Cancer Genome Atlas“-Projektes (TCGA) wurden 2013 beim Endometriumkarzinom (EC) vier prognostisch und therapeutisch relevante molekulare Subtypen identifiziert: der *POLE* ultramutierte, der mikrosatelliteninstabile hypermutierte, der mikrosatellitenstabile sowie der seröse Subtyp. Der polymerasemutierte Subtyp (*POLE*-Mutation) weist zum Beispiel eine sehr günstige Prognose auf, unabhängig vom klassischen histologischen Differenzierungsgrad. 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. Die oben erwähnte Arbeit zeigt nun, dass die molekulare Klassifikation des Primärtumors auch beim Rezidiv von grosser Bedeutung ist.

Michael D. Mueller



Intravesikale Onabotulinumtoxin-Injektionen bei Patientinnen, die Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulation benötigen – stoppen oder nicht?

Botox ist in der Medizin insgesamt weit verbreitet und wird zur Therapie von Augenproblemen, Schwitzen, Kopfschmerzen und anderen Schmerzen eingesetzt.

Verbreitet ist Botox zur Injektion in den Detrusor als Drittlinienmedikament bei therapieresistenter Detrusorüberaktivität. Die Injektionstechnik ist einfach, ambulant durchführbar und wird zunehmend genutzt.

Mit einer zunehmenden Überalterung der Patientinnen werden wir aber auch bei dieser Therapie zunehmend mit Personen konfrontiert, die unter Antikoagulation oder Thrombozytenaggregation stehen, hierbei stellt sich uns immer wieder die Frage, ob wir diese Therapie abstellen können, ein Bridging machen wollen oder die Blutverdünnung beibehalten wollen.

Eine neuerliche Studie aus dem St. George's Hospital, London, hat diese Situation in einer retrospektiven Studie untersucht. Innerhalb von zwei Jahren wurden insgesamt 532 Patienten, die mit intravesikalem Botox therapiert wurden, in drei verschiedenen Ausbildungskliniken analysiert.

Von den insgesamt 532 Personen erhielten 63 Patienten gesamthaft 114 Injektionen unter Antikoagulation oder Plättchenaggregationshemmern.

Es kam nur in einem Fall (0.88%) zu einer signifikanten Hämaturie, die mittels Dauerkatheter und einer zweitägigen Hospitalisation therapiert wurde. Die Hämaturie sistierte unter dieser Therapie ohne weitere Interventionen. Dieser Patient war unter einer Therapie mit Rivaroxoban und erhielt 300 IE Botox verteilt über 20 Injektionsstellen.

Gemäss diesem Paper wird das Vorgehen hinsichtlich Antikoagulation sehr unterschiedlich gehandhabt; es gibt keine internationalen Guidelines, die hier weiterhelfen würden.

Studien, die die Injektion von Botox an anderen Stellen, beispielsweise Spastizität, untersucht haben, haben gefolgert, dass eine Antikoagulation oder Thrombozytenaggregation vor einer Botoxinjektion nicht sistiert werden muss, allerdings liegen bei der Blase besondere Verhältnisse vor, da wir sie nicht komprimieren können.

Kommentar

Eine sicherlich sehr wertvolle Studie, die uns im klinischen Alltag weiterhilft.

Die hauptsächlichsten Einschränkungen dieser Studie sind die Varianz der Injektionen, der Nadelgrösse und der Antikoagulationen, was aufgrund der retrospektiven Natur der Studie zustandekommt.

*Angesichts fehlender prospektiver Daten und Guidelines bleibt es weiterhin in unserem Ermessen, ob eine Antikoagulation oder Thrombozytenaggregation gestoppt werden sollte, die vorliegende Studie unterstützt jedoch klar das Fortsetzen der Antikoagulation bei sehr geringem Blutungsrisiko von 0.88% (Mensah, E. E. et al.; *Neurol Urodyn* 2021; 40:1829–33)*

Prof. Annette Kuhn

..., dass ein zeitlich restriktives Essen bei chronischen metabolischen Krankheiten förderlich sein kann?

Sogenanntes „time restricted feeding“ (TRF bei Tieren), wie auch „time restricted eating“ (TRE beim Menschen) erweist sich immer mehr als förderlich. Es basiert auf neuen Erkenntnissen über zirkadiane Einflüsse auf die Physiologie, aber auch auf den Metabolismus.

Das Konzept ist, die Nahrungsaufnahme auf einen Zeitraum von acht bis zehn Stunden zu beschränken, d. h. 12–16 Stunden ohne Nahrungsaufnahme.

In Tierversuchen hat sich dieses Konzept ohne, dass dabei Kalorien reduziert wurden, als wirksam erwiesen (TRF).

In Pilotversuchen beim Menschen konnte so eine Gewichtsreduktion erreicht, aber auch Glucoseintoleranz, Hypertonie und Dyslipidämien verbessert werden (Manoogian, E. N. C. et al., Endocrine reviews 2021; 20:1–32)

Kommentar

Aus eigener Erfahrung kann ich feststellen, dass dieses Konzept mir hilft, das eigene Körpergewicht unter Kontrolle zu halten. Im Nor-

malfall esse ich nur 1× pro Tag. Ferien und spezielle Anlässe natürlich ausgenommen!

PS: Nach etwas Gewöhnung ist ein etwaiges Hungergefühl erstaunlicherweise kein Problem mehr!

Michael K. Hohl

..., dass eine Gewichtsabnahme bei obesen Frauen die Fertilität nicht verbessert?

Im Gegensatz zu der weit verbreiteten Meinung, dass eine Gewichtsabnahme förderlich sei, zeigt eine umfangreiche Studie von bekannten „Fertilitätsgrößen“ der USA (Richard Legro, Michael Diamond, Kurt Barnhart und anderen), die in einem angesehenen Journal (PLOS-Medicine) veröffentlicht wurde, ein negatives Resultat.

Es handelt sich um eine open-label randomisierte Studie (FIT-PLESE). 379 Frauen mit Übergewicht (BMI >30 kg/m² und unerklärter Sterilität wurden randomisiert zu einer präkonzeptionellen Lifestyle-Modifikation (16 Wochen lang Diätreduktion und Orlistat) gefolgt von einer Sterilitätsbehandlung (3× Zyklen-Stimulation + intrauteriner Insemination). Zielgröße war eine 7%ige Gewichtsreduktion. Die Kontrollgruppe hatte nur vermehrt physische Aktivitäten im Programm.

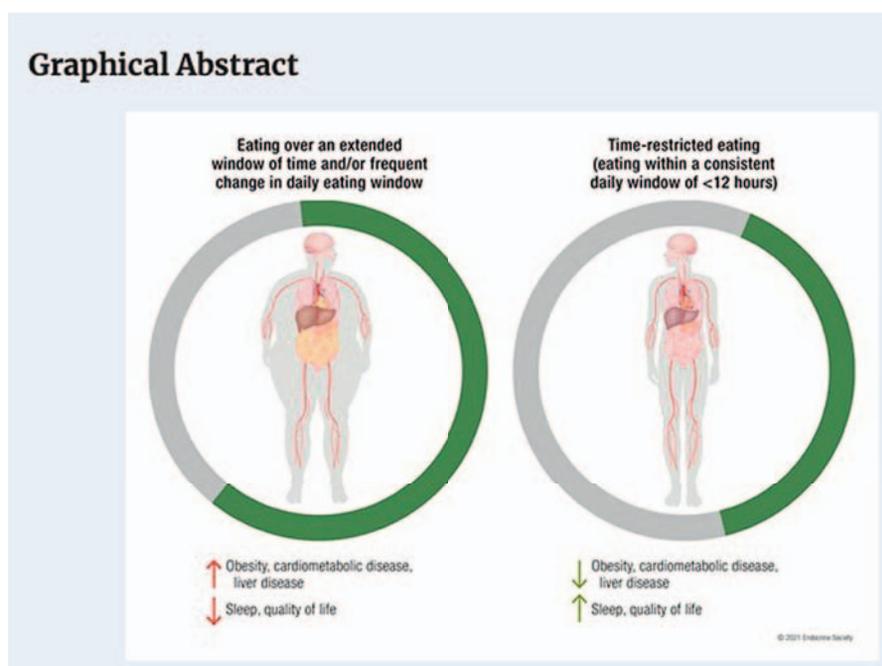


Abb. 1. Graphical abstract

Resultate

29/191 (15,2% Lebendgeburten in der Kontrollgruppe) und in der Therapiegruppe 23/188 (12,2% Lebendgeburten). Bei der Therapiegruppe fand man eine höhere (aber nicht signifikante) Abortrate 33,3% vs 23,7% (Legro R. S. et al., PLOS Med. 19:e1003883).

Kommentar

Diese negativen Ergebnisse stehen nicht allein da, weil zwei weitere hochkarätige Studien zum gleichen negativen Schluss kommen. Eine Studie aus den Niederlanden ergab sogar eine signifikant schlechtere Lebendgeburtensrate in der Gruppe mit sechs Monaten Prepregnancy-Lifestyle-Modifikation (Mutsaerts, M. A. et al., N. Engl J. Med 2016; 374:1942–53).

In einer Studie aus Schweden zeigte eine rigorose Kalorienrestriktion 12 Wochen vor IVF-Behandlung keinen Benefit (Einarsson, S. et al., Hum Reprod 2017; 32:1621–30). Wie verbreitet ist es doch, den Patientinnen vor einer Sterilitätstherapie eine Gewichtsabnahme zu empfehlen. Dies kann immerhin bei PCOS-Frauen mit metabolischen Veränderungen sehr sinnvoll sein (Verbesserung der Gesundheitslage) und bei extrem adipösen Frauen ist die bariatrische Chirurgie sinnvoll.

Aber bei allen anderen sollte man nicht unnötig eine gewünschte Therapie durch gut gemeinte Rat-

schläge für eine Gewichtsreduktion verzögern.

Michael K. Hohl

..., dass eine CIN II bei jungen Frauen (<25 Jahre) in über der Hälfte der Fälle innerhalb von zwei Jahren spontan regredient ist?

Dies konnte in einer prospektiven Studie an über 300 Frauen nachgewiesen werden. Ein negativer prädiktiver Faktor war der Nachweis einer HPV16-Infektion (Sykes, P. et al., AJOG 2022: 226:222.E1–13

Martin Heubner

..., dass eine bilaterale Salpingovarektomie in der Postmenopause sich nicht auf die Androgenspiegel auswirkt?

Immer wieder wird angeführt, dass das Ovar in der Postmenopause nach wie vor Androgene produziere und dies zu berücksichtigen sei, wenn es um die Indikation für eine Ovarrektomie geht. Faktisch ist nun in einer Studie belegt worden, dass sich die Konzentrationen von Sexualsteroiden nach Salpingovarektomie nicht verändern – ausgenommen von Estradiol: hier zeigten sich auch in der Postmenopause signifikant niedrigere Konzentrationen nach der Operation im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ob diese Veränderungen klinisch relevant sind, ist unklar (Mai, P. L. et al., AJOG 2022, in press).

Martin Heubner

..., dass Autismus-Spektrum Störungen (ASS) bei Kinder mit pränatal diagnostizierten Fehlbildungen überdurchschnittlich oft diagnostiziert werden (Regev et al., Brain. 2022, Jan 17: awac008. doi: 10.1093/brain/awac008)?

Kommentar

Das tönt bei raschem Durchlesen meiner Zusammenfassung als wenig eindruckliche Schlussfolgerung. War auch mein erster Eindruck, als ich das Abstract gelesen hatte. Es ist irgendwie erklärbar, man erwartet das, oder? Kinder mit Fehlbildungen haben ein höheres Risiko für solche „psychischen“ Störungen. Wenn man aber die Diskussion liest, dann erahnt man, dass hier einiges mehr an Weisheit dahintersteckt, als man initial gedacht hatte. Es sind v. a. Fehlbildungen des Herzens und des Gehirns, aber auch Hydronephrosen und biometrische Auffälligkeiten wie Dolichocephalie und weiter Augenabstand, welche signifikant mit ASS assoziiert sind. Gewisse genetische Befunde sind ebenfalls mit ASS assoziiert. Die Stossrichtung der Autoren war dichotom. Einerseits haben sie auf diesen wichtigen Zusammenhang hingewiesen und

prophylaktische Massnahmen sollten früh ergriffen werden. Andererseits werfen sie die Frage nach der Ätiologie dieser ASS auf und diese ist meines Erachtens eine sehr interessante.

Luigi Raio

..., dass die verzögerte Abnabelung (≥60 s) bei Kindern <30 Wochen das Risiko für Langzeitmorbidity signifikant senkt (Robledo, K. et al., Lancet Child Adolesc Health 2021; 2352–4642)

Kommentar

Wir haben in der FHA je mehrmals das Thema Abnabelung aufgenommen. Was man sicher nicht machen sollte bei Feten <32 Wochen ist das Ausstreichen der Nabelschnur (milking out). Diese Studie zeigt, dass nach mindestens 60 s Warten, bevor man abnabelt, das Risiko, innerhalb der folgenden zwei Jahre zu sterben oder ein schweres Handicap zu haben, um 17% gesenkt wird.

Luigi Raio

..., dass im Langzeitverlauf die funktionellen Ergebnisse nach „Darmshaving“ einer tief-infiltrierenden Endometriose nicht besser sind als nach Darm-Segmentresektion?

60 Patientinnen mit tief-infiltrierender Endometriose und

Befall des Rektums wurden präoperativ in eine Gruppe mit rektalem Shaving (= Exzision der Endometriose) und eine Gruppe mit Darmsegmentresektion randomisiert (ENDORE, NCT 01291576). Im Langzeitverlauf über sieben Jahre konnte gezeigt werden, dass zwischen beiden chirurgischen Verfahren kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die funktionellen Ergebnisse nachgewiesen werden konnte. Auch betreffend der Rezidivrate, dem Reoperationsrisiko und der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (JMIG 2022, doi.org/10.1016/j.jmig.2022.02.007).

Kommentar

Diese Arbeit zeigt, dass es keinen Sinn macht, sich auf die eine oder andere Operationsart festzulegen. Seit Jahren verfolgen wir ein Dreistufenkonzept: 1) Lokale Exzision der Endometriose mit „Darmshaving“ wenn möglich, sonst 2) Disk-Resektion des Endometrioseknotens (≤3 cm), wenn nicht möglich dann 3) Segmentresektion. Da es sich bei der Endometriosechirurgie um einen nicht onkologischen Eingriff handelt, ist die Devise immer die Gleiche: „So wenig wie möglich, aber so viel wie notwendig.“

Michael D. Mueller

..., dass die Leptin-Konzentration in der peritonealen Flüssigkeit kein brauchbarer Marker für Endometriose ist?

Auf der Suche nach einer effektiveren und weniger invasiven Diagnostik für die Endometriose wurden viele Biomarker vorgeschlagen, aber keiner konnte bis anhin in der Praxis übernommen werden. Leptin, ein 16-Kilodalton (kDa)-Protein, wird hauptsächlich in Adipozyten produziert und ist am Fettstoffwechsel beteiligt, der den Hunger und die Nahrungsaufnahme reguliert. In der Fertilität spielt das Leptin jedoch auch eine Rolle. So wurden höhere Serum-Leptinspiegel bei Frauen mit ungeklärter Infertilität nachgewiesen und eine Assoziation zwischen Leptin und Endometriose wurde in verschiedenen Arbeiten postuliert. Deshalb wurde Leptin als ein möglicher Biomarker für Endometriose von verschiedenen Autoren vorgeschlagen. Frühere Studien haben jedoch gemischte Ergebnisse gezeigt. In einer Studie über 1054 Patientinnen konnte nun jedoch gezeigt werden, dass die Leptinkonzentrationen in der Peritonealflüssigkeit (PF) von Patientinnen mit Endometriose sich nicht von jenen von Frauen ohne Endometriose unterscheiden. Die gemessenen Leptinkonzentrationen korrelierten stark mit dem Body-Mass-Index (BMI). Dies

deutet darauf hin, dass Leptin kein brauchbarer Biomarker für eine Endometriose darstellt und dementsprechend weiter auf diesem Gebiet geforscht werden muss (Arch Obstet Gynecol. 2022; 3[1]:19–28).

Kommentar

Biomarker und andere diagnostische Untersuchungen, welche in einem kleinen Kollektiv als vielversprechend dargestellt wurden, verlieren in einem grösseren Kollektiv

an Bedeutung. Deshalb werden Real-Life-Daten immer wichtiger.

Michael D. Mueller

..., dass COVID-19 Infektionen bei Männern die Testosteronwerte beeinflussen können?

Die vorliegende Studie zeigte erniedrigte, einem Hypogonadismus entsprechenden Testosteronwert bei 55% von Patienten, die eine akute COVID-Infektion hat-

ten, die Werte fielen bei einem Follow-Up von sieben Monaten bei 9.9% der Patienten noch weiter ab.

Diese Studie ist ein weiterer Hinweis dafür, dass COVID-19-Infektionen nicht nur das respiratorische System betreffen, sondern eine Multiorganerkrankung sind (Salonia, A. et al., Testosterone in males with COVID-19: a 7 month cohort study; Andrology 2021; 18).

Annette Kuhn

Kongressbericht San Antonio Breast Cancer Symposium 2021

Neue Aspekte in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Die adjuvante Therapie des hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms wird – je nach Risikoklassifizierung, Nodalstatus und Mutationsstatus – immer komplexer. Das Augenmerk muss hier weiterhin auf der ausgewogenen Balance zwischen Therapietoxizität auf der einen Seite und dem Langzeit-Benefit auf der anderen Seite liegen.

Am SABCS 2021 wurden Daten zur Lebensqualität aus der OlympiA-Studie präsentiert. In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie erhielten Patientinnen mit einer Keimbahnmutation in BRCA1 oder BRCA2 eine adjuvante Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib für ein Jahr. Bereits am ASCO 2021 war gezeigt worden, dass ein signifikanter Vorteil bezüglich des Überlebens frei von invasiver Erkrankung (iDFS) mit der zusätzlichen Olaparib-Therapie beobachtet wurde. Obwohl die überwiegende Zahl der Patientinnen einen triple-negativen Brustkrebs hatte, waren doch 16% hormonrezeptor-positiv. Unter Behandlung mit Olaparib war die Fatigue (als ein Untersuchungsparameter der Lebensqualität) signifikant ausgeprägter als in der Placebogruppe. Allerdings wurde nach 18 und 24 Monaten kein Unterschied mehr zwischen den beiden Armen gesehen. Gesamthaft war die Lebensqualität während der Olaparib-Therapie schlechter. Aber nach Abschluss der Therapie zeigte sich zwischen der Therapie- und der Placebogruppe kein Unterschied mehr. Die Olaparibgabe für ein Jahr scheint damit nicht zu einer langfristigen Einschränkung der Lebensqualität zu führen und die Autoren der Studie folgern, dass die Erholung von einer (neo-)adjuvanten Therapie nicht relevant beeinflusst wird (1).

Am SABCS 2021 wurde auch ein Update des RxPONDER-Trials vorgestellt. Dieser untersuchte den Onco-type DX Recurrence Score (RS) in Patientinnen mit frühem hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen

Brustkrebs mit einem bis drei Lymphknotenmetastasen. In diesem Update wurde bestätigt, dass postmenopausale Patientinnen mit einem RS ≤ 25 keinen Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie hatten, während prämenopausale Patientinnen (auch mit Mikrometastasen) von einer solchen profitierten. Obwohl versucht wurde herauszufinden, inwiefern die durch eine Chemotherapie vermittelte ovarielle Suppression zu diesem Effekt beiträgt, konnten keine sicheren Aussagen hierzu gemacht werden und damit ein echter Benefit der zytostatischen Therapie nicht ausgeschlossen werden (2). Um diese Frage definitiv beantworten zu können, wird es weitere, gut auf diese Fragestellung designte Studien brauchen.

Ebenso wurde am Meeting ein Update der SOFT/TEXT-Trials gegeben. Beide Studien untersuchen die optimale endokrine Therapie bei prämenopausalen Frauen mit hormonrezeptor-positivem Brustkrebs. Inzwischen liegen Daten mit einem medianen Follow-Up von 12 bzw. 13 Jahren vor. Diese legen nahe, dass die zusätzliche ovarielle Suppression zu einer klinisch relevanten Reduktion von Fernmetastasierungen und Tod bei Patientinnen mit High-risk-Mammakarzinomen führt, im Vergleich mit Patientinnen, die nur Tamoxifen hatten.

Das fernmetastasen-freie Überleben von Patientinnen, die Exemestan und ovarielle Suppression erhielten, lag nach 12 Jahren bei 88.4% vs. 86.6% bei denen, die Tamoxifen plus ovarielle Suppression hatten, vs. 84.8% für Frauen mit alleiniger Tamoxifentherapie. Das bedeutete eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 17% durch Exemestan ($p = .03$). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant in den beiden Behandlungsarmen mit ovarieller Suppression (90% und 89% nach 12 Jahren).

Dr. Meredith Regan, die Lead-Autorin der Studie, sagte auch, dass das Langzeit-Follow-Up für Patien-

tinnen mit Niedrig-Risiko-Kriterien, die keine Chemotherapie erhielten, auch weiterhin den alleinigen Einsatz von Tamoxifen unterstützt. Die Overall-Survival-Rate lag bei diesen Frauen bei 95%, unabhängig von der Art der endokrinen Therapie (3).

Ebenfalls wurde am SABCS 2021 eine Metaanalyse der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) vorgestellt. Individuelle Patientinnen-daten von mehr als 7000 Frauen mit hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, die entweder einen Aromatasehemmer plus ovarielle Suppression oder Tamoxifen plus ovarielle Suppression erhielten, wurden hier analysiert. Diese Daten stammten aus vier Studien: SOFT/TEXT, ABCSG 12 und HOBEO. Diese Metaanalyse zeigte einen signifikanten Vorteil für den Einsatz eines Aromatasehemmers bezüglich der Reduktion des Rezidivrisikos, dass ca. ein Fünftel niedriger war als mit Tamoxifen. Dieser Effekt war am stärksten in den ersten fünf Jahren zu sehen. Ein Unterschied im Gesamtüberleben oder in der brustkrebs-assoziierten Mortalität zeigte sich hingegen nicht, und es wurden mehr Frakturen bei den Patientinnen gesehen, die einen Aromataseinhibitor erhielten (4).

Das Fazit sowohl von SOFT/TEXT als auch von dieser neuen Metaanalyse ist, dass eine individuelle Beurteilung und eine gemeinsame Entscheidungsfindung unumgänglich sind und Einschränkungen der Lebensqualität im Hinblick auf den zu erwartenden Zusatznutzen im Gesamtblick der Risikokonstellation der Patientin sorgfältig abzuwägen sind.

Es wurden ausserdem zwei grosse adjuvante Studien vorgestellt, die keinen Benefit für die Patientinnen zeigten. Zum einen wurden die finalen Ergebnisse der PALLAS-Studie präsentiert, welche mehr als 5000 Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom im Stadium II bis III randomisierte

zu adjuvant Palbociclib plus endokrine Therapie vs. endokrine Therapie allein (5).

Ca. 455 der Patientinnen brachen die Therapie mit Palbociclib vor Abschluss der geplanten zwei Jahre ab. Es zeigte sich kein Unterschied im invasiven krankheitsfreien Überleben, weder in der Gesamtpopulation noch in irgendeiner Subgruppe.

Auch die Phase-III-CCTG-MA.32-Studie zeigte keinen Nutzen einer Einnahme von Metformin für fünf Jahre zusätzlich zur adjuvanten Standardtherapie (6).

Präzisierung des Einsatzes von Immunotherapien

Einige triple-negative Mammakarzinome (TNBC) sprechen gut auf eine Immuntherapie an. Diese Entdeckung – erst im palliativen, dann auch im kurativen Setting gezeigt – war ein Meilenstein für die Behandlung des TNBC. Auf dem SABCS 2021 wurden Sensitivitäts- und Subsetanalysen der randomisierten Phase-III-Keynote-522-Studie vorgestellt, die den langzeitkrankheitsfreien Überlebensvorteil von Pembrolizumab im neoadjuvanten Setting bestätigen. Die Zugabe von Pembrolizumab zur neoadjuvanten Polychemotherapie bei TNBC im Stadium II oder III wird zwischenzeitlich als neuer Therapiestandard angesehen (7).

Für das metastasierte Setting wurden die finalen Ergebnisse der randomisierten Phase-III-KEYNOTE-355-Studie präsentiert. Diese bestätigten den Benefit einer Zugabe von Pembrolizumab bezüglich progressionsfreiem und Gesamtüberleben in der Gruppe von TNBC mit einem PD-L1 “combined positive score” von ≥ 10 . Daten für die Gruppen mit einem CPS < 1 , CPS 1–9, CPS 10–19 und CPS > 20 wurden vorgestellt. Diese Subgruppenanalyse bestätigt, dass ein CPS > 10 ein sinnvoller Cut-off für den Einsatz von Pembrolizumab in diesem Setting ist (8).

Antikörper-Drug-Konjugate bei metastasiertem Brustkrebs

Antikörper-Drug-Konjugate werden für verschiedene Brustkrebs-Subtypen derzeit untersucht und sind vor allem für die Gruppe der TNBC und auch der HER2-positiven Mammakarzinome vielversprechende Substanzen.

Am SABCS 2021 wurde eine wichtige Subgruppenanalyse der Phase-III-DESTINY-Breast03-Studie präsentiert. In der DESTINY-Breast03 wurden Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positiven Mammakarzinom randomisiert zu einer Anti-HER2-gerichteten Therapie entweder mit dem Antikörper-Drug-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) oder dem Antikörper-Drug-Konjugat Trastuzumab Emtansine (T-DM1). Beim SABCS ging es v. a. um die Subgruppe mit stabilen Hirnmetastasen zu Studienbeginn: es wurde eine intrakranielle Responderate von 63.9% mit T-DXd und 33.4% mit T-DM1 gesehen. Klinisch bedeutsame Verbesserungen bezüglich des progressionsfreien Überlebens durch T-DXd gegenüber T-DM1 wurden konsistent in verschiedenen Subgruppen bestätigt (unabhängig vom Hormonrezeptorstatus, vorgängiger Pertuzumabbehandlung, viszeralen Metastasen und der Anzahl vorangegangener Therapien) (9). Diese Resultate bedeuten, dass die Reihenfolge der anti-HER2-gerichteten Therapien neu überdacht werden muss und dass der Einsatz von T-DXd in der zweiten Linie (nach Herceptin/Pertuzumab) ein neuer Standard werden sollte.

Es wurden auch frühe Ergebnisse des Antikörper-Drug Konjugats Datopotamab Deruxtecan im triple-negativen metastasierten Brustkrebs gezeigt. Dieses ist gerichtet gegen das Trophoblast cell surface antigen-2 (TROP-2). Patientinnen mit TNBC zeigten in der Multiarm-Phase-I-TROPION-PanTumor01-Studie (n = 44) eine Responderate von 34%, und das in

schwer vorbehandelten Patientinnen. Bei Patientinnen, die noch keine Vorbehandlung mit einem Antikörper-Drug-Konjugat hatten, war die Responderate sogar bei 52%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Stomatitis und Erbrechen (10).

Wir dürfen gespannt sein, wie die Substanzgruppe der Antikörper-Drug-Konjugate die Brustkrebstherapie in den nächsten Jahren neu definieren wird.

Selektive Estrogenrezeptor Degradier (SERDs): reif für den klinischen Einsatz?

Ergebnisse zur Substanzgruppe der oralen selektiven Estrogenrezeptor Degradier (SERDs) waren lange und mit Spannung erwartet. Am SABCS 2021 wurden nun die Ergebnisse des ersten randomisierten Phase-III-EMERALD-Trials präsentiert. Dieser verglich den oralen SERD Elacestrant vs. endokrine Therapie nach Wahl des Behandlers bei therapierefraktärem metastatischem HR-positivem Brustkrebs. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben der gesamten Gruppe und in der Gruppe mit nachgewiesener ESR1-Mutation. In der Gesamtgruppe war das PFS 2.8 Monate mit Elacestrant vs. 1.9 Monaten mit einer Standard-of-Care-Therapie (p = .0018). In der Gruppe mit ESR1-Mutationen war das PFS 3.8 Monate mit Elacestrant vs 1.9 Monate mit einer Standardtherapie (p = .0005). Unterschiede im Gesamtüberleben zeigten sich in der Interimsanalyse nicht (11).

Interessant und wegweisend waren die Ergebnisse des PADA-1-Trials. Hier wurde prospektiv Folgendes untersucht: Patientinnen wurden randomisiert zu einer Therapie mit Aromataseinhibitor (AI) plus Palbociclib bis zum klinischen Progress versus Switch zu Fulvestrant plus Palbociclib zum Zeitpunkt des Nachweises einer ESR1-Mutation in zirkulierender Tumor-DNA. Das mediane PFS nach der Randomisation war

5.7 Monate im Standardtherapie-Arm (ohne Switch) vs. 11.9 Monate im Fulvestrantarm (Hazard Ratio = 0.61, $p = .005$) (12). Diese Ergebnisse sind bedeutsam, da sie klar die Überlegenheit der SERDs im Vergleich mit Aromatasehemmern bei Patientinnen mit ESR1-Mutationen zeigen. Ausserdem stellt sich damit die herausfordernde Frage, ob ein Monitoring von zirkulierender Tumor-DNA bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs angezeigt sein könnte. Es bleibt zunächst abzuwarten, wie die Gesamtüberlebens-Daten in diesem Trial aussehen. Aber das proaktive Anpassen einer Therapie vor dem Auftreten klinisch manifester Symptome könnte in Zukunft einen Paradigmenwechsel bedeuten.

Am SABCS 2021 wurden wieder spannende Ergebnisse präsentiert, sowohl für verschiedene Brustkrebssubtypen als auch für verschiedene Therapiesettings. Die Weiterentwicklung von vielversprechenden Therapien – wie z. B. die Immuntherapieoptionen, verschiedene Antikörper-Drug-Konjugate und neue Antiestrogen-Substanzen lassen hoffen, dass in absehbarer Zukunft die Brustkrebstherapie noch effizienter und subtyppgerechter gestaltet werden kann.

Literatur

1. Ganz PA, 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS4-09
2. Kalinsky KM, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS2-07. Presented December 8, 2021
3. Regan MM, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS2-05. Presented December 8, 2021
4. Bradley R, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS2-04. Presented December 8, 2021
5. Gnant M, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-07. Presented December 7, 2021
6. Goodwin PJ, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-08. Presented December 7, 2021
7. Schmid P, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-01. Presented December 7, 2021
8. Cortés J, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-02. Presented December 7, 2021
9. Hurvitz S, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS3-01. Presented December 9, 2021
10. Krop I, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-05. Presented December 7, 2021
11. Bardia A, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS2-02. Presented December 8, 2021
12. Bidard FC, et al. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS3-05. Presented December 9, 2021

Prof. Martin Heubner
 Dr. Boris Kuzmanic
 Dr. Andrée Friedl
 Dr. Franz Eigenmann
 Kantonsspital Baden AG

Ovarielle Actinomyose

Eine 49-jährige Patientin stellt sich mit chronischen Unterbauchbeschwerden vor. Diese seien rechtsbetont, eine Appendizitis war im Vorfeld ausgeschlossen worden. Bei einer Koloskopie zeigt sich eine Fixation des Sigmas, die eine komplette Spiegelung unmöglich macht. Die Entzündungswerte zeigen sich leicht erhöht (Leuk 13 G/l). Gynäkologische Anamnese: Status nach drei Spontangeburt, Status nach Endometriumablation wegen Hypermenorrhoe, gleichzeitig Laparoskopie mit Adnexektomie links und Salpingektomie rechts bei Tuboovarialabszess vor ca. eineinhalb Jahren extern. Vor 15 Jahren trug die Patientin für kurze Zeit (ca. ein Jahr) eine Kupferspirale.

Bei der gynäkologischen Untersuchung stellt sich eine eingeblutete Ovarialzyste rechts dar, keine weitere eindeutige Ovarialpathologie. Bei Manipulation mit der Vaginalsonde imponiert das Ovar/die Adnexloge nicht dolent. Eine Adnexitis wird bei Status nach Adnexektomie links und Salpingektomie rechts als unwahrscheinlich erachtet.

Bei persistierenden Beschwerden erfolgte die Durchführung eines MRI. Parauterin rechts mit engem Bezug zum Uterus stellt sich eine bis zu 46 mm durchmessende Raumforderung dar mit deutlicher angrenzender Fettgewebsinfiltration, DD entzündlich (solider Aspekt nicht abszesstypisch, DD chronisch-entzündliches Geschehen), DD tumorös. Unklarer Ausgangsort, keine eindeutige Abgrenzung zu den umgebenden Dünndarmschlingen.

Mit der Patientin werden die Befunde besprochen. Es wird vereinbart, eine Laparoskopie mit Adhäsiolyse und allfälliger Ovarrektomie rechts durchzuführen. Vorgehen je nach intraoperativem Befund.

Intraoperativ stellt sich in der rechten Adnexregion ein Konglomerattumor aus Uterus, Rektosigmoid und Dünndarm dar, unter diesem wird das verbliebene rechte Ovar vermutet. Zudem ist das Sigma ausgeprägt

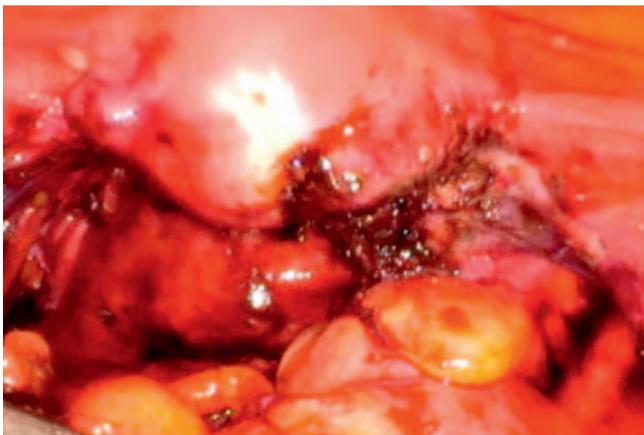
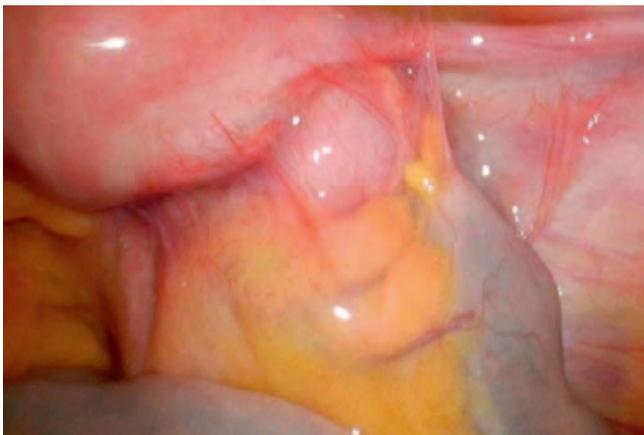
an der linken Beckenwand und im linken Adnaxbereich dorsal des Ligamentum rotundum narbig fixiert. Es erfolgt schrittweise die sehr ausgiebige teils scharfe, teils stumpfe Adhäsiolyse. Die Dünndarmschlingen, welche flächig am Ovar sowie an der Uterushinterwand adherent sind, können schrittweise ohne Darmeröffnung oder grössere Serosaläsionen in sehr vorsichtiger Präparation distanziert werden. Auch die Adhäsionen zum Sigma können schrittweise gelöst werden. Im Verlauf kommt es zum Aufbrechen des Ovars, welches ausgeprägt entzündlich verändert imponiert, aus wenig putridem Sekret erfolgt die Entnahme eines mikrobiologischen Abstrichs. Schliesslich Absetzen des Ovars vom Ligamentum ovarii proprium nach bipolarer Elektrokoagulation. Eine ausgeprägte Loop-Bildung des Rektosigmoide im Douglas durch Verwachsungen kann ebenfalls im weiteren Verlauf behoben werden.

Im mikrobiologischen Abstrich gelingt kein Keimnachweis. In der histopathologischen Untersuchung zeigt sich ein vernarbtes und entzündlich zerstörtes Ovar rechts mit akuter eitriger, subakuter granulärer und chronisch vernarbender Entzündung. Riesenzellige und histiozytäre Reaktion um drusenartige Strukturen, vereinbar mit Actinomycetom. Die Genomsequenzierung aus dem Gewebe zeigt Pseudomonas propionibacterium propionicum.

Es erfolgt die Vorstellung in der Abteilung für Infektiologie, bei Diagnose einer ovariellen/pelvinen Actinomyose wird eine antibiotische Langzeittherapie mit Amoxicillin p. o. vereinbart. Im weiteren Verlauf ist die Patientin beschwerdefrei.

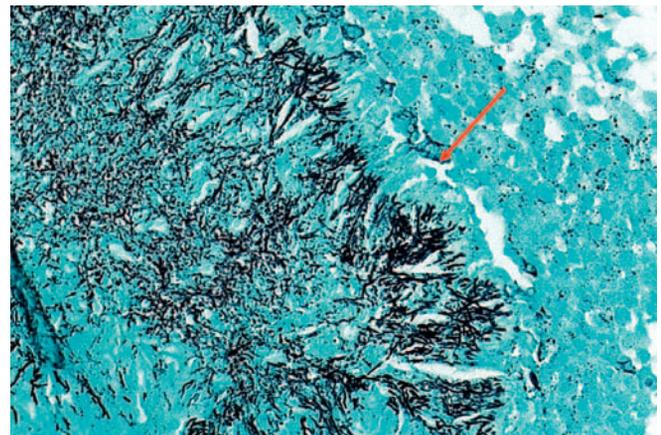
Kommentar

Die genitale Actinomyose ist selten, begegnet uns aber immer wieder. Vor allem IUD-Trägerinnen haben ein erhöhtes Risiko. Auch in diesem Fall erfolgte die Diagnose verzögert. Die gynäkologische Untersuchung war weitgehend unauffällig, das moderat vergrösserte Ovar nicht druckdolent und sonomorphologisch nicht beson-



Bilder 1, 2 : Intraoperativer Situs zu Beginn (1) und zum Ende (2) der Laparoskopie.

ders auffällig. Die klinische Präsentation einer Actinomycose kann sehr unterschiedlich sein. Auch grosse, bildmorphologisch malignitätssuspekte pelvine Tumore sind bereits beschrieben worden. Es lohnt sich, diese seltene Differenzialdiagnose im Hinterkopf zu haben. Diagnostisch hochrelevant sind die histologischen Befunde, vor allem der Nachweis von Drusen. Das anaerobe, grampositive Stäbchen *Pseudopropionibacterium propionicum* verursacht sehr selten eine Actinomycose und hat klinisch nichts mit den als harmlosen Hautkeimen bekannten *Cutibacterium* sp (früher: *Propionibacterium*



Bilder 3, 4: HE Färbung 200x: Akute eitrig abszedierende Entzündung (Pfeile) um «rusenartige Strukturen, vereinbar mit Actinomyces-artigen Bakterien. (3) Grocott-Färbung 400x: In einer Spezial Färbung (Versilberung) Nachweis von verzweigten Filamenten (Pfeil). (4)

sp.) zu tun. Die Therapie erfolgt hauptsächlich antibiotisch und erstreckt sich in der Regel über mehrere Monate.

Literatur

Laios A et al., Gyn Onc Res Pract 2014
 Könönen E, et al., Clin Microbiol Rev. 2015 Apr; 28:419–42

Prof. Michael D. Mueller
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Inselspital Bern



Hysteroskopische Entfernung eines Intrauterin-Pessars in der Schwangerschaft

Weltweit stellt die Spirale (= Intrauterin Pessar = IUP) das am häufigsten angewendete reversible Verhütungsmittel dar. Die Prävalenz liegt bei ungefähr 13% (das sind ungefähr 250 Millionen Frauen mit IUP) mit einer deutlichen Zunahme in den letzten Jahren (Abb. 1)

Trotz korrekt liegender Kupferspirale kann es in 0,8% der Fälle, bei einer levonorgestrel-haltigen Spirale bei 0,2% zu einer Schwangerschaft kommen. Entsprechend der oben erwähnten Zunahme werden wir zukünftig immer häufiger Frauen mit intrauterin korrekt liegendem IUP mit gleichzeitigem Vorkommen einer intrauterinen Schwangerschaft antreffen (Abb. 2).

In einer Übersichtsarbeit konnte gezeigt werden, dass die Spontanabort- (48%–77%) und Frühgeburtrate (7%–25%) bei liegender Spirale viel höher ist als bei vergleichbaren Schwangerschaften ohne IUP. Weitere assoziierte Risiken waren: vorzeitiger Blasensprung, Chorioamnionitis, septischer Abort und Plazentalösung (Brahmi D et al., Contraception [2012], 131–9). Die vorhandene Datenlage spricht für die Entfernung eines IUPs in der Schwangerschaft, denn dies führt zu

einer signifikanten Verbesserung der Schwangerschaftsergebnisse. In prospektiven Kohortenstudien konnte nach Entfernen des IUPs die Abortrate von 54% auf 20% und die Frühgeburtenrate von 18% auf 4% reduziert werden.

Wenn die Fäden des IUPs sichtbar sind, sollte die Spirale, so früh als möglich in der Schwangerschaft, durch sorgfältiges Ziehen (allenfalls unter abdominaler Ultraschallkontrolle) entfernt werden. Wenn die Fäden nicht sichtbar sind, kann das IUP in situ belassen, unter ultraschallgeführter Kontrolle mit einer schmalen Faszange oder hysteroskopisch entfernt werden.

Kleine Fallserien haben gezeigt, dass die hysteroskopische Entfernung eine effiziente und sichere Methode ist, um ein IUP in der Frühschwangerschaft zu entfernen, wenn die Fäden der Spirale nicht mehr sichtbar sind. Die Komplikationsraten des Verfahrens sind niedrig und die Rate der erfolgreich beendeten Schwangerschaften ist mit denen vergleichbar, wo ein IUP mit sichtbaren Fäden entfernt wurde (Cohen SB et al., JMIG [2017]; 24: 833–6; Sanders AP, Fertil Steril [2018]; 110:1408–9)

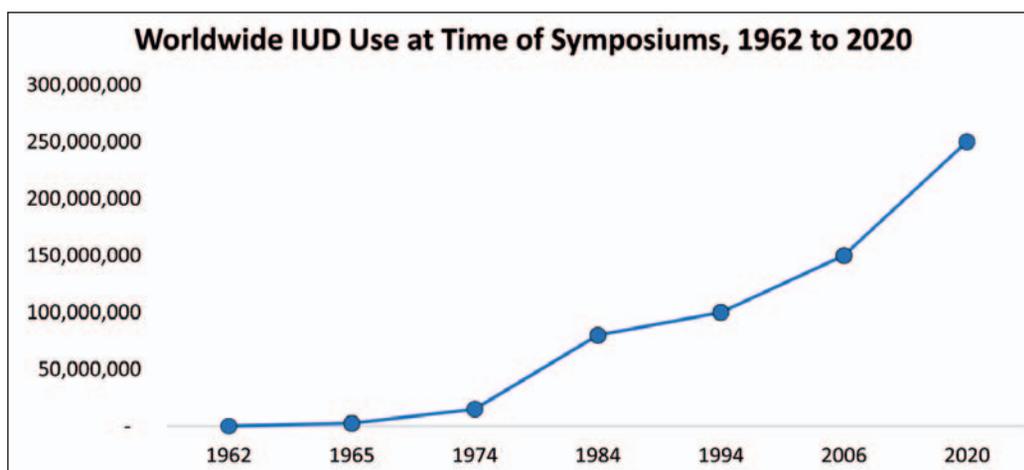


Abb. 1. Weltweite Anwendung des IUP im Zeitraum 1962 bis 2020 (Family Planning Worldwide 2019 Data Sheet)

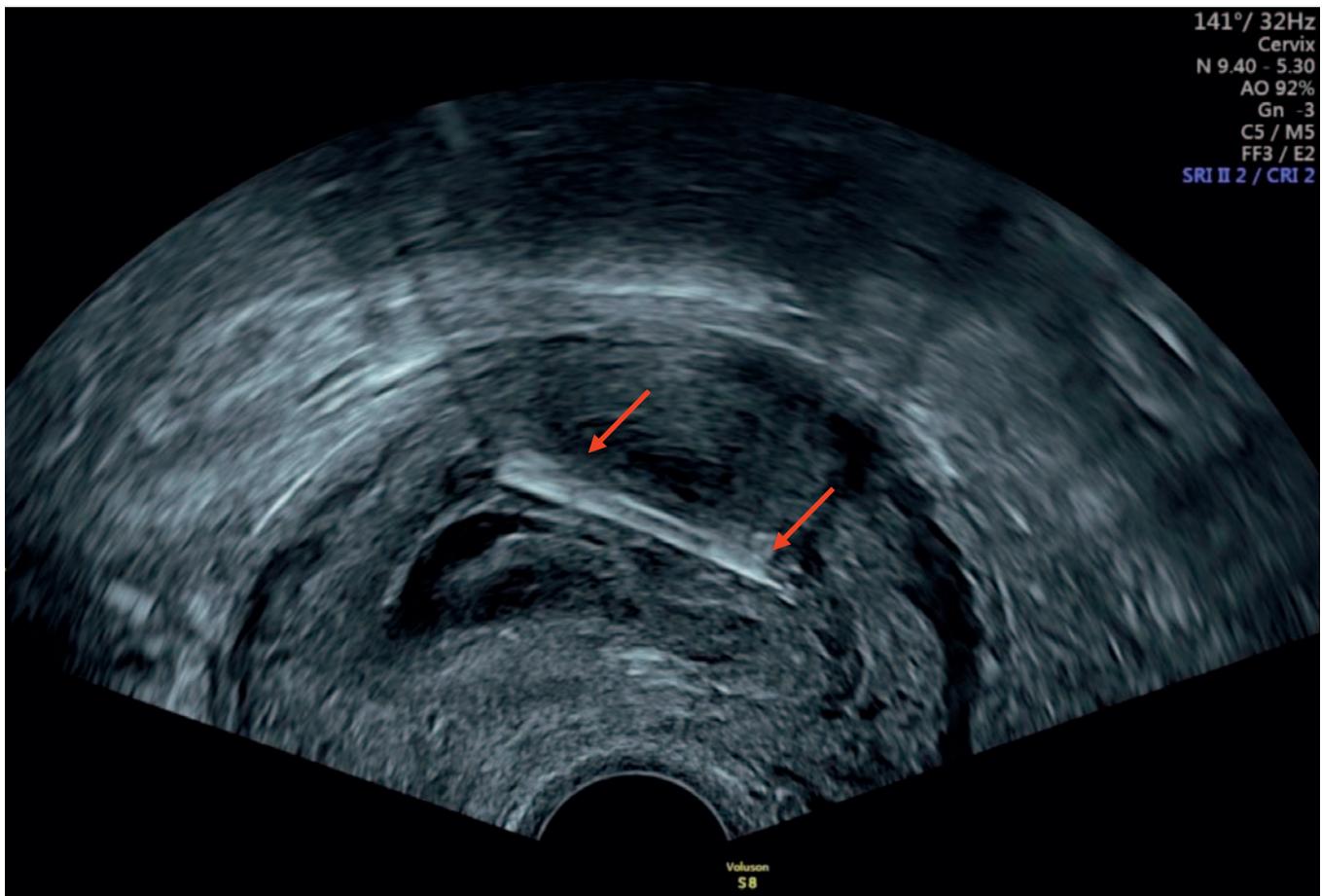


Abb. 2. Intrauterin liegendes IUS (→) in der 9 +3 SSW (Bild: PD B. Mosimann)

Der Eingriff kann in folgenden Schritten zusammengefasst werden:

1. Präoperative ultrasonographische Kontrolle der Vitalität der Schwangerschaft und intrauterine Lokalisation des IUPs, damit die Hysteroskopie gezielt durchgeführt werden kann (Abb. 2).
2. Perioperative Antibiotikaphylaxe.
3. Vaginoskopie und Einführen des Hysteroskopes (3.8–5 mm Hysteroskop mit kontinuierlichem Flow
- und einem 5 french grossen Arbeitskanal) in den äusseren Muttermund ohne Dilatation.
4. Aufsuchen des intrauterinen IUP's mit dem Hysteroskop unter Schonung der Fruchtblase (Abb. 3). Intrauterin ist die Sicht durch Mukus und verschiedene Partikel erschwert, weshalb eine intraoperative Führung mittels Abdominalsonographie hilfreich ist.

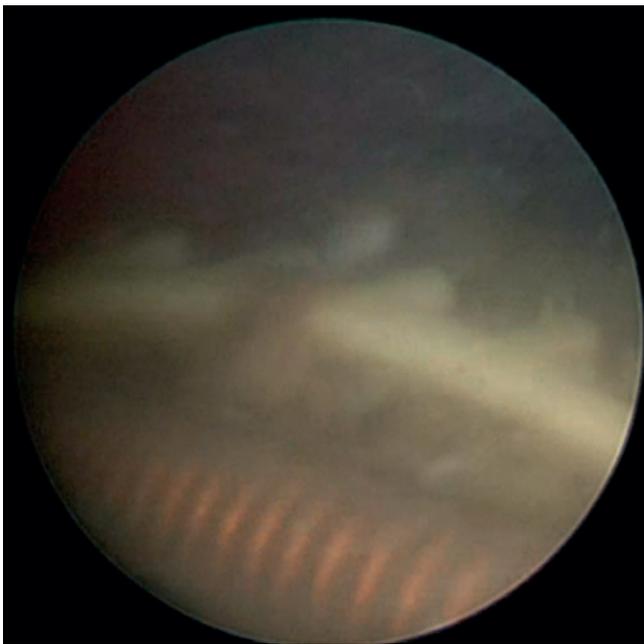


Abb. 3. Identifikation des IUPs

5. Fassen des IUP-Faden oder des IUP's mit der Faszange und Zurückziehen des gesamten Systems unter Sichtkontrolle (Abb. 4).
6. Kontrolle der Vitalität der Schwangerschaft.

Die Punkte 3. bis 5. sind im begleitenden Video zu diesem Artikel zusammengefasst (QR-Code). Während des Eingriffs sollte darauf geachtet werden, dass das Hysteroskop nur einmal eingeführt werden muss. Das Hyste-

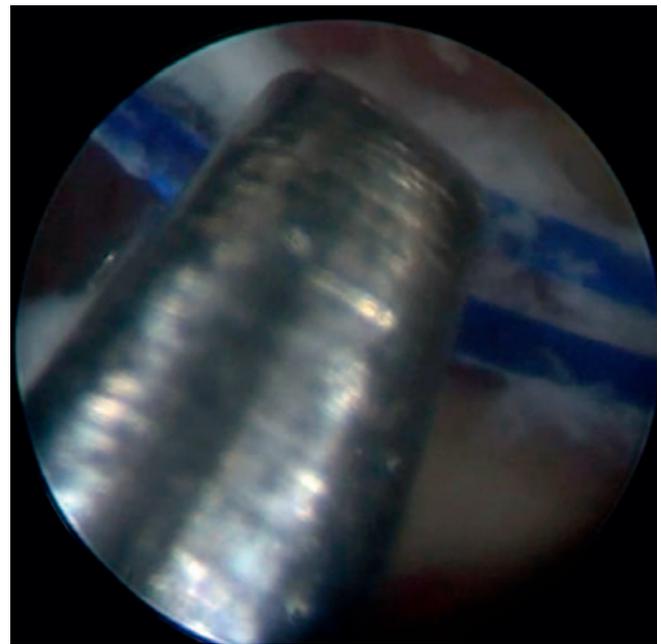


Abb. 4. Kräftiges Fassen des Fadens des IUP oder des IUPs

roskop darf nur sehr langsam und sorgfältig bewegt werden, um ein Ablösen des Gestationsackes zu vermeiden. Die NaCl-Spüllösung sollte aus dem gleichen Grund nur mit niedrigem Druck und langsamer Geschwindigkeit in den Uterus fließen. Die Spirale muss kräftig gepackt werden, und beim Herausführen muss darauf geachtet werden, dass der Druck des Instrumentariums Richtung Uteruswand gerichtet wird, um ein Verletzen des Gestationsackes zu verhindern.

Wie ist es eigentlich, wenn man tatsächlich Corona erwischt hat?

Eigentlich wäre an dieser Stelle der Hintergrund der Geschichte, warum mein innerer Schweinehund Manfred heisst, drangekommen – seien Sie versichert, das habe ich nicht vergessen und wird in einer der nächsten Ausgaben drankommen!

Es ist etwas dazwischengekommen.

Die meisten von uns haben genug von Corona-Diskussionen, Corona-Präventionsdiskussionen und Corona selbst. Leider können jetzt auch ganz viele mitreden, wie es ist, Corona erwischt zu haben – und die Schilderungen der Krankheitsverläufe sind so verschieden, wie Menschen nun mal verschieden sein können.

Ich will Sie nicht mit meiner persönlichen Krankengeschichte langweilen, nur so viel: Ich dachte zwei Mal in meinem Leben, dass es möglicherweise ein vorzeitiges Ende geben könnte; das eine Mal war mit 21, als ich im Sudan an meiner Dissertation gearbeitet habe und Schwarzwasserfieber durch Malaria hatte, das zweite Mal, als ich im Februar Corona erwischt habe.

Obwohl ich bis hinter die Ohren geimpft, geboostert etc. war, hat es mich schwer erwischt, und ich wachte

ohne Vorwarnung mitten in der Nacht mit Atemnot und 40 Grad Fieber auf. Irgendwie war es klar: DAS ist es jetzt.

Das Schlimmste waren für mich die Atemschmerzen und die Dyspnoe, was mich auf den Notfall brachte. Die Vorstellung, auf einer Coronastation hospitalisiert zu werden, war unattraktiv. Antikoagulation kann ich selber spritzen, also, genügend Analgetika und wieder nach Hause war die Devise.

Die Wirkung der modernen Analgetika war phänomenal, leider waren es aber auch die Nebenwirkungen, die ich zum ersten Mal so recht am eigenen Leib verspürte: Übelkeit vom Schlimmsten, Verstopfung, ja ja, das Codein, hmmm, entweder oder.

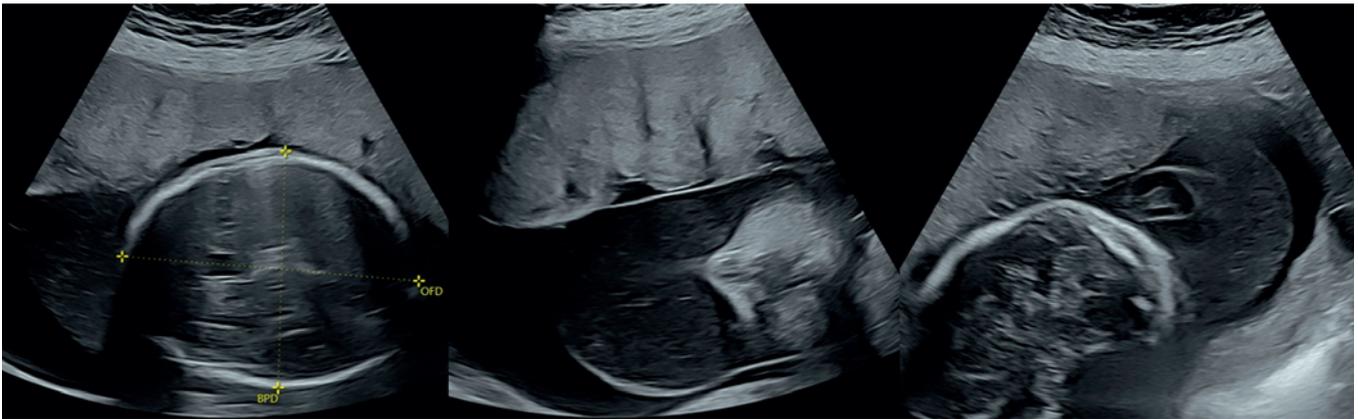
Jetzt – nach fünf Wochen – scheint das Schlimmste überstanden. Zum Glück.

Bin ich enttäuscht von der Impfung? Nein, nicht wirklich. Ich glaube, ohne Impfung hätte das Ganze wohl noch schlimmer ausgehen können.

Fazit: Ich will das definitiv nicht nochmal bekommen, werde weiterhin alles dafür tun.



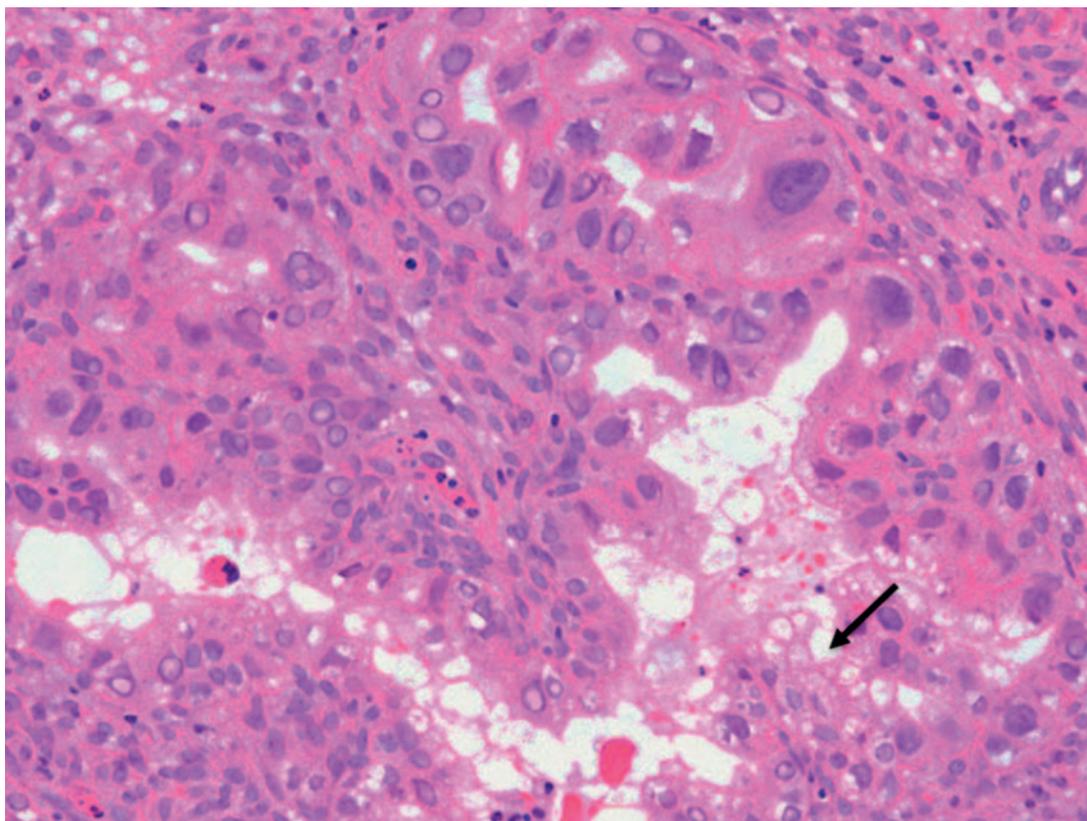
Was ist das?



Zuweisung in der 31. Woche wegen verschiedener fetaler und nicht-fetaler Auffälligkeiten zur weiteren Abklärung. Ersttrimestertest und NIPT waren unauffällig. In den drei Bildern sieht man einen Befund, welcher im ersten Trimenon normal ist, später aber nicht mehr. Die ganze Tragweite der kindlichen Problematik wurde eigentlich erst postnatal evident und ist nicht gut ausgegangen.

Antworten an frauenklinik@ksb.ch

Postpartale Hyperplasie des Endometriums



Grafik 1. HE Färbung, 100x; polymorphe, hyperchromatische Zellen, vakuoliges Zytoplasma (Pfeil)

Wie viele von Ihnen, haben auch wir an eine maligne Trophoblasterkrankung gedacht. Insbesondere weil das Endometrium hoch aufgebaut, atypisch vaskularisiert war und – wie im Video ersichtlich – man den Eindruck von kleinen Zysten hatte. Aufgrund eines negativen beta-HCGs mussten wir diese Diagnose jedoch verwerfen. Gegen Plazentapolypen oder Restmaterial spricht das homogen und gleichmässig verdickte Endometrium ohne lokalisiert verstärkte Durchblutung im Farbdoppler (1). Sonomorphologisch passt das Bild letztendlich gut zu einer Hyperplasie des Endometriums. Die Ovarien zeigten keine Zysten. Aber wie kann sowas in der Stillphase auftreten?

Nun, wir haben uns bei V. a. Hyperplasie zu einer Gestagen-Therapie für zehn Tage entschlossen. Diese führte initial zum Blutungsstopp. Nach 16 Tagen stellte sich die Patientin erneut zur Kontrolle vor. Die Sonographie ergab das 2. gleiche Bild und die Patientin blutete wieder übermässig stark. Eine Curettage hat letztendlich zur Beruhigung der Situation geführt.

Die Histologie hat erstaunlicherweise nicht zur erhofften Klärung des Falles geführt. Ganz im Gegenteil! Der Pathologe hat ein „Arias-Stella-Phänomen“ beschrieben – hyperchromatische bis auf das 2,5-fache vergrößerte Zellen mit zahlreichen Vakuolen (Abb. 1). Solche Veränderungen sprechen für ein Nebeneinan-

der von Proliferation (durch Östrogen) und Sekretion (durch Progesteron) und können laut Arias-Stella postpartal auftreten und sind klar von einem klarzelligen oder serösen Endometriumkarzinom zu differenzieren. Auch bei einem stimulierten/dezidualisierten Endometrium infolge Extrauterin gravidität ist das Phänomen beschrieben worden.

Eine zweite Meinung durch einen externen Pathologen konnte unsere Diagnose bestätigen – eine Malignität ist unwahrscheinlich.

Es kann gut sein, dass unser hormoneller Eingriff, ein Arias-Stella-Phänomen induziert hat. Aber was hätte denn die Hyperplasie verursacht, in einer Situation, in

der wir eigentlich eine Atrophie erwarten? Woher kommt bei einer laktierenden Frau so viel Östrogen her? Ein östrogenproduzierender Tumor konnte durch spätere klinische und laborchemische Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Die Patientin hatte anschliessend normale Menstruationszyklen und wir bleiben der Leserschaft eine logische Erklärung der Ursache der postpartalen Hyperplasie schuldig.

Literatur

1. Frauenheilkunde aktuell, Ausgabe 02/2018, S. 20–22
2. Arias-Stella, Javier; Advances in Anatomic Pathology: January 2002, Volume 9, Issue 1, p 12–23



App: **Daff Mond**



Es gibt immer wieder Patientinnen, welche ihre OP entsprechend der Mondphase planen möchten. Diese App hilft Ihnen dabei und wird Hobby-Astronominen und Astronomen freuen. Mit Daff Mond können Sie sich die aktuellen Mondphasen und Echtzeitdaten von Sonne und grossen Planeten ansehen und können Termine entsprechend der Mondphase planen.

Die App illustriert die aktuelle Mondphase und weitere Echtzeitdaten über Mond, Sonne und grosse Planeten. Ausserdem finden Sie Informationen zu Sonnenauf- und -untergang, wann der nächste Supermond zu sehen ist, Termine für Sonnen- oder Mondfinsternisse etc.

Daff Mond ist kostenlos und nur für Android erhältlich. Für iPhone-Nutzer gibt es den ebenfalls kostenlosen Moon Phase Calendar Plus.

m.d.m.



Wer sich für die Medizingeschichte interessiert, findet hier sehr viele interessante Informationen. Die Medizinsammlung beleuchtet anhand von zehn Praktiken und Tätigkeiten Geschichte und Gegenwart der Medizin und regt damit an, über das Verhältnis von Gesellschaft, Gesundheit und Krankheit nachzudenken.

Wir haben uns in den letzten zwei Pandemie-Jahren daran gewöhnt, Masken zu tragen. Theodor Kocher, der Nobelpreisträger, empfahl während den Operationen nur eine Maske bei Katarrhen zu tragen, denn für ihn waren nicht Ein- und Ausatmen, sondern das Husten und Spucken das Problem. Allerdings verlangte er von jedem Chirurgen eine gründliche Reinigung von Mund und Zähnen vor der Operation.

m.d.m.

Prof. Annette Kuhn im Gespräch mit Prof. Stuart Stanton



Curriculum Vitae Prof. Stuart L. Stanton, MD OBGYN FPMRS UK

Prof. Stuart Stanton received his MBBS degree in 1961 from the University of London, UK. He later worked as a clinical assistant at St Paul's (Urological) Hospital and then as an obstetrics and gynecology registrar at the Middlesex Hospital (London). He then worked for a year as a research registrar at the Institute of Urology in London.

Professor Stanton became a consultant obstetrician and gynecologist in May 1974 when he established the

Urogynecological Department at St George's Hospital and carried out his clinical work, research and teaching until he retired from the NHS in 2003.

In 1980, he was a member of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists and supported the development of urogynecology as a subspecialty in the United Kingdom. He was the first consultant to have a subspecialist trainee in urogynecology and the first to establish a combined urogynecological and colorectal clinic with a colorectal surgeon at St George's Hospital. He was a founding member of the Research Urogynecological Society, which later became incorporated within the British Society of Urogynecology, and was appointed President in 2003. He was also a founder member of the International Continence Society (ICS) in 1971 and International Urogynecological Association (IUGA) in 1975.

Prof. Stanton supervised ten urogynecological theses, was awarded ten visiting professorships, had 285 invited presentations, and wrote 47 chapters in text books. He has co-edited 13 books on urogynecology and published 238 papers. He trained medical students, junior doctors, and nurses at St George's Hospital, in addition to 86 sub-specialist trainees and research fellows, many of whom continue to specialize in urogynecology today. He has spoken at various local public meetings about urogynecological conditions and their management, always stressing the importance of combining medical, psychiatric, physiotherapy and surgical treatments.

Frauenheilkunde aktuell: *Stuart – Thank you for this interview! Approximately how many trainees did you train approximately during your life?*

Prof. Stuart L. Stanton: I probably trained about 45 Fellows, as well as residents in the National Health Service eg. Bob Freeman was a resident.

Wow – this is a big achievement! So – I assume you have trained half of the world in urogynaecology in London, and I am very proud to be part of it. How do you feel about it today?

Delighted. Urogynaecology is a great & developing subspeciality. There are also many other great trainers in UK, Switzerland, USA & France.

At times, you had many fellows at the same time in your Department – being your age when I was in London with you now, I am really wondering how you managed all these different people, cultures, backgrounds. How did you do this?

It has been difficult managing lots of trainees but there was much cooperation & I learned much from them – their background & culture. I am interested in people – origins, family, hobbies & pets.

What were the advantages of this large group of fellows, what did you find challenging?

Interaction between fellows – very few difficult guys. Sometimes there were language problems but that could be overcome. Understanding their countries' health schemes was difficult BUT their desire to learn clinical procedures, to do & write research was encouraging. Later I was able to visit some in their countries.

I am sure that during this time there were many funny situations – can you recall one special story?

Funny – one guy didn't know the English "to urinate" so he told the patient to piss!!

You initiated subspecialty training in urogynaecology for UK, and many European countries followed. What made you think of this as beneficial?

Of course this is beneficial – most specialities are now subdivided – General Surgery doesn't really exist anymore, so Gynaecology is divided into cancer, hormonal, infertility & urogynaecology. This is beneficial to the patients and to the doctors as well. The patients get treated by a highly trained doctor, which improves the outcome for the patient. It was others in UK like David Warrell & Richard Turner Warwick who were so collaborative.

What has been the greatest development in urogynaecology during the past 20 years?

Developments – compatible meshes, laparoscopy, physiotherapy treatment, new drugs for bladder disorders & sincere collaboration with Urologists & Colo-Rectal surgeons. Particularly the combined clinics are a big achievement of the current time, which improves the outcomes for patients overall. It is additionally most interesting for us to have this collaboration between specialities.

What – in your opinion – was the biggest mistake?

Mistakes – can't think of any.

If you could see in the future – what are the challenges in urogynaecology for the next 10 years?

As for the future – I would wish for safer surgery for urinary stress incontinence & prolapse & less legal threats.

Stuart – I thank you very much for this interview and for all your efforts you have undertaken during your life to improve urogynaecology and patient care! I am happy to be part of this big project and to know you.

Frauenheilkunde aktuell auch online

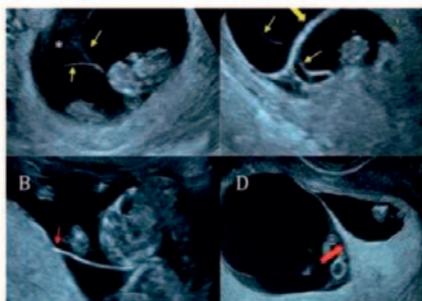


Fachmagazin Herausgeber News Videos Kontakte

Frühere Ausgaben

SUCHE

Aktuelle Ausgabe 04/21



Thema

Mehrlingsschwangerschaft [PDF Dokument](#)

Inhalte 04/21

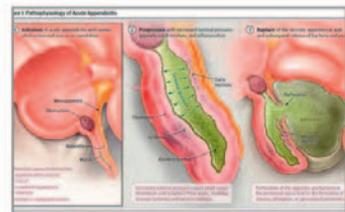
Betrifft

Do we care? Für die Herausgeber [PDF Dokument](#)



Für Sie kommentiert

Unerklärte Sterilität: hoffnungsvoll / Topische Östrogene bei älteren Frauen / Inzidentelle Salpingovarektomie / BRCA 1 / 2: Pathogene Varianten / Akute Appendizitis: Antibiotikatherapie [PDF Dokument](#)



Wussten Sie schon...

ASRM-21-Version der Müllerschen Missbildungen / Viele urogenitale Menopausensymptome bleiben unbehandelt / Statine senken Inzidenz und Mortalität gynäkologischer Karzinome / Menstruationsbeschwerden und antiretrovirale Therapie / St. nach Fehlgeburt und ... [PDF Dokument](#)

