



Was hilft bei einer Reizblase? – Muss es immer gleich Botox sein?

weitere Themen

Der Endotest®: Praxisreif?	21
Endometriumkarzinom: Nicht alles beim Alten!	24
Tipps und Tricks: Aus 3 mach 2!	27
Oh Mann, Winnetou ...	31
Sonoquiz	33
Gute Pillen – Schlechte Pillen	42
Im Dialog	43

in

- Intrauterine Instillation von Hyaluronsäure-Gel nach Abort-Kürettagen: reduziert signifikant die Neubildung von intrauterinen Adhäsionen (*Am J Obstet Gynecol* 2022;227: 597.e1–8)
- Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms (*s. Gynäkologische Onkologie up to date, S. 24 in diesem Heft*)
- Testosteroncreme zur Therapie der urogenitalen Atrophie bei Transmännern (*J Sex Med* 2022 Jun;19: 1049–54. doi: 10.1016/j.jsxm.2022.02.020)

out

- Vitamin D zur Prävention von Knochenfrakturen: In einer Studie bei gesunden Frauen und Männern über 50 führte Vit. D nicht zu einem signifikant geringeren Frakturrisiko als Placebo (*N Engl J Med* 2022;387: 299–309)
- Meatusdesinfektion vor Abnahme eines Mittelstrahlurins (*Fam Pract.* 2022;cmac058)
- 17-Hydroxyprogesteroncaproat-(17OHP)-Injektionen zur Reduktion der Frühgeburtlichkeit (*Am J Perinatol.* 2020;37(2): 127–36; FDA/CDER Statement 10/2022)

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.

Betrifft	Zum Jahreswechsel Für die Herausgeber <i>Prof. Martin Heubner</i>	2
	Auch 2500 Jahre nach Hippokrates sollte die Wissenschaft und nicht Marketing unser medizinisches Handeln leiten Für die Herausgeber <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	2
Thema	Was hilft bei einer Reizblase? – Muss es immer gleich Botox sein? <i>Prof. Annette Kuhn</i>	5
Für Sie kommentiert	Sectionarbendefekte: ein wachsendes Problem! / Knochengesundheit bei Transpersonen / Wieviel LMWH ist genug in der Schwangerschaft? / Wie sicher sind intrauterine Manipulatoren in der laparoskopischen Chirurgie des Endometriumkarzinoms? / Trastuzumab Deruxtecán versus Trastu- zumab Emtansine in Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs / Lungenreifeinduktion ja, aber zum richtigen Zeitpunkt	10
Wussten Sie schon ...	Perikonzeptionelles Rauchen beeinträchtigt Embryonal- und Fetalentwick- lung / Protein im Oolemma wichtig für Spermienbindung / Rektusdiastase / Keine Wartezeit nach Abort / Amlodipin oder Nifedipin bei Schwanger- schaftshypertonie? / Weniger als sechs Stunden Schlaf und chronische Krankheiten / Kolonoskopie-Screening	17
Forum	Der „Endotest®“ zur nichtinvasiven Diagnose einer Endometriose: Ready for prime time? <i>Prof. Michael K. Hohl Prof. Michael von Wolf Prof. Michael D. Mueller</i>	21
Gynäkologische Onkologie up to date	Das Endometriumkarzinom – Nicht alles beim Alten! <i>Prof. Martin Heubner</i>	24
Tipps und Tricks	Aus 3 mach 2! – Oder: Wie soll man bei Endometriosezysten und gleichzeitigem Kinderwunsch vorgehen? <i>Prof. Michael K. Hohl</i>	27
FHA Persönlich	Oh Mann, Winnetou... <i>Prof. Annette Kuhn</i>	31
Sonoquiz	Wie ist es weitergegangen? <i>Prof. Luigi Raio</i>	33
Auflösung Sonoquiz	Hydrozephalus bei konnataler Toxoplasmose <i>Prof. Luigi Raio</i>	37
Internet News	Gute Pillen – Schlechte Pillen www.wc-giude.com <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	42
Im Dialog	Prof. Annette Kuhn im Gespräch mit Christopher Buchholz	43

Zum Jahreswechsel

Silvester wird weltweit gefeiert. Allerdings auf höchst unterschiedliche Art. Rituale, die Glück für das kommende Jahr bringen sollen, muten für Aussenstehende manchmal skurril an. In Spanien gibt es zum Beispiel den Brauch, um Mitternacht pro Glockenschlag der Kirchturmuhre eine Traube zu essen. In Portugal hält man dagegen eine Münze in der Hand, um Geldsegen zu fördern. In Brasilien trägt man zum Jahreswechsel gerne weisse Kleidung und wer am Strand feiert, soll über sieben Wellen springen. In Italien begeht man das Neue Jahr in roter Unterwäsche. Sympathisch ist mir ein Brauch aus Argentinien: alte Urkunden und Dokumente schreddern und aus dem Fenster werfen! Raketen abfeuern und Fondue essen wirkt gegen diese Beispiele recht gewöhnlich, aber zumindest letzteres hat für mich einen handfesten Nutzen!

Wir wünschen ein gutes neues Jahr!

*Für die Herausgeber
Prof. Martin Heubner*

Auch 2500 Jahre nach Hippokrates sollte die Wissenschaft und nicht Marketing unser medizinisches Handeln leiten

In der Pharmaindustrie wird seit Langem darüber debattiert, wie wertvoll es ist, als Erster auf den Markt zu kommen. Unternehmen wenden beträchtliche Ressourcen auf, um die Chancen zu erhöhen, ihre Konkurrenten auf dem Markt zu schlagen, und ärgern sich oft über den kommerziellen Nachteil, wenn sie zu spät kommen. Im Wettlauf um die Markteinführung einer neuartigen Wirkstoffklasse oder eines neuen medizinischen Tests sind die Unternehmen fest davon überzeugt, dass jeder Monat Vorlaufzeit vor einem Mitbewerber bedeutend ist. Aber ist dies auch immer von Vorteil für die Patientinnen?

Nur etwa eine von zehn experimentellen Therapien oder von neuen Diagnostiktests, die mit klinischen Studien beginnen, schafft es schließlich zu einer behördlichen Zulassung. Aber eine behördliche Zulassung ist nur eine offene Tür zu einer noch riskanteren Phase: der Kommerzialisierung. In unserem Fachbereich haben wir schon mehrmals schmerzlich erfahren müssen, dass Medikamenteneinführungen zu unerwarteten Nebenwirkungen geführt haben. Der Contergan Skandal (1961) war eines dieser Beispiele. Wäre die Contergan-

Katastrophe vermeidbar gewesen? Das pharmazeutische Wissen der 1950er-Jahre reichte aus, um schon damals Zweifel an dem Wirkstoff Thalidomid aufkommen zu lassen. So wurde Contergan nicht in allen Märkten zugelassen. In den USA verweigerte Frances Kelsey, eine FDA-Mitarbeiterin, die Genehmigung für den US-Markt. Kelsey, die mit der Problematik der arzneilichen Stoffgruppe vertraut war, verlangte Nachweise für die Unbedenklichkeit von Contergan auf die embryonale Organbildung in den ersten Wochen der Schwangerschaft.

Da es zu dieser Zeit noch kein öffentlich-rechtliches Zulassungsverfahren gab, galt bei den Pharmakonzernen das Prinzip der Selbstüberwachung. Deshalb wurde Contergan in Deutschland und in der Schweiz auf den Markt gebracht, mit den Folgen, die wir kennen. Seither wurde, um den Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier zu gewährleisten, das Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21) erlassen, welches garantieren soll, dass nur qualitativ hochstehende, sichere und wirksame Heilmittel in Verkehr gebracht werden. Diagnostische Tests werden als Medizinprodukte definiert und müssen damit nicht den strengen Zulassungs- und Überwachungsverfahren wie Arzneimittel unterliegen. Diagnostische Tests können jedoch gesunde Menschen fälschlich als erkrankt identifizieren (falsch-positives Ergebnis) oder erkrankte Menschen als erkrankungsfrei ausweisen (falsch-negatives Ergebnis), deshalb sind sie entsprechend dem Bundesgesetz reguliert. Des Weiteren entscheidet das Bundesamt für Gesundheit (BAG) nach den drei gesetzlich verankerten Kriterien Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit (abgekürzt WZW), ob ein Medikament oder ein Medizinprodukt von den Krankenversicherungen vergütet wird oder nicht. Der Nachweis der Wirksamkeit einer Leistung hat nach wissenschaftlichen Methoden zu erfolgen (Art. 32 Abs. 1 KVG). Die angewendete Methode des Wirksamkeitsnachweises muss objektive Aussagen machen und reproduzierbar sein.

Ziel der Pharmaindustrie ist nicht nur, als Erste auf dem Markt zu sein, sondern auch so rasch als möglich von den Kassen vergütet zu werden. Sobald dies der Fall ist, kommt das Marketing ins Spiel, um den Verkauf anzukurbeln.

Wie jedes Gesetz kann auch SR 812.21 umgangen werden, insbesondere was den Nachweis der Wirksamkeit angeht. Neben dem Risiko falscher Ergebnisse (und dadurch einer Verzögerung des Behandlungsbeginns oder die Durchführung einer unnötigen Therapie) können diagnostische Tests unerwartete Nebenwirkungen haben (z. B. Komplikation bei einer unnötigen Laparoskopie) oder sie führen zu weiteren unnötigen Untersuchungen.

Auch wenn die Behörden Medikamente oder diagnostische Tests bewilligen, bei welchen wir als Ärztin oder Arzt das Gefühl haben, die Wirksamkeit sei noch nicht wirklich erwiesen, ist es an uns, wie damals Frances Kelsey, aufzustehen und zu verlangen, dass mehr Untersuchungen durchgeführt werden, bevor wir ein Medikament oder einen diagnostischen Test regelmässig anwenden. Die Grundsätze „Primum non nocere, secundum cavere“ sollten auch, unabhängig vom Marketing, 2500 Jahre nach Hippokrates unsere medizinischen Handlungen leiten.

*Für die Herausgeber
Prof. Michael D. Mueller*

Was hilft bei einer Reizblase? – Muss es immer gleich Botox sein?

Viele Menschen verspüren ständig starken Harndrang – das belastet. Doch es gibt Möglichkeiten, die Beschwerden zu lindern.

Geschätzte zehn bis 20 Prozent der Erwachsenen leiden bereits in jüngeren bis mittleren Jahren an einer überaktiven Blase, mehr Frauen als Männer. Bei der älteren Bevölkerung hat wohl fast jede/r Zweite eine Reizblase.

Botox® kommt in der Praxis immer mehr zum Einsatz, dies mit sehr guten Erfolgen – aber muss es immer gleich Botulinumtoxin sein? Der folgende Artikel beleuchtet die konventionellen konservativen Optionen.

Wir greifen im urogynäkologischen Alltag immer mehr zu Botox® zur Therapie der hyperaktiven Reizblase, und diese Therapie ist auch sehr effizient. Wir dürfen aber nicht vergessen, dass Botox gemäss Cochrane-Empfehlung (1) ein Drittlinientherapeutikum sein sollte.

In erster Linie sollte ein Blasentraining erfolgen, danach eine medikamentöse Therapie angeboten werden, in der Praxis kombinieren wir diese beiden Massnahmen.

Wie funktioniert ein Blasentraining?

Menschen mit einer überaktiven oder schwachen Blase sind oft durch einen vermehrten Harndrang gezwungen, sofort die Toilette aufzusuchen, oder verlieren tröpfchenweise Urin, bevor sie die Toilette erreicht haben. Ein Blasentraining – auch Urotherapie genannt – kann dann helfen, zumindest teilweise die Kontrolle über ihre Blase wiederzuerlangen.

Die Blase kann durch ein Training lernen, sich stärker zu dehnen und mehr Harn zu speichern. Zu einem Blasentraining gehören auch verschiedene verhaltenstherapeutische Ansätze sowie ein konkreter Trink- und Toilettenplan.

Grundlage für ein Blasentraining ist ein Tagebuch. In einem solchen Tagebuch kann man aufschreiben

- wie häufig man wann zur Toilette geht,
- wie viel Urin dabei gelöst wird,
- wie viel und vor allem auch welche Flüssigkeit man über den Tag verteilt trinkt.

Auch Angaben zu aktuellen Medikamenten und zu den Situationen, in denen unbeabsichtigt Urin verloren wurde, sind wichtig. Die Aufzeichnungen können bei einem Gespräch mit der behandelnden Person hilfreich sein und wichtige Alltagshinweise darauf liefern, welche Ursache hinter den Beschwerden stecken.

Vorbeugende Toilettengänge vermeiden: Wer vorbeugend in zu kurzen Abständen auf die Toilette geht, könnte die Beschwerden einer überaktiven Blase eventuell verschlimmern. Die Blase kann durch dieses Verhalten regelrecht darauf „trainiert“ werden, schon bei einer geringen Füllung Harndrang anzumelden. Der Beckenboden muss nicht mehr voll arbeiten und wird von der Kontraktilität schlechter.

Nicht sofort Wasser lassen: Auch wenn der Harndrang sehr stark ist, hält er meist nur einige Minuten an, dann beruhigt sich die Blase wieder. Die Blase nicht sofort zu entleeren, wenn sie sich meldet, kann man üben. Auch ruhig und langsam zur Toilette zu gehen – und nicht zu laufen – kann hilfreich sein.

Die Zeit zwischen den Toilettengängen ausdehnen: Es kann hilfreich sein zu versuchen, die Abstände zwischen den Toilettengängen auszudehnen, dies aber langsam und ohne Stress. Auch dabei kann ein Toilettenplan helfen. Dort kann man beispielsweise festhalten, dass man in den ersten Tagen versuchen will, fünf Minuten auszuhalten, bevor man auf die Toilette geht und diesen Rhythmus etwa eine halbe Woche lang beibehalten. Später kann der Zeitraum von den fünf

Minuten dann auf zehn, 15 Minuten und schließlich noch länger ausgedehnt werden.

Techniken zur Ablenkung

- Wenn man versucht, nicht sofort dem Harndrang nachzugeben und die Zeit zwischen den Toiletten-gängen zu verlängern, sind einige Techniken hilfreich, mit denen man sich ablenken kann: Wenn sich die Blase meldet, hilft es, sich zu entspannen und sich mit positiven Vorstellungen abzulenken. So kann man sich etwa in Gedanken etwas vorsagen, beispielsweise: „In fünf Minuten werde ich auf die Toilette gehen, bis dahin werde ich an etwas anderes denken“.
- Hilfreich kann es sein, sich auf einen Stuhl zu setzen und den Oberkörper aus der Hüfte nach vorne zu beugen, als ob man die Schnürsenkel binden möchte. Diese Stellung hält man so lange aus, bis der Drang nachlässt. Durch die vornüber gebeugte Haltung ändern sich die Druckverhältnisse im Bauchraum und die Harnröhre kippt ab, sodass der Harndrang nachlässt.
- Es hilft auch, im Sitzen mit geradem Rücken den Beckenboden anzuspannen und nach innen hoch zu ziehen (Beckenbodentherapie, ggfs. mit physiotherapeutischer Instruktion).

Der Trinkplan: Regelmäßig und genug trinken.

Viele Menschen mit einer schwachen Blase trinken zu wenig, weil sie Angst vor Urinverlust und sichtbaren Spuren auf Kleidung oder Mobiliar haben. Regelmäßigkeit hilft nicht nur bei der Entleerung, sondern auch beim Füllen der Blase.

Ausreichend Flüssigkeit ist wichtig: Ist der Wassergehalt des Urins zu gering, können die stark konzentrierten Bestandteile des Urins die Blasenschleimhaut

angreifen. Dadurch wird diese auf Dauer gereizt und die Beschwerden können sich verschlimmern.

Trinken Sie zu oder vor jeder Mahlzeit. Es ist empfehlenswert, vor jeder Mahlzeit ein bis zwei Gläser Wasser ohne Kohlensäure zu trinken. Dazwischen sind Säfte, tagsüber in geringen Mengen auch Kaffee und schwarzer Tee, möglich.

Um die Nachtruhe so wenig wie möglich zu stören, kann es helfen, ab etwa zwei Stunden vor dem Schlafengehen weniger oder gar nichts mehr zu trinken.

Kaffee, schwarzer oder grüner Tee und alkoholische Getränke wirken harntreibend. Aber auch Nieren- und Blasentees oder Brennnesseltee verstärken die Urinbildung. Direkt vor dem Schlafengehen ist es hilfreich, diese Getränke komplett zu meiden.

Auch vor sozialen Aktivitäten, bei denen man viel unterwegs ist, kann es hilfreich sein, auf harntreibende Getränke zu verzichten.

Wieviel sollte man nun trinken? Es gibt da keine feste Regel, aber ein Anhaltspunkt sind 30 ml/kgKG, bei Hitze natürlich mehr.

Medikamente

Als klassische medikamentöse Therapien kommen grundsätzlich drei Stoffgruppen infrage:

- Muskarin-Rezeptor-Antagonisten
- Beta-3-Agonisten
- Desmopressin

Die Muskarin-Rezeptor-Antagonisten sind Substanzen, die die Kontraktion der Blase reduzieren und den Harndrang lindern. Es kommen hier infrage:

- Darifenacin
- Fesoterodin
- Oxybutynin
- Propiverin
- Solifenacin
- Tolterodin
- Trosipiumchlorid

Die Nebenwirkungen sind in der Regel mild, können aber Mundtrockenheit, Verstopfung und insgesamt trockene Schleimhäute beinhalten, was zum Therapieabbruch führen kann.

Solifenacin, Darifenacin und Fesoterodin können als neuere Anticholinergika auftitriert werden. Wir beginnen mit der niedrigeren Dosis und steigern diese nach drei bis vier Wochen bei ungenügendem Ansprechen.

Oxybutynin sollte bei älteren Personen wegen der zentralen Nebenwirkungen nicht mehr rezeptiert werden, die Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten steht hier an erster Stelle.

Therapie bei idiopathischer Nykturie: Desmopressin

Desmopressin vermindert den Urinoutput (ADH; Antidiuretisches Hormon) und kann als Tablette, Nasenspray oder Schmelztablette am Abend bei idiopathischer Nykturie oder Bettnässen eingesetzt werden. Es sollte in Verbindung mit Flüssigkeitsrestriktion ab 17.00 Uhr angewendet werden und erfordert eine Überwachung des Blutdruckes und der Serumelektrolyte.

Beta-3-Agonisten

Beta-3-Agonisten sind erst in den letzten Jahren in der Therapie der hyperaktiven Blase aufgetaucht und bieten pharmakologisch einen neuen Ansatzpunkt: den Sympathikus.

Beta-3-Agonisten sind Sympathomimetika, die die Kontraktionen der Harnblase über den Sympathikus und Aktivierung der Betarezeptoren hemmen. Die Wirksamkeit ist denen der Anticholinergika sehr ähnlich, es gibt aber deutlich weniger Nebenwirkungen als bei letzteren.

Aktuell ist auf dem Schweizer Markt Mirabegron® in zwei Dosierungen (25 mg und 50 mg) möglich, ein synergistischer Effekt mit Solifenacin bei fehlender Zunahme der Nebenwirkungen ist in Studien belegt und in der klinischen Anwendung bewährt.

Eine Kombination von Mirabegron mit Solifenacin ist möglich, dies mit einer Wirkverstärkung ohne Addition der Nebenwirkungen.

Weitere Beta-3-Agonisten sind aktuell in der Erprobung mit vielversprechenden präklinischen Daten.

Kernaussagen

- Es muss nicht immer gleich Botox sein, wir haben eine Vielzahl oraler Medikamente zur Verfügung, von denen die neueren eine Dosisescalation und Kombination mit Beta-mimetika erlauben.
- In einer der folgenden Ausgaben von FHA werden wir an dieser Stelle die pflanzlichen Optionen zur Therapie der Reizblase beleuchten.

Literatur

1. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD005493.DOI: 10.1002/14651858
2. Weitere Literatur ist bei der Autorin erhältlich.

Sectionarbandefekte: ein wachsendes Problem!

Eine zunehmende Sectiohäufigkeit und die fast ubiquitäre Anwendung des Vaginalultraschalls haben die Aufmerksamkeit auf eine früher vernachlässigte Entität: nämlich des „Sectionarbandefekts“ (SND) gelenkt.

Bei der vorliegenden Metaanalyse richtete sich das Augenmerk auf eines der typischen Symptome beim SND: Blutungsanomalien (AUB). Eine umfassende Literaturrecherche erfasste Case control-, retro - und prospektive Kohortenstudien sowie randomisiert kontrollierte Studien (nur drei) und grössere Fallserien. Nur Studien, wo SND mit Blutungsstörungen assoziiert waren, wurden ausgewählt. Man fand 60 Studien zur Inzidenzberechnung, 35 zur Metaanalyse.

Resultate

Im Vergleich zu Kontrollen (Status nach Sectio ohne SND) hatten 24.5% der Pat. mit SND AUB (atypische Blutungen). Bei Patientinnen, bei denen wegen Beschwerden eine Bildgebung erfolgte, war die Inzidenz von AUB bei SND 76.4%!

Die Mens dauerte bei Pat. mit SND und AUB durchschnittlich 13.4 Tage. Metrorrhagien bei dieser Gruppe betrafen die erste Zyklushälfte, sie dauerten durchschnittlich 6.8 Tage.

Die Zykluslänge (eine Studie) war unverändert. Ausgedehnte Defekte (tiefe, Restmyometrium stark reduziert) waren assoziiert mit postmenstrueller Blutung und verlängerter Mensblutung.

Histologisch fand man (bei Patientinnen, die dann operiert wurden):

- Fibrose
- nekrotisches Gewebe
- Endometriose/Adenomyose
- entzündliche Infiltrate

Als Quintessenz stellte man ein typisches Blutungsmuster bei Patientinnen mit SND fest:

Menorrhagie (verlängerte Mensdauer) und frühzyklische Metrorrhagie (Murji A et al. Fertil. Steril. 2022; 118:758–66).

Kommentar

Was kann man sich daraus merken?

- *Bei Patientinnen nach einer Sectio sollte man bei obigem Blutungsmuster an einen Narbendefekt (SND) denken.*
- *Allerdings ist dies nicht das einzige Symptom*
 - *Sekundäre Sterilität*
 - *Schmerzen während dem Zyklus*
 - *Sero- (Hämato-?) metra- mitt-zyklisch und später sollten uns ebenfalls an einen SND denken lassen und eine Bildgebung veranlassen.*
- *Eine chirurgische Korrektur bei wesentlichen Symptomen (insbesondere auch bei Sterilität, wenn andere Faktoren ausgeschlossen sind) ist indiziert. Über die Operationstechnik haben wir schon berichtet (siehe Frauenheilkunde aktuell 3/2018, Seite 38, www.frauenheilkunde-aktuell.ch/delfachmagazin/ausgaben/2018-03/frauenheilkunde-aktuell-2018-03.pdf).*

Ein Wort zur Prophylaxe

Da Uteruswanddefekte nach einer Sectio so häufig sind, darf die Frage gestellt werden, ob die Sectiotechnik selbst mindestens zum Teil dafür verantwortlich ist (c.f. Narbenhernien!). Da die Sectionraten immer noch steigen, ist die Frage einer Prophylaxe bedeutsam. In einer ausgezeichneten Übersichtsarbeit (Veroort A.J.M.W. et al.: Hum. Reprod. 2015;30: 2695–702) stellen die Autoren der Universitätsklinik Amsterdam drei einleuchtende Hypothesen auf, die für die häufigen Nischenbildungen nach Sectio verantwortlich sein könnten.

1. Zu tief gesetzte Uterotomie bei Sectio

Kommentar

Uterotomie immer mindestens zwei Zentimeter kranial der sehr guten Landmarke „Blasenumschlagfalte“ setzen.

2. Inkompletter Wundverschluss wegen einschichtiger Nahttechnik und nicht in die Naht einbezogenem Endometrium.

Kommentar

Erste Schicht Einzelnähte weitausgreifend, Endometrium mitfassen, zweite Schicht nur Perimetrium fortlaufend „auf Stoss“.

3. Nichtperitonisation (fördert Adhäsionsbildung!)

Kommentar

Eine Peritonisation ist so einfach und logisch zur Adhäsionsprophylaxe (Evidenz vorhanden).

Michael K. Hohl

Knochengesundheit bei Transpersonen

Transpersonen sind Personen, bei denen die Geschlechtsidentität nicht mit dem bei der Geburt zugewiesenen Geschlecht übereinstimmt. Endokrine und operative Interventionen können bei der Transition zum Zuge kommen, die Sexualhormone spielen eine grosse Rolle beim Knochenstoffwechsel. Der folgende Artikel beantwortet die Frage, inwiefern Transpersonen hinsichtlich der Knochengesundheit besondere Beachtung finden sollten.

Bei Transfrauen besteht die angleichende Hormontherapie in der Regel aus Östrogenen und einer Androgenblockade, bis eine Entfernung der Gonaden stattgefunden hat, und Transmänner erhalten eine Testosterontherapie. Adolescenten erhalten zur

Pubertätsblockade GnRH-Agonisten und – bei fortbestehender Dysphorie – eine angleichende Hormontherapie.

Geschlechtshormone spielen für die Knochengesundheit eine sehr wichtige Rolle, und geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen. Beispielsweise gibt es während der männlichen Pubertät ein radiales Wachstum mit Kortextverdickung der langen Röhrenknochen sowie der periostalen Ausdehnungen. In der späteren Pubertät verändert sich auch die grössere trabekuläre Dicke und das trabekuläre Knochenvolumen erhöht sich bei Jungen im Vergleich zu den Mädchen.

Nach dem Erreichen der Peak Knochenmasse, rückgängigen Sexsteroiden bei den Männern und der Menopause bei den Frauen erfährt der Knochen eine Strukturänderung, was zu verminderter Trabekulierung, Knochendichte und kortikalem Dünnerwerden führt.

Drastische Veränderungen wie antihormonale Therapien bei onkologischen Erkrankungen können den Knochenmetabolismus negativ beeinflussen und das Frakturrisiko erhöhen.

Bei Transpersonen können Phasen von hormoneller Unter- oder Überversorgung passieren, und der generelle Einfluss auf die Knochendichte ist möglich.

Die vorliegende Studie fasst Studiendaten zusammen und ist für alle, die sich mit Knochendichte befassen, ein spannendes und sehr informatives Paper und sehr empfehlenswert!

Kommentar

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die aktuelle Evidenz feststellt, dass bei erwachsenen Transpersonen kurz- und langfristige hormonelle Veränderungen bei guter Compliance keinen negativen Einfluss auf die Knochendichte haben.

Trotzdem müssen wir insbesondere bei Transfrauen umsichtig sein und eine tiefe Knochendichte und Osteoporose erkennen und behandeln. 18% der Transfrauen präsentieren sich mit Osteoporose, und eine niedrige Knochendichte wird in bis zu 40% der Transfrauen nach langfristiger Substitutionstherapie beobachtet. Bei Adoleszenten kann die GnRH-Gabe zumindest temporär die Knochenentwicklung stören, was aber bei konsekutiver HRT wieder aufgeholt wird. Regelmässige Überprüfung der Knochendichte wird empfohlen.

Literatur

Verroken C, Collet S, Lapauw B, T'Sjoen G. Osteoporosis and Bone Health in Transgender Individuals Calcified Tissue International 2022;110: 615–23

Annette Kuhn

Wieviel LMWH ist genug in der Schwangerschaft?

Der Zustand nach tiefer Venenthrombose (TVT) speziell in der Schwangerschaft birgt ein hohes Risiko für ein Rezidiv. Das hat damit zu tun, dass sich in der Schwangerschaft die Gerinnung verändert (hyperkoagulabler Zustand), die Venenflussgeschwindigkeit durch die periphere Vasodilatation v. a. in den unteren Extremitäten abnimmt und der wachsende Uterus die Zirkulation noch zusätzlich behindert. Eine TVT in der Schwangerschaft ist mit einer hohen Morbidität und im Falle einer Lungenembolie auch mit Mortalität assoziiert. Deswegen sollten Frauen mit Zustand nach TVT zur Prävention während der Schwangerschaft und für sechs Wochen nach der Geburt ein niedermolekulares Heparin erhalten. Offensichtlich war es unklar, welche Dosierung optimal ist.

Dieser Frage ist eine internationale Arbeitsgruppe nachgegangen (Bistervels IM et al. Lancet 2022; Nov 19:400 (10365):1777–87). Patientinnen wurden aus

70 Spitälern in neun Ländern (Niederlande, Frankreich, Irland, Belgien, Norwegen, Dänemark, Kanada, USA und Russland) rekrutiert und randomisiert nach gewichtsadaptierter oder einer fixen Dosierung des LMWH (Tabelle 1). Bei der fixen Dosierung wurde trotzdem ab 100 kg Körpergewicht mehr LMWH verabreicht.

Tab. 1. Für die Studie verwendete LMWH-Präparate und Dosierungen

	Nadroparin dose, IU	Enoxaparin dose, IU	Dalteparin dose, IU	Tinzaparin dose, IU
Weight-adjusted intermediate dose group				
<50 kg bodyweight	3 800	6 000	7 500	4 500
50 to <70 kg bodyweight	5 700	8 000	10 000	7 000
70 to <100 kg bodyweight	7 600	10 000	12 500	10 000
≥100 kg bodyweight	9 500	12 000	15 000	12 000
Fixed low-dose group				
<100 kg bodyweight	2 850	4 000	5 000	3 500
≥100 kg bodyweight	3 800	6 000	7 500	4 500
All doses are administered once daily. IU = international unit.				

Es wurden insgesamt 1110 Frauen mit Zustand nach TVT eingeschlossen. Eine TVT wurde in 2.4% nachgewiesen, 0.9% während der Schwangerschaft und in 1.5% postpartum. Es wurden keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Die Prävalenz von bekannten Thrombophilien war ebenfalls nicht unterschiedlich (25.6 vs. 26.8%). Blutungskomplikationen wurden in 43 (4.1%) Frauen beschrieben, ebenfalls ohne Unterschiede zwischen den Gruppen.

Gemäss den Autoren und den Resultaten reicht eine fixe Dosierung eines niedermolekularen Heparins bei Frauen mit Zustand nach TVT aus zur Prävention eines thromboembolischen Geschehens. Das Rezidivrisiko einer TVT scheint postpartal nur wenig und nicht signifikant höher zu sein. Etwas mehr postpartale Lungenembolien wurden in der Gruppe mit Standarddosierung gefunden (1/555 vs 7/555). Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant. Die Studie war aber nicht ausgelegt, die Inzidenz von Lungenembolien zu untersuchen.

Luigi Raio

Wie sicher sind intrauterine Manipulatoren in der laparoskopischen Chirurgie des Endometriumkarzinoms?

Die minimalinvasive Operation ist unbestrittener Standard in der chirurgischen Therapie des Endome-

triumkarzinoms im Frühstadium. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass dieser Operationszugang keinen Einfluss auf das onkologische Outcome hat, aber im Gegenzug zu einer geringeren Morbidität führt im Vergleich zur Laparotomie. Allerdings gibt es wenig Evidenz über die onkologische Sicherheit von intrauterinen Manipulatoren bei der Endometriumkarzinom-Chirurgie.

Diese prospektive multizentrische Studie aus der Schweiz hat 124 Patientinnen mit Endometriumkarzinom eingeschlossen, welche eine laparoskopische Staging-Operation mit intrauterinem Uterusmanipulator erhalten haben. Es wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten abdominale Spülzytologien abgenommen: zu Beginn der Operation, nach Einlage des Manipulators und nach Verschluss der Kolpotomie. 98 Patientinnen hatten negative Spülzytologien (Gruppe 1), während bei 26 Patientinnen mindestens

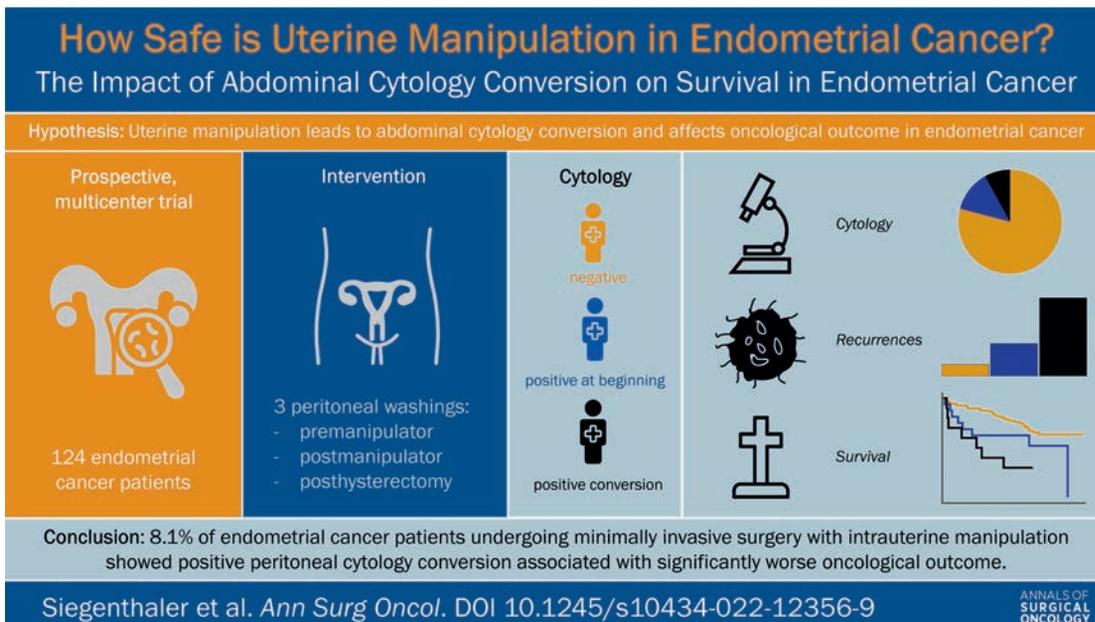


Abb. Visual Abstract_R1

eine Spülzytologie positiv war (Gruppe 2): bei 16 Patientinnen war die Zytologie bereits zu Beginn der Operation positiv (Gruppe 2a), während 10 Patientinnen zu Beginn eine negative Zytologie hatten, welche während der Operation konvertierte (Gruppe 2b). Nach einem durchschnittlichen Follow-up von zehn Jahren zeigte Gruppe 2b eine signifikant höhere Rezidivrate von 60%, verglichen mit Gruppe 2a (25%) und Gruppe 1 (9%, $p < .001$). Weiter zeigte Gruppe 1 das beste rezidivfreie und Gesamtüberleben, gefolgt von Gruppe 2a, und Patientinnen der Gruppe 2b hatten das schlechteste onkologische Outcome ($p = .002$ and $p = .053$) [Siegenthaler F et al. Ann Surg Oncol 2022].

Kommentar

Die minimalinvasive Chirurgie ist nach den Ergebnissen prospektiver randomisierter Studien, die ihre onkologische Sicherheit belegen, nach wie vor der Standard in der Behandlung des Endometriumkarzinoms. Demgegenüber bleibt die Verwendung von intrauterinen Manipulatoren bei der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms umstritten.

In dieser multizentrischen, prospektiven Studie wurden die Auswirkungen der intrauterinen Manipulation auf die peritoneale Zytologie und das onkologische Outcome untersucht. Es zeigte sich bei 8,1% der Patientinnen eine positive Konversion der Zytologie im Rahmen der minimalinvasiven Operation und eine signifikante Korrelation zwischen der Rezidivrate und der Peritonealzytologie: Patientinnen mit konvertierter Peritonealzytologie zeigten die schlechtesten onkologischen Ergebnisse.

Diese Studie liefert wichtige Erkenntnisse zum Verständnis der Auswirkungen des Einsatzes von intrauterinen Manipulatoren auf das onkologische Outcome bei diesen Patientinnen: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Einsatz von intrauterinen Manipulatoren zu einer positiven Konversion der Peritonealzytologie führen kann, was wiederum die Rezidivrate erhöht. Die intrauterin Manipulation kann zu Traumata und Ent-

zündungen führen und durch den erhöhten intrauterinen Druck können Tumorzellen die myometriale Barriere überwinden und sich im Blut- und Lymphkreislauf ausbreiten.

Gemäss den Ergebnissen dieser Studie sollten wir in Betracht ziehen, in der Chirurgie des Endometriumkarzinoms auf intrauterine Manipulatoren zu verzichten. Dies gilt insbesondere nach den unerwarteten Ergebnissen der LACC-Studie (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer), in der die Verwendung eines Uterusmanipulators als einer der möglichen Faktoren für das schlechte onkologische Outcome beschrieben wurde. Zur Bestätigung dieser Ergebnisse sind jedoch größere multizentrische randomisierte Studien erforderlich [Franziska Siegenthaler].

Michael D. Mueller

Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine in Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs: Update der Resultate der DESTINY-Breast03 Studie, einer randomisierten Open-label-Phase-3-Studie

In einer Interimanalyse der DESTINY-Breast-03-Studie wurde bereits eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt für die Substanz Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) bei Patientinnen mit HER2-positivem metastatischem Brustkrebs. In dieser Studie wurden Effizienz und Sicherheit der beiden Substanzen T-DXd versus T-DM1 verglichen.

In diese Open-label randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie wurden Patientinnen mit HER2-positivem, nicht operablem oder metastasiertem Brustkrebs, welcher zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurde, eingeschlossen. Die Patientinnen wurden in einem 1:1-Design randomisiert und erhielten entweder T-DXd oder T-DM1 alle drei Wochen.

Der primäre Endpunkt war das PFS (durch verblindeten, unabhängigen, zentralen Review). Sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (overall survival; OS). Zwischen Juli 2018 und Juni 2020 wurden 699 Patientinnen gescreent und 524 wurden randomisiert zu T-DXd (n = 261) oder T-DM1 (n = 263). Das mediane PFS lag bei 28.8 Monaten (95% CI 22.4–37.9) mit T-DXd und 6.8 Monaten (5.6–8.2) mit T-DM1 (hazard ratio [HR] 0.33 [95% CI 0.26–0.43]; nominal p <0.0001). Das mediane OS wurde zum Zeitpunkt der vorgeplanten Analyse noch in keiner Gruppe erreicht. Es zeigten sich 72 (28%) Overall-Survival-Ereignisse in der T-DXd-Gruppe und 97 (37%) OS-Ereignisse in der T-DM1-Gruppe (HR 0.64; 95% CI 0.47–0.87]; p = 0.0037). Die Anzahl von Nebenwirkungen mit Grad 3 oder grösser war vergleichbar zwischen T-DXd und T-DM1 (145 [56%] Patientinnen versus 135 [52%] Patientinnen). Medikamenten-assoziierte interstitielle Lungenkrankheit oder Pneumonitis trat bei 39 (15%) Patientinnen unter T-DXd auf verglichen mit acht (3%) Patientinnen unter T-DM1 (in keiner Gruppe traten Grad-4- oder Grad-5-Ereignisse auf).

Kommentar

T-DXd zeigte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens versus T-DM1 bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs. Des Weiteren zeigte T-DXd das längste berichtete mediane PFS. Damit wird T-DXd als neuer Standard in der Zweitlinienbehandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms bestätigt. Das Nebenwirkungsprofil von T-DXd war auch bei längerer Therapiezeit handhabbar. Auf dem Boden der ersten PFS-Analyse dieser Studie wurde das Antibody-Drug-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan bereits in der Zweitlinientherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan zugelassen. Diese nun vorliegende vorgeplante Analyse bestätigt den deutlichen Vorteil des Einsatzes von

T-DXd in diesem Setting. Das PFS war ca. viermal so lang mit T-DXd im Vergleich mit T-DM1. Obwohl in beiden Gruppen das mediane Overall-Survival noch nicht erreicht war, zeigt die aktuelle Analyse bereits jetzt einen signifikanten Benefit vom Einsatz des T-DXd. Wichtig ist es, beim Einsatz von T-DXd proaktiv auf das Auftreten von interstitieller Lungenkrankheit bzw. Pneumonitis zu achten, da dies eine problematische Nebenwirkung ist, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt und konsequent behandelt wird.

Cornelia Leo

Literatur

Hurvitz SA et al. Lancet. Dec 2022; doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5)

Lungenreifeinduktion ja, aber zum richtigen Zeitpunkt

Die Lungenreifeinduktion mit Steroiden in Fällen von drohender Frühgeburt zwischen 24 und 34 Wochen hat sich so richtig erst 1994, d. h. mehr als 20 Jahre nach den Studien von Liggins und Howe 1972 (1), als eine der wichtigsten, evidenzbasierten Interventionen nicht nur zur Reduktion von Atemproblemen beim frühgeborenen Kind, sondern auch zur Prävention von Hirnblutungen, einer nekrotisierenden Darmproblematik und letztendlich der Mortalität herauskristallisiert. Seither ist eine Unmenge von Studien erschienen, welche diesen Sachverhalt weiter portiert haben. Praktisch alle internationalen geburtshilflichen und pädiatrischen/neonatologischen Gesellschaften haben diese Strategie in ihren Weisungen aufgenommen. Man war derart euphorisch, dass in den initialen Jahren und vor nicht allzu langer Zeit repetitive Gaben bzw. Steroide auch nach 34 Wochen oder gar vor einer elektiven Sectio ab 37 Wochen diskutiert und durchgeführt wurden. Ich bin auf ein Editorial von Vidaeff AC et al. (2) gestossen, welches genau diese Entwick-

Tab. 1. Fünf verschiedene Szenarien der LRI vor früher, vorzeitiger Geburt (<34 Wochen; aus Ref [3])

No.	If timing of antenatal corticosteroid administration is ...	The result is ...
1	Too late	No antenatal corticosteroids are given
2	Too late	Birth occurs <6 h after initial steroid dose or first rescue dose
3	Acceptable	Birth occurs 6–24 h after initial steroid dose or first rescue dose
4	Optimal	Birth occurs 1–7 d after initial steroid dose or first rescue dose
5	Too early	Birth occurs > 7 d after initial steroid dose or first rescue dose

lung kritisch hinterfragt. Dieses Editorial ist auf der Basis eines Statements der amerikanischen Gesellschaft für materno-fetale Medizin (SMFM) entstanden.

Das optimale Fenster zur Verabreichung von Steroiden (Beta- oder Dexamethason) ist 24 h bis 7 Tage vor einer Frühgeburt (24 bis 34 Schwangerschaftswochen). Die Rate an Kindern, welche Steroide erhielten vor der Frühgeburt, blieb initial niedrig. Erst nach 2013 führte man in den USA – als eine Art Benchmarking – den prozentuellen Anteil der frühgeborenen Kinder, welche eine LRI erhielten, ein. Der Anteil der gereiften Kinder ist in der Folge auf über 97% angestiegen. Jedoch ist die Rate an Reifung im optimalen Zeitfenster tief geblieben. Lediglich 34% lagen im Zielbereich und 52% gebären >2 Wochen später. Eine andere Studie zeigte, dass >45% der Fälle, welche eine LRI erhielten, am Termin gebären (4, 5). Um die Steroidgabe etwas kritischer zu indizieren, hat die sog. Joint Commission eine neue Metrik vorgeschlagen, welche als Qualitätskriterium einer Geburtsklinik ebenfalls die Rate an Fällen, welche Steroide erhielten,

aber letztendlich am Termin gebären, erfasst. Dies könnte dazu führen, dass einerseits das Outcome der frühgeborenen Kinder durch Optimierung der Gabe verbessert wird und andererseits die falsch Positiven gesenkt werden durch kritischere klinische Beurteilung, um eine unnötige Steroidexposition zu reduzieren. Die verschiedenen Szenarien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In diese Gruppe gehören z. B. die vielen Fälle von „prophylaktischer“ Lungenreife, Schwangere mit Kontraktionen, aber langer Zervix oder einem negativem Fibronectintest. Bin gespannt, ob diese „neue“ Metrik auch bei uns Fuss fassen wird.

Literaturangaben

1. Liggins GC, Howe RN. Pediatrics 1972;50:515-25
2. Vidaeff AC et al. Am J Obstet Gynecol 2022
3. Hamm RF et al. SMFM Special Statement, smfm.org
4. Razaz N et al. Obstet Gynecol 2015;125:1377-84
5. Räikkönen K et al. JAMA 2020;323:1924-33

Luigi Raio

... dass perikonzeptionelles Rauchen bereits in der embryonal- und frühen Fetalentwicklung (1. Trimenon) morphologische Veränderungen zeigt, welche während der Schwangerschaft nicht mehr kompensiert werden können?

689 Frauen wurden im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie (Rotterdam periconceptional Cohort) mit einem Follow-up bis ein Jahr nach der Geburt erfasst.

Zwischen der siebten und zehnten Schwangerschaftswoche wurden bei allen 3D-Ultraschallmessungen vorgenommen. Die embryologische Entwicklung wurde nach der Carnegie-Entwicklungsskala ermittelt, mittels Virtual-Reality-Technik. Die nächste Messung erfolgte in der 20. Schwangerschaftswoche, und nach der Geburt wurde das Geburtsgewicht erfasst. Mittels linearen Regressionsmodellen wurde der Zusammenhang zwischen Rauchen, fetalem Wachstum und Geburtsgewicht analysiert.

Resultate

Die stärkste Auswirkung fand sich bei perikonzeptionellem Rauchen von mehr als zehn Zigaretten pro Tag ($\beta = -0.35$ 95% CI -0.65 CI $p = 0.0019$) 0.9 Tage Verzögerung bis zum Erreichen des letzten Carnegie-Stadiums. Die Stratifizierung nach Konzeptionsmodus

zeigte, dass die Verzögerung bei IVF-Konzeption signifikant größer war als bei natürlicher Konzeption (-1.6 Tage $p < 0.002$). In der 20. Schwangerschaftswoche wurde eine signifikant kürzere Femurlänge und Kopfumfang bei Rauchenden gemessen und auch das Geburtsgewicht war negativ assoziiert ($p < 0.001$). Das bedeutet, dass die Wachstumsverzögerung (oder Dysregulation) bereits im ersten Trimenon beginnt und bis zur Geburt nicht kompensiert werden konnte (Pietersma CS et al. Hum. Reprod. 2022; 37:696–707).

Kommentar

Die Autoren kommen zum Schluss, dass perikonzeptionelles Rauchen in der Schwangerschaft nicht kompensiert werden kann. Dass eine signifikante weitere Verschlechterung bei IVF-Schwangeren gefunden wurde, wird damit erklärt, dass der IVF-ICSI-Prozess sowieso empfindlicher für äusserliche Einflüsse sei (Van Eutert et al. Hum. Reprod. 2013; 28:3188). Allerdings wurde nicht untersucht, ob perikonzeptionelle Raucherinnen im Verlauf der Schwangerschaft das Rauchen reduzierten, stoppten oder gar nicht änderten. Man darf davon ausgehen, dass wahrscheinlich einige das Rauchen aufgegeben haben.

Trotzdem, der negative Effekt perikonzeptionellen Rauchens ist

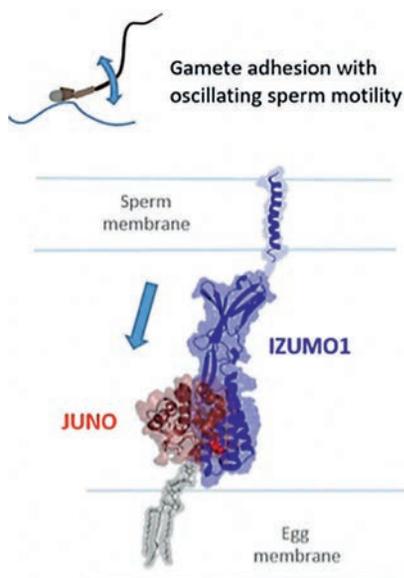
bereits im ersten Trimenon nachweisbar und gleicht sich im weiteren Verlauf nicht aus.

Für die Praxis ein starkes Argument, mit allem Nachdruck Frauen, die schwanger werden wollen, für eine Rauchabstinenz zu motivieren. IVF-Frauen müssen vor Therapiebeginn das Rauchen stoppen!

Michael K. Hohl

... dass ein Protein in der Hülle der menschlichen Eizelle (Oolemma) identifiziert wurde, das für die Spermienbindung mitverantwortlich ist?

Die Forschenden versetzten Mikrosphären mit zahlreichen spezifischen Proteinfragmenten, die für die Spermienbindung infrage kamen. Das neu entdeckte Proteinfragment band besonders viele Spermien und wurde entsprechend der Fruchtbarkeitsgöttin MAIA-Protein genannt. Die Gene dafür und jene des zweiten schon bekannten Juno-Gens (ebenfalls ein Bindungsprotein) wurden in Hamstereier eingeführt, welche daraufhin menschliche Spermien banden. Juno und MAIA binden zusammen sehr stabile Komplexe im Oolemma (Abb. 1, Vondrakova J. et al. Science Advances 2022; 8. doi:10.1126/sciadvabn0047).



Kommentar

Diese Untersuchungen zeigen die molekularen Grundlagen der Gameten-Fusion und können ein Hinweis darauf sein, weshalb gewisse Spermien nicht in gewisse Oozyten eindringen können. Ein weiterer Puzzlestein im recht grossen Feld der „unexplained infertility“.

Michael K. Hohl

... dass wir erst ab einem Auseinanderweichen der Rektus-Abdominabäuche von mehr als 2 cm von einer Diastase sprechen? Dieser Beitrag bespricht und erläutert das Management der Rektusdiastase, deren Therapienotwendigkeit von den Beschwerden der Patientin bzw. des Patienten abhängt.

Hall H, Sanjaghsaz H. Diastasis Recti Rehabilitation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Aug 15

Annette Kuhn

... dass man den Frauen nach einem Abort oder nach einem Abbruch der Schwangerschaft ohne grosse Risiken rasch wieder zu einer Schwangerschaft raten darf?

Tessema GA et al. PLoS Med 19(11): e1004129

Kommentar

Die WHO empfiehlt seit 2007, nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch eine neue Konzeption mindestens sechs Monate zu postponieren. Diese Empfehlung basiert auf einer südamerikanischen Studie, welche zeigte, dass das Risiko eines ungünstigen Outcomes grösser war, wenn man einen „Interpregnancy-Intervall“ (IPI) von weniger als sechs Monaten hatte. Dieser Punkt wurde in der Folge in der Fachliteratur kontrovers diskutiert. Um solche Fragen zu klären, bieten sich die nordischen (norwegischen) Gesundheitsregister so richtig an. Von 108 444 Frauen nach Fehlgeburt wurden 75 059 und von 127 912 nach Abbruch wurden 57 282 Folgeschwangerschaften untersucht. Untersucht wurde die Inzidenz von Frühgeburt, SGA und LGA, hyper-

tensive Schwangerschaftskomplikationen inklusive HELLP-Syndrom und GDM. Keines dieser Komplikationen war erhöht nach einem IPI von <3 oder <6 Monaten oder >12 Monaten. Ganz im Gegenteil, das Risiko eines GDM war bei einer IPI >12 Monate erhöht.

Luigi Raio

... dass Amlodipin mindestens äquivalent ist zum Nifedipin zur Kontrolle einer Hypertonie in der Schwangerschaft?

(Yin J. et al., Arch Gynecol Obstet 2022; 306:1891–900, <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06504-5>)

Kommentar

Bei dieser Arbeit von Yin et al handelt es sich um eine Metaanalyse der publizierten Literatur über den Einsatz von Amlodipin in der Schwangerschaft. Meines Erachtens ist das eine sehr willkommene Zusammenstellung, da auch wir dieses Medikament zunehmend einsetzen, insbesondere bei Frauen mit chronischer Hypertonie. Bei genau diesem Kollektiv konnte vor Kurzem gezeigt werden, dass das Senken des Blutdrucks auf Normwerte sogar das Risiko für Präeklampsie und die damit assoziierten Komplikationen zu senken vermag. Amlodipin zeigt auch weniger Nebenwirkungen als Nifedipin. Dabei sind v. a. Kopfschmerzen zu nennen. Diese Metaanalyse stellt eine gute

Basis dar, um eine randomisierte Studie zu planen, welche diese Medikamente direkt vergleicht.

Luigi Raio

... dass weniger als sechs Stunden Schlaf pro Nacht in Zusammenhang mit schweren, chronischen Krankheiten gebracht werden konnte?

Die Daten für die Studie stammen aus der prospektiven Whitehall-II-Kohortenstudie, welche 1985 mit 10 308 Beamten der Londoner Büros des britischen öffentlichen Dienstes begonnen wurde. Die selbstberichtete Schlafdauer wurde zwischen 1985 und 2016 sechsmal gemessen, und die Daten zur Schlafdauer wurden im Alter von 50, 60 und 70 Jahren extrahiert. Das Follow-up reichte bis März 2019.

Personen, welche ab dem 50. Lebensjahr fünf Stunden oder weniger pro Nacht schliefen, hatten, im Vergleich zu den Personen, welche mindestens sieben Stunden pro Nacht schliefen, ein um 30% höheres Risiko, im Laufe der Zeit mehrere chronische Krankheiten zu entwickeln. Als die Teilnehmer 70 Jahre alt waren, war dieses Risiko auf 40% gestiegen. Zu den Krankheiten, für die ein höheres Risiko bestand, gehörten Diabetes, verschiedene Karzinome, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, chronisch

obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, Lebererkrankung, Depression, Demenz, Parkinson und Arthritis (Sabia S et al., PLoS Med [2022] 18; 19[10]:e1004109).

Kommentar

Schon frühere Untersuchungen haben nachgewiesen, dass ein Schlaf von fünf Stunden oder weniger oder neun Stunden oder mehr mit Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht wird. Allerdings treten chronische Krankheiten oft gleichzeitig auf, insbesondere im höheren Alter, und es bleibt unklar, wie die Schlafdauer mit dem Risiko einer Multimorbidität in Verbindung gebracht werden kann. Bei der oben erwähnten Studie ist vor allem die Selbstauskunft über den Schlaf als problematisch einzustufen, da diese Selbsteinstufung nicht immer mit dem tatsächlichen Schlaf korreliert. Zusätzlich sind wahrscheinlich fünf Stunden qualitativ hochwertigen Schlafes weniger besorgniserregend als acht Stunden mit schrecklicher Schlafqualität, beispielsweise aufgrund einer unbehandelten Schlafapnoe.

Michael D. Mueller

... dass das Einführen eines Koloskopie-Screenings die Darmkrebsmortalität nur wenig senkt, weil nur wenige das Angebot annehmen? Bei

den tatsächlich Gescreenten ist die krebsbedingte Mortalität jedoch halbiert.

Obwohl die Koloskopie als Darmkrebs-Früherkennungstest weit verbreitet ist, ist ihre Wirkung auf das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, und den damit verbundenen Todesfällen unklar. Die Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC)-Studie ist eine multizentrische, pragmatische, randomisierte Studie welche zwischen 2009 und 2014 mit mutmaßlich gesunden Männern und Frauen im Alter von 55 bis 64 Jahren aus Einwohnermelderegistern in Polen, Norwegen, Schweden und den Niederlanden durchgeführt wurde. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:2 randomisiert: entweder erhielten die Teilnehmenden eine Einladung zur einmaligen Screening-Koloskopie (= Eingeladene Gruppe) oder keine Einladung bzw. keine Screening-Koloskopie (= Normalversorgungsgruppe). Die primären Endpunkte waren das Darmkrebsrisiko und der Tod durch Darmkrebs nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 bis 15 Jahren (wobei die erste Analyse nach 10 Jahren geplant war). Eingeladen zur einmaligen Koloskopie wurden rund 28 000 Personen, ihnen wurden 56 000 Personen ohne Screening-Einladung gegenübergestellt. 66% der Teilnehmenden stammten aus Polen,

30% aus Norwegen und die übrigen 4% aus Schweden. Die Teilnehmenden waren zu Beginn im Median 59 Jahre alt und bestanden zur Hälfte aus Frauen. Nur 42% reagierten auf die Einladung und unterzogen sich einer Koloskopie. Bei 62 der Gescreenten konnten die Ärztinnen und Ärzte direkt während der Koloskopie ein Kolorektalkarzinom entdecken, bei über 3600 entfernten sie Adenome – dies betraf rund 30% der Gescreenten. Im Laufe einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 10 Jahren wurde bei knapp 1% der Eingela-

denen und 1,2% der Kontrollgruppe Darmkrebs diagnostiziert. Bei den Eingeladenen waren sowohl frühe als auch fortgeschrittene Darmtumoren zu etwa einem Fünftel seltener aufgetreten. 0,28% der Eingeladenen (72 Personen) und 0,31% aus der Kontrollgruppe (157 Personen) starben in der Nachbeobachtungszeit an Darmkrebs – die relative Differenz von rund 10% war statistisch nicht signifikant, und die Gesamtsterberate war in beiden Gruppen praktisch identisch. Wenn die Analyse jedoch nur auf die tatsächlich Gescreenten durch-

geführt wurde, ergab sich ein deutlicher Nutzen der Koloskopie: die Darmkrebsrate war dann in der Koloskopiegruppe um 31%, die Darmkrebssterberate um 50% geringer als in der Kontrollgruppe (Bretthauer M et al.; N Engl J Med [2022] 27; 387[17]:1547–56).

Kommentar

Der Erfolg eines Screenings hängt im Wesentlichen von der Teilnehmerate ab, was insgesamt für ein organisiertes Screening spricht.

Michael D. Mueller

Prof. Michael.K. Hohl
 Kinderwunschzentrum Baden
 Prof. Michael von Wolff
 Prof. Michael D. Mueller
 Universitätsfrauenklinik Bern

Der „Endotest[®]“ zur nichtinvasiven Diagnose einer Endometriose: Ready for prime time?

Seit Kurzem wird ein Test zur Diagnose einer Endometriose angepriesen (Abb. 1).

In einer **Speichelprobe** der Patientinnen wird das Expressionsmuster von 109 verschiedenen sogenannten Mikro-RNAs, die für Endometriose typisch seien, mittels eines **Flüssigbiopsie-Tests** untersucht und behauptet, dass eine **frühzeitige und zuverlässige Diagnose aller Arten einer Endometriose** mit einer **höchsten diagnostischen Zuverlässigkeit** möglich sei mit einer **Testsensitivität von 97%** und einer **Testspezifität von 100%**.

**SCHWEIZERISCHE
 ÄRZTZEITUNG
 & SWISS MEDICAL FORUM**

Ausgabe 44
 2. November 2022

**Endotest[®]
 Diagnostic**

Erster
 Endometriose-
 Test weltweit

**Endometriose frühzeitig
 und zuverlässig mit einem
 Speicheltest diagnostizieren**

Höchste diagnostische Zuverlässigkeit
 durch Hightech-Analytik: 109 Micro-RNAs
 werden durch Hochdurchsatz-Sequenzierung
 und künstliche Intelligenz analysiert

- Flüssigbiopsie-Test mit höchster Präzision
- Sensitivität = 97% | Spezifität = 100%
- Alle Arten von Endometriose können erkannt werden

Weitere Informationen finden Sie unter team-w.ch/de/endo

Ziwig labor team w ag

Infall oder Missbrauch? 26 Kostendämpfung 40 Akuttherapie

Abb. 1. Inserat für den „Endotest[®]“ in der Schweizerischen Ärztezeitung

Ein Test, der mit so vielen Superlativen beworben wird, stellt eigentlich einen Quantensprung dar. Aber stimmt dies wirklich? Und wie sind die Begriffe Sensitivität und Spezifität ohne Kenntnisse der Studie einzuordnen?

Was steckt hinter diesen Aussagen?

1. Was sind Mikro RNAs?

Mikro-RNAs sind kurzkettige, hoch konservierte, nicht-kodierende Ribonukleinsäuren, die eine wichtige Rolle in dem komplexen Netzwerk der Genregulation spielen. Im Allgemeinen weisen Mikro-RNAs eine Größe von nur 21 bis 23 Nukleotiden auf. Sie lassen sich u. a. im Blut und auch im Speichel nachweisen, wo ihr Expressionsmuster auf bestimmte Zellen wie Krebs- und auch Endometriosezellen hinweist.

2. Was für Studien gibt es zu Mikro-RNAs?

Die Verwendung von Mikro-RNAs zur Diagnose verschiedener Entitäten ist nicht neu.

So wurden Speichelproben als Biomarker u. a. zur Diagnose von Karzinomen im Bereich von Kopf, Hals, Kolon und Rektum getestet (Rapado-Gonzalez O et al., J. Clin. Med. 2019; 8:2029).

Auch gibt es 12 Studien, bei denen Mikro-RNAs im Plasma als Biomarker für die Endometriose, allerdings mit sehr widersprüchlichen Ergebnissen, untersucht wurden.

Eine Studie aus dem bekannten Endometriosecenter of Excellence in Leuven sticht dabei hervor. Mittels Plasma-Mikro-RNA wurden in einer ersten Kohorte mit 60 Endometriosepatientinnen und 30 Kontrollen 42 Mikro-RNAs identifiziert, die zwischen Patientinnen mit einer bzw. ohne eine Endometriose unterscheiden konnten. Die Resultate wurden in einer zweiten unabhängigen Vergleichskohorte mit 60 Endometriose-Patientinnen und 30 Kontrollen validiert.

Das Kollektiv mit einer gering ausgeprägten Endometriose hatte zwar eine genügende diagnostische Power,

die Ergebnisse der Studie waren aber eher enttäuschend mit einer zwar noch akzeptablen Sensitivität von 78%, aber einer geringen Spezifität von 37% (Vanhie A et al., Hum. Reprod. 2019; 34:1650). Eine aktuelle Metaanalyse zur Verwendung von Mikro-RNAs zur Diagnose einer Endometriose aus dem Jahr 2022 (Zafari et al., Exp Rev Mol Diagn 2022; 22:479–95) zeigt hingegen, dass Mikro-RNAs das Potenzial als nicht-invasiver Biomarker haben, aber bisher „nur“ mit einer Sensitivität von 82% und Spezifität von 79%.

3. *Auf welchen Studienergebnissen beruhen die Aussagen der Werbung für den Endotest®?*

Die genannten Daten stammen aus *einer einzigen klinischen Studie*, die wir etwas genauer analysieren möchten (Bendifallah S et al.; J. Clin. Med. 2022; 11:612).

Die Autoren des neuen Tests, der mit Speichel statt mit Plasma durchgeführt wird, behaupten, dass Speichel methodische Vorteile hätte.

200 Speichelproben von 200 Frauen mit chronischen Unterbauschmerzen und dem Verdacht auf eine Endometriose wurden untersucht. Von den 200 Frauen hatten 76,5% eine Endometriose und 23,5% waren endometriosefrei. Die Diagnose einer Endometriose beruhte auf einer Laparoskopie oder einer MRI-Untersuchung.

Im ersten Teil wurden mögliche Biomarker basierend auf einem Mikro-RNA-Expressions-Profiling mittels New Generation Gene Sequencing (NGS) identifiziert.

In einem zweiten Schritt wurden die Biomarker zu einer Mikro-RNA-Signatur zusammengefasst, die für die Diagnose einer Endometriose-Signatur vielversprechend ist. Überprüft wurde die Signatur an dem Datensatz, aus dem auch die Signatur hervorging. Es wurde eine Testsensitivität von 97% und eine Testspezifität von 100% erzielt. Sensitivität bedeutet, dass die Endometriosefrauen tatsächlich als solche erkannt

wurden. Spezifität bedeutet, dass die Frauen ohne eine Endometriose als solche identifiziert wurden.

Was sind die Kritikpunkte an dieser Studie?

- Die Signatur muss zwingend an einem anderen Kollektiv von Frauen überprüft werden.
- Das Kollektiv ist ein „Schmerzkollektiv“. Nur 17% bis 24% hatten eine Sterilität (zusätzlich) zu den Schmerzen.
- Alle Kontrollpatienten hatten eine Laparoskopie, aber nur 54,2% der Endometriose-Patientinnen (bei allen anderen wurde ein MRI durchgeführt).
- 48% der Endometriose-Patientinnen litten an einer tiefinfiltrierenden Endometriose mit kolorektaler Beteiligung oder an Endometriosezysten. Insgesamt hatten somit nur **79 Patientinnen eine minimale bis mässige Endometriose**. Genau diese Patientinnen-Gruppe würde am meisten von einem nicht-invasiven Test profitieren.
- Die Autoren selbst betonen, dass eine Validierung der Studienergebnisse durch andere Forschungsgruppen indiziert sei.

4. *Warum wird der Test als eine Flüssigbiopsie angesehen?*

Durch die Deklaration des Tests als Biopsie ist er kassenpflichtig. Dieser Trick ermöglicht es, den teuren Test zu einem Preis von CHF 781,50 über die Kassen abzurechnen, ohne den langen Weg einer Anerkennung als Pflichtleistung gehen zu müssen.

Was bedeutet dies im klinischen Kontext? Ultraschall, MRI und Laparoskopie adieu? Oder wie steht es mit der derzeitigen Evidenz für den Endotest®?

Die Autoren des neuen Tests mit Speichel statt Plasma als Untersuchungsmaterial behaupten zwar, dass diese Proben methodische Vorteile hätten.

Die vielversprechenden Daten (Treffsicherheit) stammen aber aus nur einer einzigen klinischen Studie, in welcher, wie oben erwähnt, fast die Hälfte der Patientinnen an einer mittelschweren bis schweren Endo-

metriose litten, das heisst einem Stadium, in welchem eine Endometriose klinisch oder bildgeberisch diagnostiziert werden kann und somit kein zusätzlicher Test notwendig ist.

Des Weiteren: Die Autoren selbst betonen, dass eine Validierung dieser Ergebnisse durch andere Forschungsgruppen indiziert sei (Bendifallah S et al., J. Clin. Med. 2022; 11:612).

Was heisst das derzeit für Ärztinnen und Ärzte in der Praxis?

- Der Endotest[®] verspricht sehr viel, aber seine Zuverlässigkeit (Treffsicherheit) ist noch nicht abgesichert.
- Ungeklärt ist, ob er auch für Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch (ohne Schmerzen) sinnvoll einsetzbar ist.

Klinische Beispiele

1. Patientin mit unerfülltem Kinderwunsch und bisher nicht geklärter Ätiologie:

- *Der Endotest[®] ist positiv: Wie behandle ich?* Sicher nicht medikamentös (cf. Tipps und Tricks in diesem Heft), also laparoskopisch: War dann der Endotest[®] nicht überflüssig?
- *Der Endotest[®] ist negativ: Sollte nicht trotzdem laparoskopiert werden (andere fragliche pathologische Befunde, evtl. doch Endometriose)?*

2. Patientin mit Beschwerden:

Sowohl Ultraschall wie auch MRI sind sehr zuverlässig bei einer fortgeschrittenen Endometriose. Das bedeutet, dass eine sinnvolle Indikation für diesen kostspieligen Test innerhalb des diagnostischen und therapeutischen Managements der Endometriose erst

noch erarbeitet werden muss, vorausgesetzt, er erfüllt die Ansprüche an seine Zuverlässigkeit überhaupt.

Vorschlag für das aktuelle praktische Vorgehen bei Verdacht auf Endometriose (Schmerzen, unerfüllter Kinderwunsch)

1. *Ultraschall mit Nachweis einer Endometriosezyste:*
 - Patientin ohne Kinderwunsch: Suppression mittels Ovulationshemmern oder Gestagene bis zum Kinderwunsch, regelmässige Kontrollen mittels Ultraschall.
 - Patientin mit Kinderwunsch: Eine Laparoskopie kann diskutiert werden (siehe Tipps und Tricks in diesem Heft).
2. *Ultraschall ohne Hinweis für eine Endometriose*
 - Patientin ohne Kinderwunsch: empirische medikamentöse Therapie (kontinuierliche COC's oder Gestagene). Falls erfolglos: Ein MRI oder eine diagnostische Laparoskopie kann mit der Patientin diskutiert werden.
 - Patientin mit Kinderwunsch: Laparoskopie in einem Zentrum, in dem eine allfällige Endometriosesanierung in einem Schritt durchgeführt werden kann.

Derzeitiges Fazit

Warten auf eine Bestätigung der Treffsicherheit des Endotest[®]

Ist der Endotest[®] also bereit für die Praxis?

Aufgrund der vorhandene Datenlage derzeit nicht!

Das Endometriumkarzinom – Nicht alles beim Alten!

Paradigmenwechsel in der Klassifikation und neue Therapiemöglichkeiten – Ein kurzes Update

In der Therapie des Endometriumkarzinoms hat sich über viele Jahre wenig bewegt. Obwohl es mit Abstand das häufigste Genitalmalignom darstellt, sind von onkologischer Seite wenige Entwicklungen erfolgt. In den letzten Jahren haben sich nun sowohl die Sicht auf diesen Tumor hinsichtlich seiner Klassifikation in Subtypen als auch die Behandlungslandschaft deutlich verändert. Auch hier geht alles in Richtung der individualisierten Therapien auf Basis molekularer Tumoreigenschaften. Zudem haben sich die Möglichkeiten für Patientinnen mit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren erheblich erweitert. Die wichtigsten Entwicklungen sollen im Folgenden dargestellt werden.

Die molekulare Klassifikation ergänzt die klassische histopathologische Einteilung

Klassischerweise werden beim Endometriumkarzinom endometrioiden Karzinome von nicht-endometrioiden (z. B. klarzellig, serös) unterschieden. Tumorstadium und Grading, also rein histomorphologische Kriterien, bildeten in der Regel den Rahmen für die Empfehlungen adjuvanter Therapien. Mittlerweile ist jedoch eindrücklich gezeigt worden, dass die Berücksichtigung molekularer Tumoreigenschaften zu einer wesentlich differenzierteren Betrachtung und Prognoseeinschätzung beitragen kann.

Basierend auf den Ergebnissen des The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Projektes [1] ist in den letzten Jahren eine morpho-molekulare Klassifikation der Endometriumkarzinome erarbeitet worden, die zunehmend in der klinischen Routine etabliert wird [2–6]. Diese molekulare Klassifikation zeigt eine sehr gute Korrelation mit der Prognose und erscheint in dieser Hinsicht der rein histomorphologischen Klassifikation überlegen [2, 7–9]. Die Implementierung molekular-pathologischer Kriterien in die Therapieplanung

erscheint logisch und konsequent [2, 10–14]. Die ESGO hat diese daher bereits in ihre Therapieleitlinien integriert, in der gerade aktualisierten Version der AWMF-Leitlinien finden sie ebenfalls Berücksichtigung. Vor allem für endometrioiden Karzinome wird diese Klassifikation verwendet, für andere Subtypen ist die Datenlage eingeschränkt [5, 15–18].

Im Folgenden sollen die molekularen Subtypen des Endometriumkarzinoms kurz dargestellt werden:

POLE mutant: Das Vorliegen von POLE-Mutationen wird vor allem bei jüngeren Frauen mit Endometriumkarzinomen beobachtet. Es handelt sich häufig um high-grade-endometrioiden Karzinome, es gibt keine Assoziation zu Adipositas oder Östrogenexposition. Die Prognose ist sehr gut, sodass auf eine adjuvante Therapie oft verzichtet werden kann. Zur Klassifikation braucht es einen molekulargenetischen Nachweis von Mutationen in POLE. Diese Veränderungen werden in ca. 10% der Endometriumkarzinomfälle beobachtet.

MMR deficient: Eine Defizienz im Mismatch-Repair-Mechanismus wird in knapp einem Drittel der Patientinnen mit Endometriumkarzinomen diagnostiziert. In ca. 10% der Fälle liegen genetische Veränderungen im Sinne eines Lynch-Syndroms vor (nach einem solchen sollte bei MMR-Defizienz unbedingt gefahndet werden). Der Nachweis erfolgt immunhistochemisch, molekulargenetisch liegt eine Mikrosatelliteninstabilität vor (MSI-high). Die Prognose ist gut, jedoch schlechter als bei POLEmut oder NSMP. Die adjuvante Radiotherapie scheint insbesondere in dieser Subgruppe zu einer Prognoseverbesserung beizutragen [11].

P53 abnormal: In gut 10% der Fälle kann immunhistochemisch eine Überexpression des Proliferationsmarkers p53 festgestellt werden. Diese ist wiederum

ein Surrogatparameter für Mutationen im p53 Gen. High-grade-endometrioide Karzinome oder auch seröse Tumore oder Karzinosarkome weisen diese Veränderungen auf. Das Risiko für lymphonodale und viszerale Metastasierung ist erhöht. Die Prognose dieses Subtyps ist schlecht und es hat sich gezeigt, dass vor allem diese Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren.

NSMP (no specific molecular profile): Bei fehlenden Auffälligkeiten hinsichtlich p53, MMR-Enzymen oder POLE (was in ca. 50% der Fall ist) erfolgt die Einordnung in diese Gruppe. Die Prognose ist insgesamt gut.

Die prognostische Aussagekraft dieser Klassifikation ist hoch, wie die entsprechende Grafik (Abb. 1) verdeutlicht. Sehr wenige Patientinnen erfüllen die Krite-

rien für die Einordnung in mehrere Gruppen (sog. „multiple classifiers“). Interessanterweise scheint in solchen Fällen die prognostisch günstigere Eigenschaft die klinisch relevante zu sein [11].

Mithilfe der Kombination oben angeführter molekularer Eigenschaften mit etablierten histomorphologischen Parametern können die Patientinnen Risikogruppen zugeordnet werden, die wiederum bei der Therapieplanung hilfreich sein können. Insbesondere dem p53-Status kommt aufgrund seines negativen prognostischen Wertes hierbei eine besondere Rolle zu.

Der Nutzen der molekularen Klassifikation ist evident, viele Kliniken haben diese daher bereits in ihre tägliche Routine integriert. Problematisch ist die

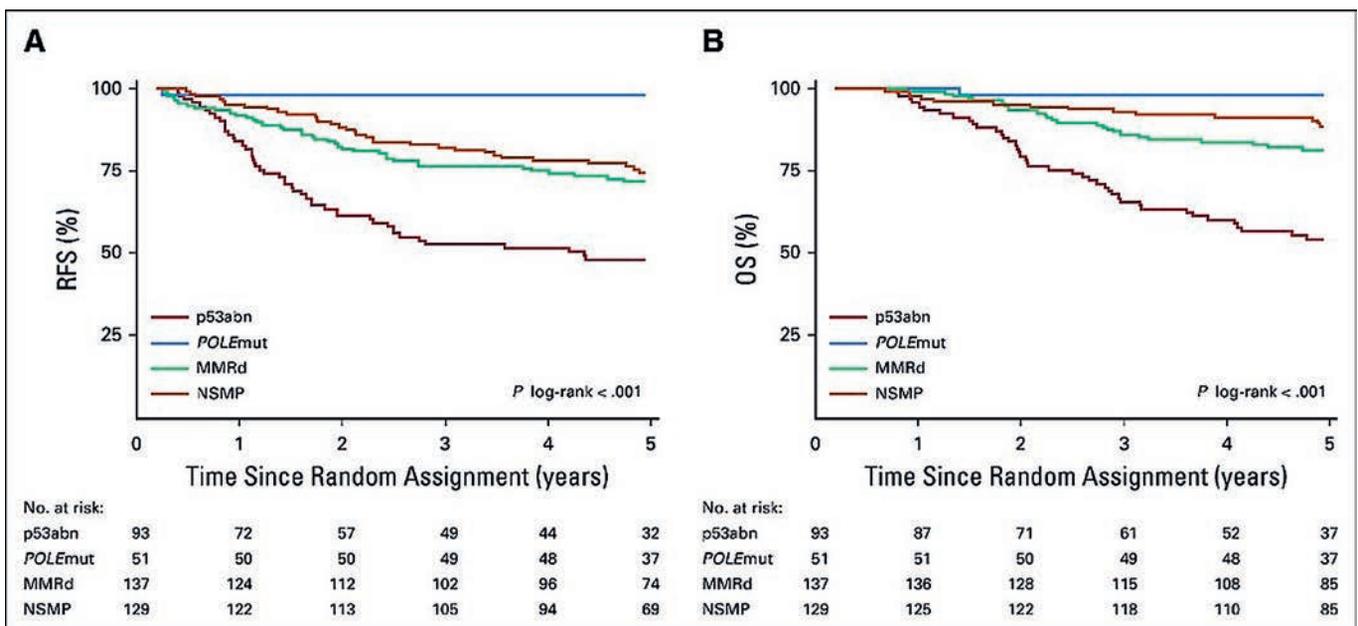


Abb. 1. Die Daten der PORTEC-Studie, in die über 600 Patientinnen eingeschlossen wurde, belegen deutlich den prognostischen Stellenwert der molekularen Tumoreigenschaften des Endometriumkarzinoms.

Tatsache, dass die klinischen Daten fast gänzlich retrospektiv erhoben wurden. Prospektive Studien zur Risikostratifizierung und Therapieplanung in der Adjuvanz sind auf dem Weg. Im Rahmen der RAINBO-Studie (Refining Adjuvant Treatment IN Endometrial Cancer Based On Molecular Features) werden die molekularen Eigenschaften des Tumors als Stratifizierungsinstrument für die adjuvante Therapie genutzt [19].

Immuntherapien erweitern die therapeutischen Möglichkeiten

Beim fortgeschrittenen oder metastasierten Endometriumkarzinom waren die Therapiemöglichkeiten über Jahrzehnte sehr eingeschränkt. Chemotherapien zeigen in dieser Situation oft nur ein mässiges Ansprechen, endokrine Therapien wie die hoch dosierte Gestagengabe sind nur für Patientinnen mit entsprechender Hormonrezeptorexpression geeignet. Es ist daher umso erfreulicher, dass sich die Palette einsetzbarer Therapeutika insbesondere durch die Immuntherapien erweitert hat. Endometriumkarzinome mit einer Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) oder einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) eignen sich besonders für immuntherapeutische Ansätze, das sie in hohem Mass Antigene exprimieren.

Der Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab zeigte, als Monotherapie verabreicht, eine beeindruckende Ansprechrate von 57% bei Patientinnen mit Tumorrezidiv mit dMMR oder MSI-H (Keynote 158 Studie [20]). Ebenfalls sehr gute Ergebnisse mit einer Ansprechrate von fast 45% zeigte auch die Substanz Dostarlimab bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (MMRd). Die Ansprechdauer betrug hier bei über 90% der Patientinnen über sechs Monate (GARNET-Studie [21]). Grundsätzlich lässt sich beobachten, dass bei einem Ansprechen auf Immuntherapien

dieses oft von beeindruckender Dauer ist. Das Nebenwirkungsspektrum von Immuntherapie unterscheidet sich naturgemäss von dem der Chemotherapien, mit einem entsprechenden Management zeigen sich die Therapie-Abbruchraten jedoch niedrig.

Leider ist die Anwendung dieser Substanzen auf sogenannte immunogene Tumore (dMMR, MSI-H) beschränkt, die maximal ein Drittel der Rezidivkrankungen ausmachen. Der Bedarf nach weiteren Therapiemöglichkeiten ist daher evident. Klinische Studien mit neuen Substanzen und Kombinationen sind daher auf dem Weg. Erste Erfolge zeigte die Kombination von Pembrolizumab und Lenvatinib, einem oralen Multikinase-Inhibitor, beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom. Diese Kombination war einer palliativen Chemotherapie überlegen, und zwar auch bei nicht immunogenen Tumorrezidiven. Der Gesamtüberlebensvorteil betrug über sechs Monate (18.3 Monate *versus* 11.4 Monate). Diese Ergebnisse lassen hoffen, dass neue und innovative Therapieoptionen immer mehr Patientinnen zur Verfügung stehen [22].

Fazit

Vieles hat sich in kurzer Zeit beim Endometriumkarzinom getan. Es war eigentlich nur eine Frage der Zeit, dass die molekulare Diagnostik auch beim Endometriumkarzinom eine grössere Bedeutung bekommt. Es darf darauf gehofft werden, dass wir mit dieser in der Lage sind, Risikopatientinnen besser zu identifizieren und gezielter zu behandeln, auf der anderen Seite aber auch, Übertherapien zu vermeiden.

Literatur

1. Weinstein JN et al., *Nat Genet.* 2013 Oct. 45(10):1113–20
2. Stelloo E et al., *Clin Cancer Res* 2016. 22(16): 4215–24
3. Talhouk A et al., *Br J Cancer* 2015 Jul 14; 113(2):299–310
4. Carlson J, McCluggage WG, *Curr Opin Oncol* 2019 Sep; 31(5):411–9
5. DeLair DF et al., *J Pathol* 2017 Oct; 243(2):230–41
6. Lax SF., *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma*, Hedrick Ellenson, Lora, Editor. 2017, Springer International Publishing: 75–96
7. Talhouk A et al., *Gynecol Oncol* 2016; 143: p. 46–53
8. Kommos S et al., *Ann Oncol* 2018 May 1; 29(5):1180–8
9. Brett MA et al., *Int J Gynecol Pathol* 2021 Mar 1; 40(2):116–23
10. Wortman BG et al., *Gynecol Oncol* 2018 ; 151(1): p. 69–75
11. León-Castillo A et al., *J Clin Oncol* 2020; 38(29): 3388–97
12. Vermij L et al., *Histopathology* 2020. 76 (1)(1): 52–3
13. Reijnen C et al., *Gynecol Oncol* 2019. 154 (1): 124–130.
14. Marnitz S et al., *Cancers (Basel)* 2020 Sep 10;12(9):2577.
15. Board, *WHO Classification of Tumours Editorial, Female Genital Tumours*, 2020
16. Kim SR et al., *Gynecol Oncol* 2020 Jul; 158(1):3–11
17. Travaglino A et al., *Pathol Oncol Res* 2020 Oct; 26(4):2067–73
18. Travaglino A et al., *Arch Gynecol Obstet* 2020 May; 301(5):1117–25
19. RAINBO, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05255653>
20. Marabelle A et al., *J Clin Oncol* 2020 Jan 1; 38(1):1–10
21. Oaknin A et al., *J Immunother Cancer* 2022 Jan; 10(1):e003777
22. Makker V et al., *N Engl J Med* 2022 Feb 3; 386(5):437–48

Aus 3 mach 2! – Oder: Wie soll man bei Endometriosezysten und gleichzeitigem Kinderwunsch vorgehen?

In der letzten Committee Opinion der ASRM (American Society for Reproductive Medicine) zur Endometriose wird festgehalten, dass eine laparoskopische Zystenentfernung bei Endometriosezysten die Fertilität verbessert (im Gegensatz zur Punktion und Drainage oder Koagulation).

Gleichzeitig wurde aber auch auf eine mögliche Schädigung des ovariellen Cortex durch die Operation selbst hingewiesen (Fertil. Steril. 2012; 98:591). Dass eine Zystektomie (nicht CO₂-Laserablation) die ovarielle Reserve negativ beeinflusst, zeigten drei grosse Studien (Raffi, E. et al J. Clin Endocrinol Metab. 2012; 98:1531) (Somagliana; E. et al Fertil. Steril 2012; 98:1534) (Ferrero, S. et al Fertil. Steril. 2015; 103:1236)

Eine mögliche Erklärung dafür geben Studien die zeigen, dass bei Entfernung von „Pseudoendometriosezysten“ praktisch immer auch Follikel und Oozyten mit entfernt werden (Roman, A. et al, Hum. Reprod. 2010; 25:1428), (Streuli, I. et al. Hum. Reprod. 2012; 27:3294).

Es gibt aber auch Hinweise dafür, dass eine Endometriosezyste per se die Follikulogenese (eventuell inflammatorischer Prozesse aktiviert durch die Endometriosezyste) negativ beeinflusst (Muzii, L. et al J. minim. invas. Gynecol. 2014; 2:531).

Soll man also bestehende Endometriosezysten bei bestehendem Kinderwunsch überhaupt operieren?

Vorbemerkung: Heute herrscht Einigkeit dass eine **medikamentöse Therapie** bei Frauen mit Endometriose und Kinderwunsch keinen Platz hat („Waiting for Godot“. Vercellini; P. et al Hum. Reprod. 2011;26:3). Die Frage stellt sich aber unterschiedlich bei Frauen bei denen eine IVF geplant ist oder nicht.

Vorerst keine IVF

Die Evidenz spricht dafür, dass die chirurgische Entfernung von Endometriosemanifestationen (sei es als peritoneale Implantate oder Endometriosezysten) die Fertilität verbessert (Vercellini, P. et al Hum. Reprod. 2009; 24:254), (Muzii, L. et al Minerva Obstet Gynecol. 2021; 73:226), (Duckelmann, A. M. et al Arch Gynecol. Obstet 2021; 304:143).

Patientinnen mit Endometriomen bei geplanter IVF

(z. B.: Indikation bei männlichem Faktor oder fortgeschrittenem Alter der Patientin, z. B. >37 Jahre.)

Hier gilt es folgende Facts zu berücksichtigen:

- die Entfernung von peritonealen Implantaten verbessert die IVF-Erfolgsrate nicht (Metzemaekers, J. et al Facts Views Vis Obgyn 2021; 13:27)
- bei kleinen Endometriosezysten ist die Datenlage unklar. Im Sinne eines „Primum nil nocere“ ist ein Verzicht auf eine primäre chirurgische Therapie vertretbar.
- grössere Endometriome. Hier sind sich die meisten einig, dass eine Follikelpunktion sehr problematisch ist. Wir wie viele andere bevorzugen hier die chirurgische Therapie

Chirurgische Therapie: „Primum nil nocere“

Wir sind grundsätzlich gegen eine Zystektomie bei Frauen mit Endometriosezysten und Kinderwunsch, da:

- praktisch immer „gesundes Ovargewebe“ mit entfernt wird und die ovarielle Reserve dadurch geschwächt wird.

- da die Innenwand einer typischen Endometriosezyste oft entzündlich verändert ist mit einer starken Blutungsneigung (Abb. 1) . Beim Versuch der Entfernung wegen starker Durchblutung des Ovars setzt man häufig zusätzlichen Schaden durch Elektrokoagulation zur Blutungsstillung
- seit vielen Jahren wenden wir deshalb die aus unserer Sicht **wesentlich schonendere CO₂-Laserablation an**
- diese wurde vor längerer Zeit von Jacques Donnez propagiert wegen hoher Erfolgsrate mit niedrigem Rezidivrisiko (Donnez, J. et al. Hum. Reprod. 1996; 11:641)
Allerdings als sogenannte „3-Stufen-Therapie“:
 1. Stufe: laparoskopische Eröffnung der Zysten und Entleerung.
 2. Stufe: drei Monate Suppression mit GnRH-Analoga
 3. Stufe: zweite Laparoskopie mit CO₂-Laser-
evaporisation der Pseudozystenbälge

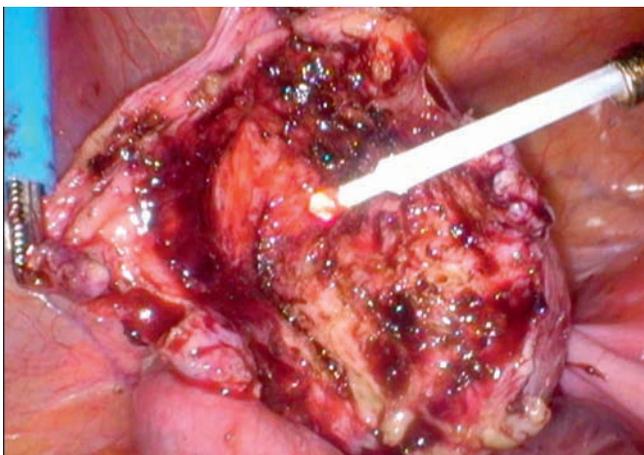


Abb. 1. Geöffnete Endometriosezyste: starke Durchblutung
Entzündungszeichen)

Bei seinen Biopsien der Pseudozysten zeigten sich u. a. zwei wichtige Befunde:

- es bestand keine eigentliche Trennschicht zwischen Pseudozyste und Ovargewebe
- in der Pseudozystenwand fand man unter anderem entzündliche Elemente (Granulationsgewebe etc.)

Obige Befunde erklären warum eine Zystektomie praktisch immer schädigend ist. Andererseits macht es eine primäre Evaporisation mit CO₂-Laser wegen der Brüchigkeit und Blutungsneigung schwierig bis unmöglich.

Nach der Downregulation zeigt sich aber ein ganz anderes Bild (Abb. 2):

- Die Zystenwand ist dicker, konsolidierter und praktisch kaum mehr durchblutet.
- So lässt sich der Befund systematisch schonend und ohne Blutung mittels Laser verdampfen
- Viele Jahre war dieses deshalb unser Standardvorgehen.



Abb. 2. Konsolidierter, kaum durchbluteter
Pseudozystenbalg

Aus 3 mach 2!

Bei einer Patientin, bei der ein Long-Protokoll für IVF (bereits supprimiert mit GnRH-Analoga) gestartet wurde, stellte man unerwartet zwei signifikante Endometriosezysten von ca. 5 cm im Durchmesser fest (Abb. 3).

Wir empfehlen GnRH weiter im Sinne eines Kompromisses, aber nur während total zwei Monaten und



Abb. 3. Präoperatives Ultraschallbild



Abb. 4. Eröffnung der Endometriosezyste, entweichender „schokoladenförmiger“ Inhalt



Abb. 5. Nach CO-2 Laserevaporisation (blutungsfrei)



Abb. 6. Postoperatives Ultraschallbild

fürten dann die laparoskopische Zystenbehandlung durch.

Nach Eröffnung der Ovarialpseudozysten entleerte sich schokoladenartige Flüssigkeit (typisch) (Abb. 4).

Der Pseudozystenbalg sah aber überraschenderweise genauso aus wie nach drei Monaten Suppression: konsolidiert, eher narbig, kaum durchblutet. (Abb. 2)

Die CO₂-Laserevaporisation (via Glasfaserstab) war völlig blutungsfrei und problemlos durchzuführen (Abb. 5).

Das postoperative Ultraschallbild war unauffällig (Abb. 6) und die erfolgreiche Stimulation erfolgte bereits sechs Wochen nach der Operation.

Folgerungen und Empfehlung: Mach aus 3, 2 oder weniger!

Das Hauptproblem der ansonsten überzeugenden 3-Stufen-Therapie sind die zwei Laparoskopien (2 Narkosen!).

Durch die *präoperative GnRH-Suppression* werden die Durchblutung des Ovars und Zystenbalgs reduziert, die entzündlichen Elemente eliminiert und die CO₂-Laserablation lässt sich so suffizient und schonend

Kernaussagen

- Die chirurgische Entfernung von Endometriosezysten (Endometriomen) verbessert die natürliche Fertilität
- Eine Zystektomie ist potentiell ovarschädigend.
- Eine CO₂-Laserablation ist gewebeschonend
- Bei grösseren Endometriosezysten kann die sog. „3-Stufen-Therapie“ von Donnez ohne 2. Laparoskopie erfolgreich eingesetzt werden.

durchführen und so wird eine zweite Laparoskopie vermieden.

Derzeit testen wir, ob eine GnRH-Suppression auch auf einen Monat reduziert werden kann.

Oh Mann, Winnetou ...

Natürlich habe ich als Kind Winnetou gelesen, obwohl mein Vater dies ähnlich übel fand wie Fix- und-Foxi-Hefte.

Mein Bruder – einige Jahre älter als ich – hatte jedoch die vollständige Sammlung, die er mir ausgeliehen hat.

Diese Bücher lieferten uns übrigens die Vorlage, wenn wir „Cowboy und Indianer“ spielten, was mit neuem Wording vermutlich in „nordamerikanischer Kuhbetreuer und indigene Opponenten“ umbenannt werden müsste. Der Einfachheit bleibe ich bei dem alten Ausdruck, ich glaube, Sie wissen, was gemeint ist.

Wir spielten es entweder in unserem Garten, in dem das Stallgebäude wahlweise Gefängnis, Saloon oder einfach Stall war, mein dickes Pony „Freddy“ gehörte zu den Statisten (manchmal willig, meistens nicht), und der Apfelbaum diente als Marterpfahl.

Irgendwie war völlig klar, dass die Indianer die Guten und die Cowboys die Bösen waren, ich wollte immer Indianer sein, dies allerdings nicht aus ethischen Gründen, sondern weil ich den aus bunten Federn bestehenden Kopfschmuck deutlich attraktiver fand als den Cowboyhut, der immer wieder von unserem verfressenen Pony angekauft wurde und etwas mitgenommen aussah. Ich musste meistens Cowboy sein.

Das war ungefähr im Jahr 1970, also eine Ewigkeit lange her. Trotzdem erinnerte ich mich sofort daran, als in diesem Jahr die Winnetou-Diskussion entbrannte.

Der Ravensburger Verlag nahm die zwei Begleitbücher zum Kinderfilm „Der junge Häuptling Winnetou“ aus dem Programm, nachdem dem Verlag Rassismus vorgeworfen worden war.

Das offizielle Statement lautete, „dass angesichts der geschichtlichen Wirklichkeit, der Unterdrückung der indigenen Bevölkerung, hier ein romantisierendes Bild mit vielen Klischees gezeichnet wird.“

Na ja.

Gibt es denn wirklich gute Kinderbücher (... oder auch andere ...), die ohne Klischees auskommen?

Eines meiner Lieblingsbücher war „Hanni und Nanni“, die in ihrem Internatsleben immer spannende Abenteuer erlebten, nie bestraft wurden und deren Geschichten IMMER ein Happy End hatten. Die Themen sind aber auch Mut, intelligentes Handeln und Humor.

Und Michel aus Lönneberga, der für seine lustigen Streiche IMMER im Toilettenhäuschen endete und dort Holztiere geschnitzt hat. Wer allerdings ein realistischeres Bild über die sozialen Probleme Schwedens anfangs des 20. Jahrhunderts sucht, sollte etwas anderes lesen. Verletzt es wirklich die Gefühle der Schweden und indigenen Amerikaner, wenn Kinder (... und Erwachsene!) sich deren Geschichte schönträumen?

Eine wichtige Rolle spielten schon 1970 bei unseren Spielen unsere Eltern, die in erster Linie sicherstellten, dass ich nicht wirklich skalpiert wurde und ich im Gegenzug dazu die zugegebenermassen eher stumpfen Pfeile meinem Bruder nicht ins Auge schoss, kurz, dass Blutvergiessen vermieden wurde und unser Hausarzt nicht durch gebrochene Arme oder Beine, zu nähende Fleischwunden oder ausgerenkte Gelenke unnötig belästigt wurde.

Darüber hinaus war aber auch eine wichtige Aufgabe, uns über die Unterschiede zwischen Realität und Spiel oder Fantasie aufzuklären, Spiele zuzulassen, aber bei-

spielsweise das Mitnehmen von Pfeil und Bogen oder Revolver in die Schule zu untersagen.

Kurz – sie haben uns unseren Spass gelassen, haben aber die Linie zwischen Wirklichkeit und Traum gezogen. Ich glaube nicht, dass wir ethische Diskussionen über die Landenteignung der indigenen Völker geführt haben, das kam zeitlich viel später.

Also – in meinen Augen darf Winnetou nicht sterben.

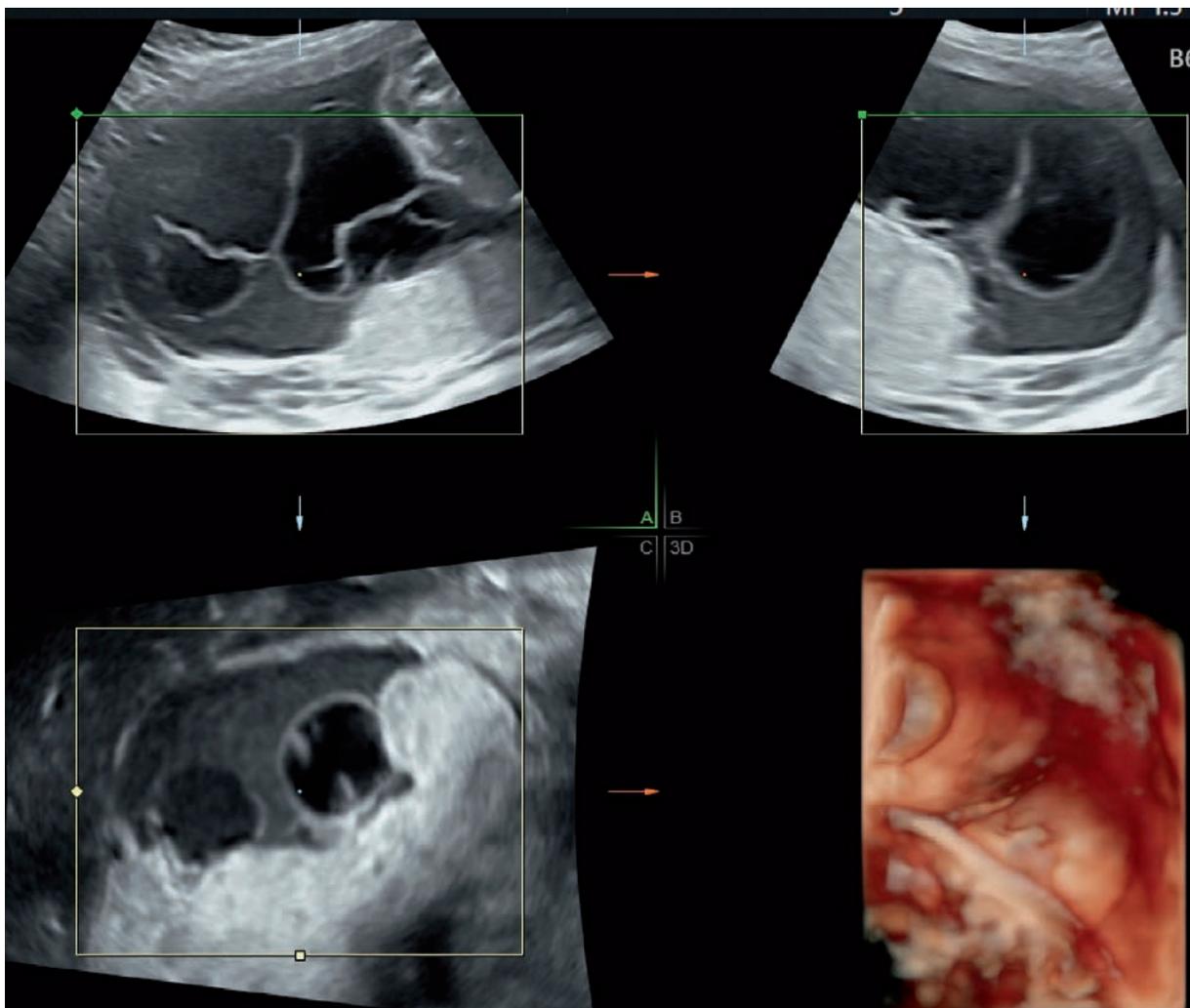
Ebenso wenig wie Michel aus Lönneberga, Pippi Langstrumpf und die drei ???. Je nach Alter des Nachwuchses gehören aber vielleicht Erklärungen und Begleitung von erwachsener Seite zu den Büchern, Filmen, Spielen, so wie eigentlich immer.

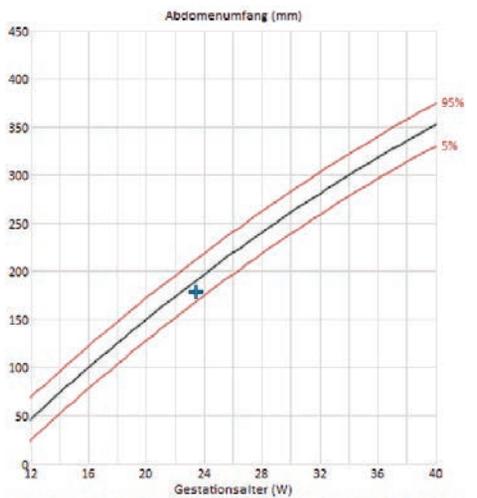
Lassen wir doch den Kindern ihre Fantasie und Träume!



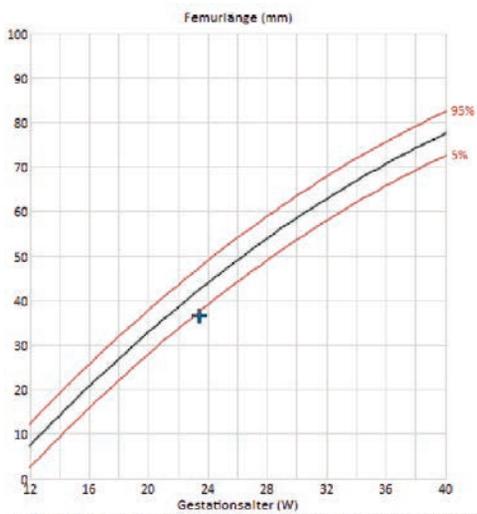
Zuweisung in der 24. Woche mit Verdacht auf frühe fetale Wachstumsrestriktion und auffälliger Plazenta

Die fetale Biometrie war bis auf ein Femur <5. Perzentile unauffällig. Die feto-plazentare Hämodynamik zeigte leicht diskordante Flussmuster bzw. Dopplerwerte aus beiden Nabelschnurarterien. Die Plazenta war tatsächlich verdickt und zeigte multiple, zum Teil gruppierte und randständig angeordnete Zysten. Was meinen Sie, wie es weitergegangen ist?

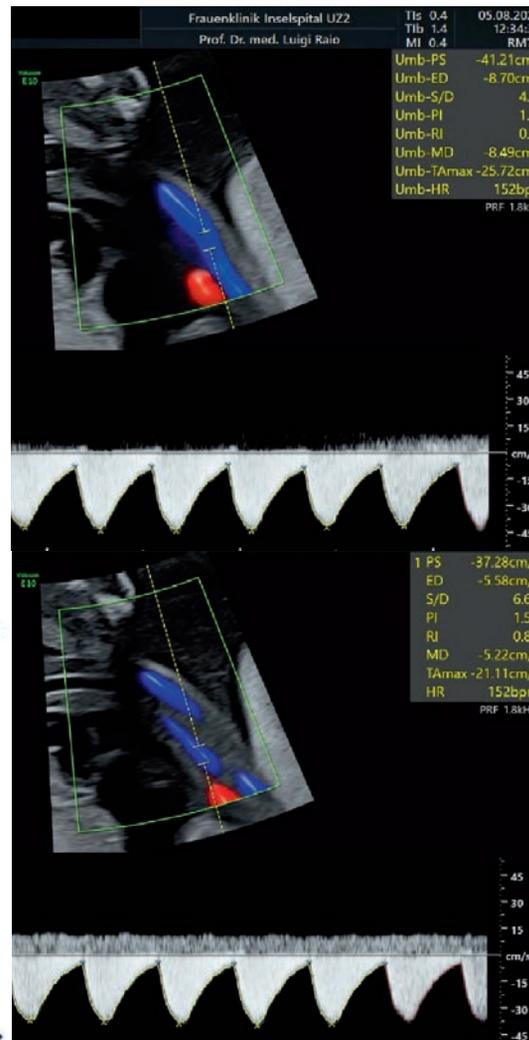




Hadlock FA, Deter AL, Hanitsch B, Park SK. Estimating Fetal Age: Computer-Assisted Analysis of Multiple Fetal Growth Parameters. Radiology 1984; 182: 497-501



Hadlock FA, Deter AL, Hanitsch B, Park SK. Estimating Fetal Age: Computer-Assisted Analysis of Multiple



Hydrocephalus bei konnataler Toxoplasmose

Obwohl das Indiz mit dem „Bauernhof“ die Aufgabe erleichtern sollte, haben wir in diesem Fall keine richtige Antwort erhalten. Das erstaunt uns etwas. Das Video ist eindrücklich und zeigt einige typische Befunde für eine konnatale, fetale Toxoplasmoseinfektion.

Auffallend sind neben dem Hydrocephalus die hyperechogenen Foci in der Gehirnmatrix und diese periventrikulären Aufhellungen (Bild 1 A und Bilder 2 A–C). Auch in der Leber zeigten sich echogene Rundherde und als Hinweis eines entzündlichen Prozesses auch etwas Aszites perihepatisch (Bild 1 B).

Toxoplasmose wird durch den intrazellulären Parasiten *Toxoplasma gondii* verursacht. Die Seroprävalenz der Toxoplasmose wird in unseren Regionen auf 10–50% beziffert. Gebiete mit verunreinigtem Wasser oder Boden oder auch in den Tropen wird eine Inzidenz von bis zu 80% erwartet (1). Üblicherweise sind Katzen die Endwirte dieser Parasiten, die sich dort fortpflanzen und deren Eier mit dem Kot ausgeschieden werden. Wenn wir Menschen diese Eier als Zwi-

schenwirte essen, z. B. durch befallene Früchte oder Gemüse, aber auch durch kontaminierten Katzenkot, so bleiben diese Parasiten nur einen begrenzten Zeitraum in uns (Bild 3). In gesunden, nicht-schwangeren Frauen ist eine Infektion in der Regel selbst-limitierend und verläuft in bis zu 90% asymptomatisch (2). Bei Schwangeren und generell immun-inkompetenten Personen jedoch können sich diese Parasiten in zystenähnliche Strukturen umwandeln und grosse Schäden an allen Organen verursachen.

Die kongenitale Toxoplasmose kann verheerende Folgen für den Fetus haben, mit Schädigungen an Gehirn, Herz und Augen sowie mit schweren neurologischen Symptomen verbunden sein, mit typischen Befunden im Ultraschall (Tabelle 1). Je früher diese Infektion in der Schwangerschaft erfolgt, umso grösser die Auswirkungen für das Kind (Tabelle 2). Hinzu kommt, dass eine kongenitale Infektion auch nach der Geburt persistieren und sogar noch weiter aktiv sein kann, sodass postnatal beim Kind weitere schwere Schäden im Verlauf möglich sind.

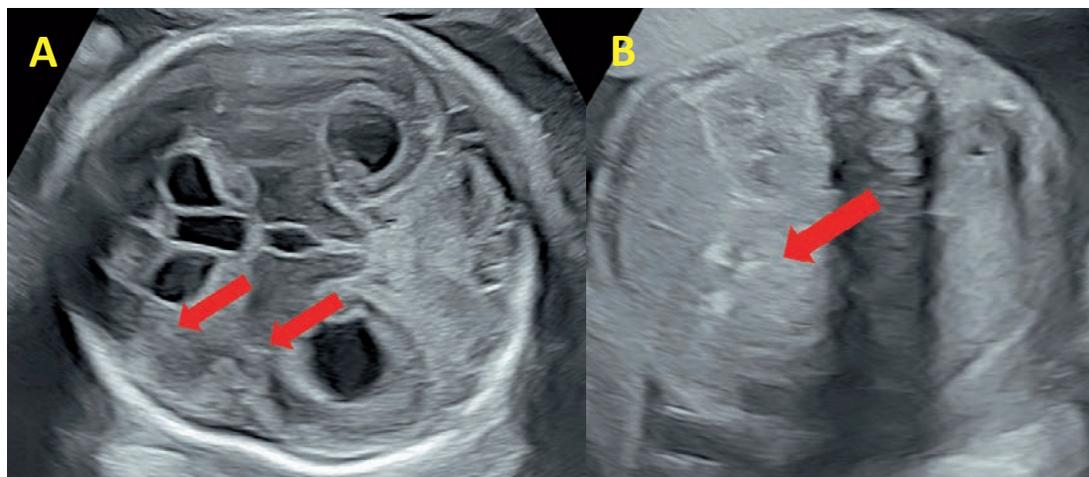


Abb. 1. Befunde in der 27. SSW: (A) Triventrikulärer Hydrocephalus mit periventrikulären Aufhellungen und echogenen Verdichtungen in der Matrix. (B) Auch in der Leber sieht man echogene, gruppierte Verkalkungen und Hinweise für einen Aszites.

Tab. 1. Sonographische Befunde bei kongenitaler Toxoplasmose (adaptiert nach [2]).

Intrakranielle hyperechogene Foci
Ventrikulomegalie/Hydrocephalus
Mikrocephalie
Hyperechogener Darm
Hepatosplenomegalie
Intrahepatische Kalzifizierungen/Verdichtungen
Wachstumsrestriktion
Aszites
Perikardiale und/oder pleurale Ergüsse
Hydrops fetalis
Intrauteriner Fruchttod
Plazentäre Verdichtungen und/oder dicke Plazenta

Die durchgeführte Serologie bei der Abklärung unserer Patientin zeigte ein hohes IgG und IgM und eine tiefe Avidität. Die Avidität gibt die Bindungsstärke zwischen IgG-Antikörpern und dem entsprechenden

Tab. 2. Transmissionsraten nach Gestationsalter (adaptiert nach [2]).

Schwangerschaftswoche	Risiko einer vertikalen Transmission	Fetale Fehlbildungen
6–20 SSW	21%	11%
21–30 SSW	63%	4%
>30 SSW	89%	0%

Antigen an und erlaubt uns, den Zeitpunkt der Infektion etwas einzugrenzen. So weist eine niedrige Avidität darauf hin, dass die Infektion innerhalb der letzten Monate erfolgt sein muss. Während Toxoplasmose IgG nach einer durchgemachten Infektion in der Regel lebenslang positiv bleiben und von einer Immunität ausgegangen werden kann, können IgM noch bis zu 18 Monate nach einer akuten Infektion positiv sein.

Eine Amniocentese konnte bei unserer Patientin die Toxoplasmose-Infektion mittels PCR im Fruchtwasser nachweisen. Bei den folgenden Verlaufskontrollen war die Ventrikulomegalie progredient, was auch in der 3D-Darstellung eindrücklich war (Bild 2A). Im



Abb. 2. Verschiedene Darstellungen des Gehirns: (A) Erheblicher, hinterhornbetonter Hydrocephalus; (B) in der Hirnmatrix sieht man echogene Verdichtungen, welche auch im MRI (C) darstellbar sind. Dort sieht man auch Bereiche mit Hypoperfusion/Hypoxie.

MRI wurde zusätzlich der Verdacht auf Migrationsstörungen wie Porencephalie, diffuse Polymikrogyrie geäußert und auch ischämische Bereiche beschrieben (Bild 2C).

Aufgrund der schweren Schädigung und auch postnatal zu erwartenden progressiv sich verschlechternden Diagnose hat sich die Patientin für einen Abbruch der Schwangerschaft entschieden. In einer klinikinternen Ethikrunde wurde die Situation besprochen und – bei entsprechender Notlage – dem Wunsch der Patientin stattgeben. In der 30 2/7 Schwangerschaftswoche wurde nach Fetozid die Geburt mit Prostaglandinen eingeleitet. In der Plazentahistologie und Hirnautopsie wurden reichlich Tachyzoiten sowie Zysten von Toxoplasma gondii gefunden (Bild 4 und 5).

Dieser Fall zeigt, dass wir unsere Strategie bzgl. Screening für Toxoplasmose in der Schwangerschaft zumindest wieder einmal überdenken sollten. Unsere SGGG-Richtlinie von 2010 (3) bezieht sich auf das Eurotox-Projekt (4), das keinen Vorteil im Routine-Screening für Toxoplasmose zeigen konnte. Es gilt jedoch, schwangere Frauen auf entsprechende Massnahmen zur Prophylaxe hinzuweisen (Tabelle 3).

Generell wird ein Screening empfohlen, wenn es nach gängigen Standards wirtschaftlich sinnvoll (hohe Inzidenz der Erkrankung, schwerwiegendes Krankheitsbild) ist und eine Therapie angeboten werden kann. Die Therapie der Toxoplasmose ist umstritten und birgt auch gewissen Nebenwirkung/Gefahren.

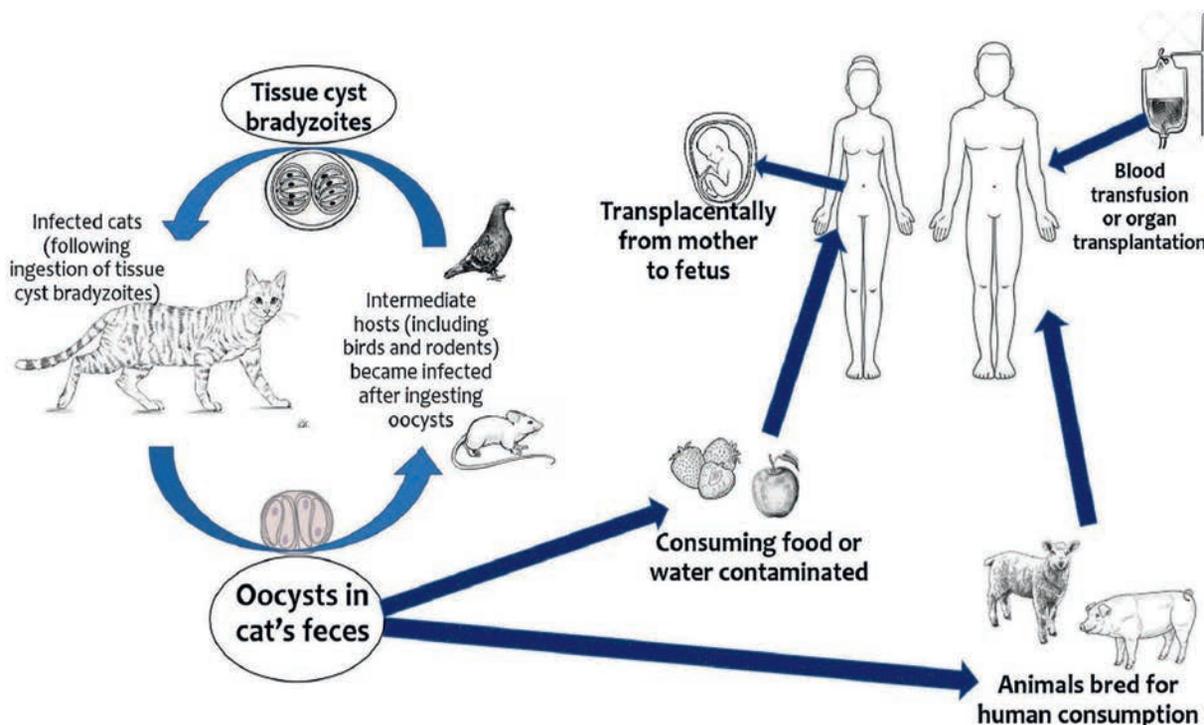


Abb. 3. Lebenszyklus von Toxoplasma gondii (nach [6]).

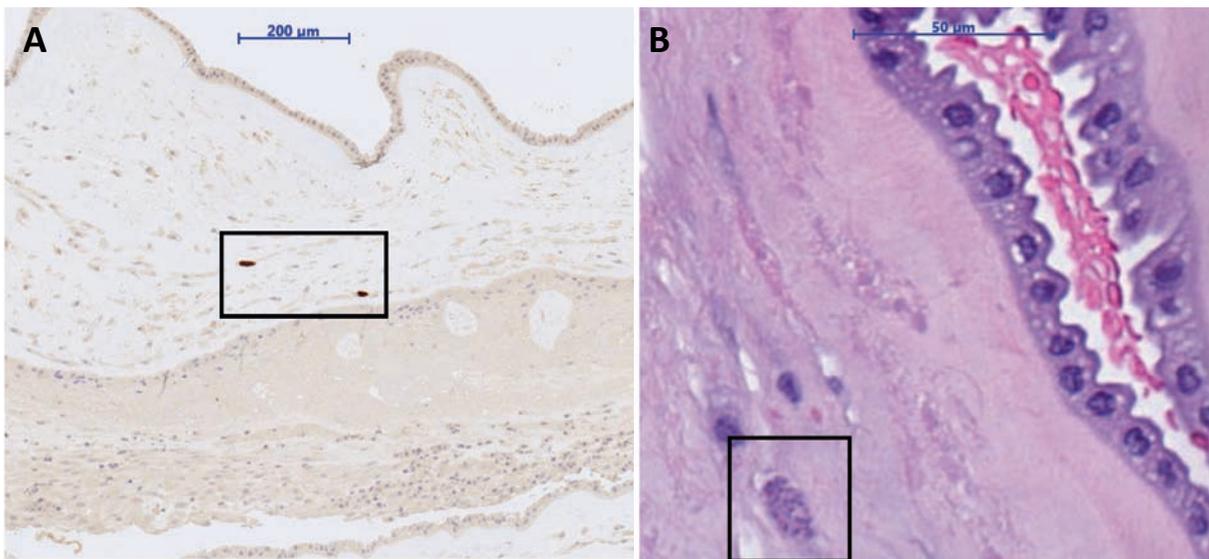


Abb. 4. (A) Immunhistochemie der Plazenta mit Toxoplasmen im Amnionstroma. (B) Plazenta nach Hämatoxylin-Eosin-(HE)-Färbung.

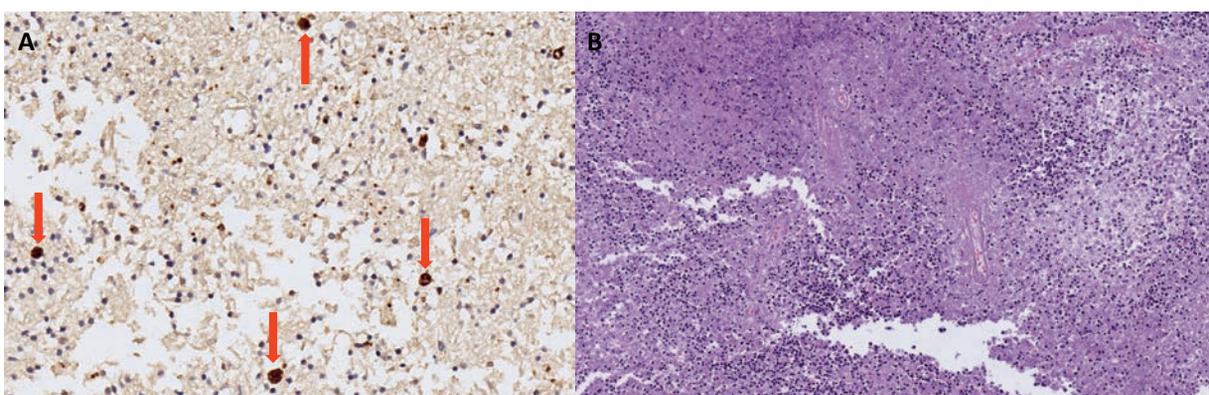


Abb. 5. (A) Immunhistochemische Darstellung von Toxoplasmose auch im Gehirn; (B) die HE-Färbung zeigt auch eine massive entzündliche Reaktion.

Sollten wir unsere Infektionsrichtlinien also wieder ändern oder zumindest anpassen? Ist die PCR-Diagnostik, deren insuffiziente Qualität auch als ein Argument gegen das Screening benutzt wurde, nun besser geworden? Eine kürzlich erschienene Studie über das Toxoplasmose-Screening in Frankreich hat gezeigt,

dass Nicht-Screening kostspieliger ist als das Screening (5)! Zumindest wenn man sich die Folgen und Kosten einer kongenitalen Toxoplasmoseinfektion auf die Lebensdauer anschaut. In Frankreich werden Frauen seit 1985 auf Toxoplasmose weiterhin bei der ersten Schwangerschaftskontrolle gescreent.

Tab. 3. Massnahmen zur Prophylaxe einer Toxoplasmose Infektion (nach [3]).

Transmission	Recommendations/Considerations
Meat and other edibles	<ul style="list-style-type: none"> • Meat should be cooked up to at least 63 °C (145 °F) for whole cut meat (excluding poultry), up to at least 71 °C (160 °F) for ground meat (Excluding poultry), and up to at least 74 °C (165 °F) for all poultry (whole cuts and ground) (a food thermometer should be used) • Meat should be frozen at –20 °C (–4 °F) for at least 48 h • Freezing and thawing at specific temperatures for specific time can kill T gondii tissue cysts • Infected meat that has been smoked, cured in brine, or dried may still be infectious • Contact with mucous membranes should be avoided when handling raw meat • Gloves should be worn when handling raw meat and hands should be thoroughly washed after handling raw meat • Kitchen surfaces and utensils should be thoroughly washed after contact with raw meat • Drinking unpasteurized goat milk should be avoided • Eating raw oysters, clams, or mussels should be avoided • Skinning or butchering animals without gloves should be avoided
Untreated water	<ul style="list-style-type: none"> • Drinking untreated water, including that from wells, or water with potential contamination by faeces from domestic or wild cats should be avoided
Cat faeces and soil	<ul style="list-style-type: none"> • Contact with material/soil potentially contaminated with cat faeces, especially handling of cat litters or gardening, should be avoided. However, if it is not possible to avoid, disposable gloves should be worn when gardening and during any contact with soil or sand and hands should be washed with soap and warm water afterward. • Cats should be kept indoors. Stray cats should not be handled or adopted while the woman is pregnant. • Cats litter box should be changed daily, because T gondii does not become infectious until 1–5 days after it is shed in a cat's faeces. • Cats should be fed canned or dried commercial food, not raw or undercooked meat.

Bei unserer Patientin hätte man bei hohem Expositionsrisiko mehr darauf hinweisen sollen, dass die Prophylaxe hilfreich ist. Sicherlich hätte man in dieser Situation durch die Kontrolle der Toxoplasmose-serologie die Vigilanz steigern können. Aber wer denkt schon an eine Toxoplasmoseproblematik, wenn die ersten zwei Schwangerschaften in der gleichen Umgebung ausgetragen wurden!?

Man sagt, dass nach dem Paradigmenwechsel 2010 in der Schweiz die Inzidenz solcher schweren, fetalen Schädigungen durch den Parasiten offensichtlich nicht angestiegen ist. Uns ist aber keine systematische Untersuchung bekannt, welche das auch gezeigt hat.

Literatur

1. Remington JS et al. 6th ed Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006, 947
2. Ahmed M et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Dec; 255:44–50
3. SGGG Expertenbrief No. 31 (<https://www.sggg.ch>)
4. Boubaker K et al. Swiss Med Wkly. 2008 Dec 13; 138(49–50 Suppl 168):1–8
5. Sawers L et al. PLoS One. 2022 Nov 4; 17(11):e0273781
6. Bollani L. Front Pediatr. 2022 Jul 6; 10:894573

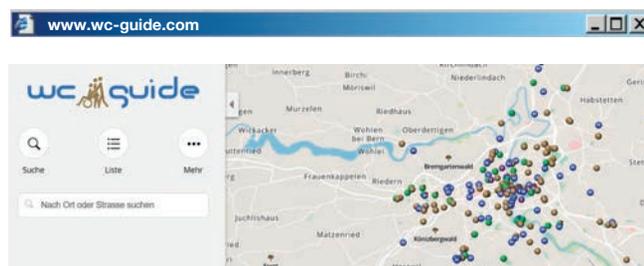
Besonderen Dank an Dr. med. Aart Mookhoek, Institut für Pathologie in Bern, für die bemerkenswerten Histologiebilder



Dieses Gesundheitsportal enthält unabhängige Informationen zu Arzneimitteln, Medizinprodukten, Therapien und Nahrungsergänzungsmitteln. Das Portal ist frei von Werbung und verzichtet bewusst auf kommerzielle Sponsoren. Die Informationen bieten wissenschaftlich fundierte Entscheidungshilfen, für ein breites Publikum leicht verständlich aufbereitet.

In den Rubriken Gepanschtes und Aktuelles wird insbesondere vor gefährlichen Produkten gewarnt, die jeder im Internet bestellen kann und die wir als Fachpersonen möglicherweise nicht kennen. Unterschiedliche Bedienungsfunktionen ermöglichen es, gesuchte Informationen schnell zu finden.

m.d.m.



Eine sehr praktische App (Download direkt über die Homepage), welche es einem ermöglicht, rasch das nächstgelegene WC zu finden. Diese App ist auch für Patientinnen, welche an einer Inkontinenz leiden, sehr praktisch und gibt Ihnen eine gewisse Sicherheit in fremden Städten.

Was diese App von anderen unterscheidet, ist, dass sie nicht nur WCs für Menschen mit Behinderungen speziell lokalisiert, sondern auch Eurokey WC's. Eurokey ist ein in Europa verbreitetes Schliesssystem, welches mit einem Universalschlüssel geöffnet werden kann. Spezialanlagen im öffentlichen Raum, welche aus Sicherheits- oder Betriebsgründen abschliessbar sein müssen, werden dank Eurokey für Menschen mit Behinderung zugänglich gemacht.

m.d.m.



Prof. Annette Kuhn im Gespräch mit Christopher Buchholz

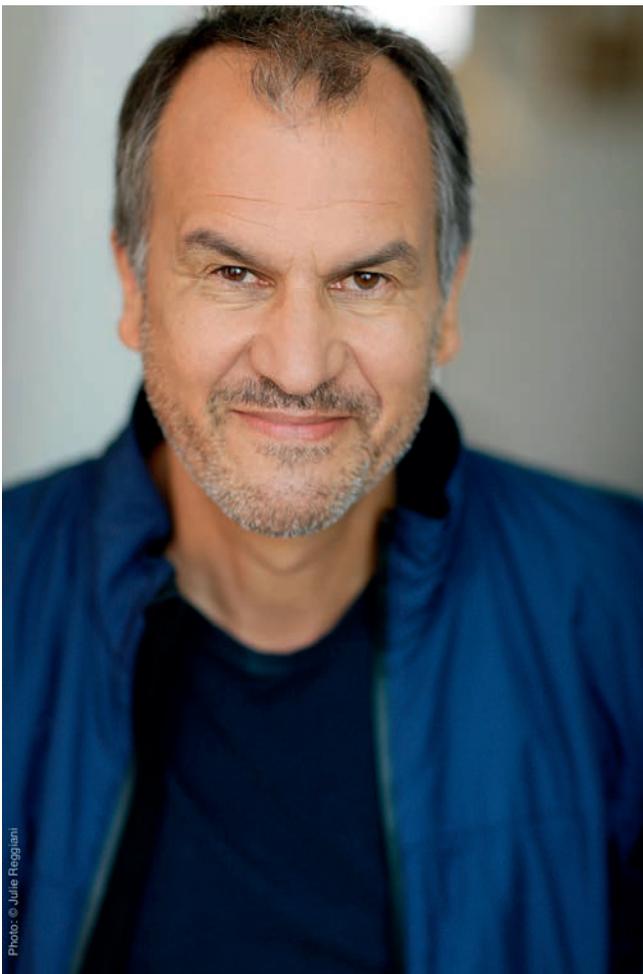


Photo: © Julia Reggiani

Christopher Buchholz wurde in Los Angeles geboren. Nach seiner Schulzeit in den USA, England und Frankreich entschied er sich, Schauspieler zu werden. Für seine schauspielerische Leistung in dem Film *Der Papst-attentäter* wurde er als bester Nachwuchsdarsteller ausgezeichnet. Seitdem hat er als Hauptdarsteller mit Regisseuren wie Michelangelo Antonioni, Volker Schlöndorff, Peter Yates, Claire Denis, Pierre Schoendorfer oder Virgil Widrich gearbeitet.

Neben der Schauspielerei ist Christopher Buchholz als Theater- und Filmregisseur, Autor und Produzent tätig. Seit 2010 leitet er die *Französischen Filmtage Tübingen* in Stuttgart.

Prof. Annette Kuhn (AK): Herzlichen Dank, Christopher, dass Du dir die Zeit für das Interview nimmst! Als Sohn von Horst Buchholz – ist das immer ganz klar gewesen, in die gleiche Branche einzusteigen?

Christopher Buchholz (CB): Ich wollte, als ich jung war, auf keinem Fall Schauspieler werden! Ich bin mit der Schauspielerei aufgewachsen und hab' immer so verrückte Leute gesehen ... Mein Traum war, mit Cousteau tauchen zu gehen und unter Wasser zu sein.

Als ich in Los Angeles auf der Uni war, musste ich einen Kurs in Contemporary Dance absolvieren. Die Lehrerin hat mich als superbegabt eingestuft, als ich vorgetanzt habe und sie mit einbezogen habe, ich glaube, sie war da sehr geschmeichelt. Es gab dort eine Französin, die dort Choreografie studiert hat, und die wollte, dass ich unbedingt in einem Stück mittanzte, und auf einmal stand ich auf einer Bühne!

Ich bin mit Lee Strasberg aufgewachsen – eine Freundin wollte unbedingt bei Strasberg studieren, und ich habe gemerkt, dass ich nicht weiter an der Uni studieren wollte – ich wollte ja kein Arzt werden. Dann bin ich auch zu Strasberg gegangen und habe dort die Schauspielerei gelernt.

Nur in Deutschland fragt man die Frage. „Wie ist das als Sohn von Horst Buchholz?“ – ich bin in Frankreich aufgewachsen, oder dort hat man da nicht danach gefragt. Ich bin meinen Weg gegangen und hab' mein Ding gemacht.

Meine Mutter war Schauspielerin und die italienischen Filme waren ihre Lieblingsfilme, sie ist nach Italien gereist und hat dort eine Karriere gemacht. Ein Produzent wollte einen Film mit Jackie Chan machen und suchte einen Schwarzenegger-Typ, er sah mein Foto

und wollte mich für diesen Job haben. Meine Mutter sagte: „Das ist kein Schwarzeneggetyp!“ Er sagte, das sei ihm egal, flieg nach Paris und komm! Leider hatte Jackie Chan einen Unfall, und aus diesem Film wurde nichts. Dann sagte meine Mutter – komm mit mir nach Rom, um eine Agentin zu treffen, das hab’ ich dann gemacht. Die Agentin sagte dann, dass sie seit sechs Monaten jemanden suchen, der den Papsttattäter spielt, und ich würde diesem Bild genau entsprechen – dann hatte ich diese Rolle, für die ich auch einen Preis bekommen habe. Von Los Angeles durch Paris nach Rom! Damit fäng alles an.

AK: *Du hast gesagt, du hast alles hingeschmissen für die Schauspielerei – hattest Du nie Zukunftsängste, dass Du Dich nicht damit ernähren kannst?*

CB: Nein eigentlich nicht. Meine Eltern haben die Schule finanziert, und ich habe das sehr gerne gemacht. Ich mache, was ich liebe, habe nicht kalkuliert.

Es gab eine schwierige Phase, als ich in eine Schauspielerin verknallt war, ich hab’ gedacht, ich muss meinen Eltern mal eine Szene schicken, damit sie sehen, was ich mache. Die Schauspielerin hatte schon Broadway-Erfahrung, stand immer vorne im Rampenlicht, ich war im Hintergrund, total verknallt, ehrlich gesagt, eine Katastrophe.

Ich hab’ es meiner Mutter geschickt, und sie sagte, dass diese Szene sehr sehr schlecht war ... das war hart, ich wusste aber auch, dass ich eine Person habe, die mir die Wahrheit sagt! Wissend, dass ich das schaffen kann, habe ich weitergemacht.

Normalerweise baut man sich seine Karriere in einem Land auf, ich habe zu dem Zeitpunkt drei Sprachen gesprochen und war so in mehreren Ländern tätig, mittlerweile sind es vier! Ich gehörte immer zu verschiedenen Ländern.

AK: *Kannst Du sagen, für welche geografische Region Dein Herz am meisten schlägt?*

CB: Ich denke, meine Seele ist amerikanisch, mein Kopf ist französisch, weil ich da zur Schule gegangen bin, die Natur lebt für mich in der Schweiz, weil wir in Lenzerheide unser Familienhaus hatten, in Bern dieses hellblaue Wasser der Aare liebe ich deswegen ohne Ende, im Herz bin ich sehr in Italien zu Hause. Ich mag die Menschen dort und es ist meine Lieblingssprache.

AK: *Du sagtest eben, dass es so schwierig war, als Du die negative Kritik von Deiner Mutter bekommen hast – manchmal müssen wir in der Medizin jüngere Kollegen auch kritisieren – denkst Du, das ist hilfreich? Ist es wichtig, bei gewissen Karriereschritten negative Kommentare zu bekommen?*

CB: Ja, das ist unglaublich wichtig! Es bringt nichts, Leute zu haben, die immer nur alles gut finden. Man braucht Personen, die Dir die Wahrheit sagen, und das ist selten. Du kannst immer noch entscheiden, ob das Deine Wahrheit oder nicht Deine Wahrheit ist. Es gibt wenige Leute, die die Wahrheit sagen. Ein ehrliches Feedback ist auch Zeichen der Liebe.

AK: *Mit welcher Schauspielerin spielst Du denn am liebsten?*

CB: (Pause) – ich denke, das kann ich so gar nicht sagen. Das ist jedes Mal ein bisschen anders. Jetzt in dem neuesten Film „Retour“, den ich mit Cihan Inan inszeniert habe, habe ich gerade mit zwei neuen Schauspielerinnen, die aus dem Theater kommen – davon eine sehr junge – vor der Kamera gestanden. Man weiss nie, wie das läuft, ich war sehr positiv überrascht, besonders von der jungen, mit der ich sehr raue Sexszenen hatte. Schauspieler wollen etwas spielen, und man macht das einfach, man nimmt sich den

Moment, egal was passiert, und es passieren manchmal emotional sehr starke Momente, und dann ist plötzlich „cut“ – und der Moment ist vorüber. Und es ist gut so. Die junge Schauspielerin hat das phänomenal gemacht – wow, ich war wirklich sehr beeindruckt. (Anmerkung AK: Der Film „Retour“ befindet sich gerade in der Entstehung – unbedingt merken, GEHEIMTIPP!)

AK: Als weisser, männlicher Darsteller – gibt's da noch Platz heute oder muss man(n) homosexuell, trans oder anders sein?

CB: Es gibt so Bewegungen, die meinen, ein Schwuler kann nur einen Schwulen spielen etc. – ich sage dann immer, dann kann nur ein Krimineller einen Kriminellen spielen?

Ich könnte auch eine neue Version der *Glorreichen Sieben* machen, dann nehmen wir einen Zwerg, einen Homosexuellen und eine Transe ... ich kann alle bedienen (lacht).

Ich bin in der Kunst absolut gegen Quoten, das finde ich nicht gut. Schauspiel ist eben Schauspiel. Es ist auch nicht leicht, sich selber zu spielen. Ich will auch hier beim Filmfestival keine „Gettoisierung“ - ich will keine LGBT-Ecke, keine Frauenecke, keine Öko-ecke ... vielleicht muss ich für die nächsten Projekte sagen, dass ich transsexuell bin, und wenn Ihr mir keinen Job gebt, bin ich ganz traurig (lacht).

Ich glaube, man muss einfach gut sein, um Erfolg zu haben oder einen Preis zu bekommen. Das sollte auch für Jobs gelten.

AK: Du leitest die Französischen Filmtage in Tübingen und Stuttgart – wie ist das heute in COVID-Zeiten, ist online eine wirkliche Alternative?

CB: Seit drei Jahren organisieren wir online und das reale Festival. Eigentlich bin ich gegen online, das ist aber etwas für Leute, die vielleicht nicht mobil sind, es braucht aber das Festival real.

Der Kinosaal ist sozusagen mein Tempel, es ist ein soziales, gemeinsames Erleben, das man nicht ersetzen kann durch Online-Veranstaltungen.

Man kann einen Film auch zu Hause schauen, aber da ist man allein, man sollte Filme oder Theater zusammen schauen, Leute wollen etwas erleben und gemeinsam mit anderen Leuten erfahren.

AK: Hast du noch Zeit für Hobbies oder ist Deine Arbeit Dein Hobby?

CB: Meine Arbeit ist meine Leidenschaft, und ich liebe Teamwork mit anderen Leuten. Wir kommen alle zusammen, man liebt sich, man sieht sich wieder, meistens bei der Arbeit, wir sind durch diese gemeinsame Erfahrung zusammengebunden.

Früher bin ich immer zusammen mit Freunden tauchen gegangen, wir haben Filme unter Wasser gedreht, das ist auch toll.

AK: Lieber Christopher – ganz herzlichen Dank für dieses spannende Interview!

CB: Sehr gerne – bis bald!