

Adnextumoren in der Schwangerschaft

weitere Themen

Senologie up to date	22
Urologie	25
Im Bild	30
Sonoquiz	31
ChatGPT	34
Im Dialog	35

in

- Beschichtete hydrophile Katheter bei dem intermittierenden Selbstkatheterismus (*Eur Urol open Sci* 20224; 38:79–87)
- Laser für Belastungsinkontinenz (*Neurourol Urodyn* 2023 Feb; 42:393–400. doi: 10.1002/nau.25112. Epub 2022 Dec 15)
- Aromatherapie zur Erleichterung des Geburtsschmerzes (*Explore* 2023; 19:107–14. doi: 10.1016/j.explore.2022.08.006. Epub 2022 Aug 1)

out

- Einsatz von Parasympathomimetika bei Harnblasenentleerungsstörungen (*Neurourol Urodyn* 2022; 41:127–39)
- Vitamin-D-Prophylaxe bei nicht selektionierten, generell gesunden Menschen im Alter (*N Engl J Med* 2022; 387:299–309. doi: 10.1056/NEJMoa2202106)
- Gabe von Dienogest bei Bauchdeckenendometriose nach Sectio (siehe „Wussten Sie schon ...“ in dieser Ausgabe)

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
frauenklinik@ksb.ch
www.frauenheilkunde-aktuell.ch

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

Prof. Bernhard Schüssler
St. Niklausenstrasse 75
6047 Kastanienbaum
bernhard.schuessler@luks.ch

Prof. H. Peter Scheidel
Gurlitstrasse 17
DE-20099 Hamburg
hps@profscheidel.de

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



Abonnementspreis

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

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

Titelbild: Sonographisch intakte Frühschwangerschaft mit einem zystischen Tumor im kleine Becken; daneben laparoskopischer Situs mit Adnextumor

Betrifft	Ein Aufruf für nachhaltige medizinische Kongresse <i>Für die Herausgeber</i> <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	2
Thema	Adnextumoren in der Schwangerschaft <i>Prof. Michael D. Mueller Prof. Luigi Raio</i>	3
Für Sie kommentiert	Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom, Zervixkarzinom; Zwerchfell-endometriose und schwere Endometriose; Hämaturie und Urothelkarzinome; Weshalb ziehen Menschen Mosquitos an?; Schlechte Embryoqualität und Schwangerschaftsoutcome; Aspiringabe in der Schwangerschaft: Wie lang?	10
Wussten Sie schon ...	Erhöht eine Appendektomie das Kolon-CA Risiko?; CRP und Zykluslänge; Hypoaktive Blase oder Blasenauslassstörung; Fetus hat kein Mikrobiom; Klospülung versprüht Mikroorganismen; Rotwein fördert Darm-Mikrobion; Dienogest unwirksam bei Bauchdecken-Endometriose; Androgen Deprivation und Demenz; nur 14% der Karzinome mittels Screening-Tests diagnostiziert; Farbe der Arbeitskleidung beeinflusst Patientinnen-Beziehung; Adnexektomie zur Risikoreduktion bei Mutationen; Peripartales Azithromycin?	17
Senologie up to date	Eindrücke von der 18. St. Gallen International Breast Cancer Conference (SGBCC) in Wien vom 16. bis 18. März 2023 <i>Prof. Cornelia Leo</i>	22
FHA Persönlich	Uropa <i>Prof. Michael K. Hohl</i>	25
Im Bild	Kavernöses Hämangiom der Zervix Uteri <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	30
Sonoquiz	Was ist das? <i>Prof. Luigi Raio</i>	31
Auflösung Sonoquiz	Multiple subamniotale Plazentazysten <i>Prof. Luigi Raio</i>	32
Internet News	ChatGPT Deepl <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	34
Im Dialog	Prof. Annette Kuhn im Gespräch mit Prof. Elmar Joura	35

Ein Aufruf für nachhaltige medizinische Kongresse

Nachhaltigkeit spielt eine immer wichtigere Rolle in allen Bereichen unseres Lebens. Der Begriff „nachhaltig“ bezieht sich auf eine Art und Weise des Denkens und Handelns, bei der das Ziel darin besteht, eine langfristige Stabilität und Widerstandsfähigkeit in Bezug auf Umwelt, Wirtschaft und Gesellschaft zu erreichen. Eine nachhaltige Praxis umfasst dementsprechend den Einsatz von Ressourcen auf eine Weise, die sowohl wirtschaftlichen als auch sozialen Nutzen bietet, ohne die Umwelt zu schädigen.

Die Nachhaltigkeit von medizinischen Kongressen ist ein immer wichtigeres Thema, da diese Veranstaltungen oft mit einem hohen Energie- und Ressourcenverbrauch einhergehen. Es gibt jedoch eine Reihe von Maßnahmen, die Veranstalter und Teilnehmer ergreifen können, um die Nachhaltigkeit von medizinischen Kongressen zu verbessern. Die Zeit ist gekommen, uns zu überlegen, wie wir die Nachhaltigkeit unserer Kongresse verbessern können, bevor sich die Politik mit einer restriktiven Regulation einschaltet. Nachfolgend ein paar Überlegungen:

1. Der informale, nicht wissenschaftliche Teil eines Kongresses, die Bildung von neuen Kontakten, das Erweitern seines Netzwerks sind Gründe, welche für eine Teilnahme „vor Ort“ sprechen. Die Organisation von virtuellen Kongressen ist jedoch eine Möglichkeit, den Bedarf an Reisen und damit den CO₂-Fußabdruck zu reduzieren. Durch die Nutzung von Videokonferenzen und Online-Plattformen können Teilnehmer aus der ganzen Welt zusammenkommen, ohne dass sie tatsächlich an einem physischen Veranstaltungsort anwesend sein müssen. Corona hat gezeigt, dass es geht. Wir müssen in Zukunft die optimale Mischung zwischen Online und Onsite finden.
2. Wenn vor Ort, dann sollten die Reisezeiten so kurz wie möglich gehalten werden. Die Organisatoren müssen Anreize anbieten, damit die Teilnehmer umweltfreundliche Reisemöglichkeiten wählen.
3. Veranstaltungsorte sollten nicht wegen ihren Mietkosten, sondern entsprechend ihrer Nachhaltigkeit ausgewählt werden. Zum Beispiel müsste sichergestellt werden, dass Abfall- und Recyclingprogramme vorhanden sind, dass nachhaltige Lebensmittel und Getränke angeboten werden.
4. Veranstalter sollten auf digitale Kommunikation setzen, um den Papierverbrauch zu reduzieren. Dort wo es nicht möglich ist, sollten nachhaltige Materialien für Kongressunterlagen wie Namensschilder und Werbematerialien verwendet werden, um die Menge an Abfall zu reduzieren.

Mit wenigen Aktionen könnten wir schon viel erreichen. Zeit zu handeln!

*Für die Herausgeber
Michael D. Mueller*

Prof. Michael D. Mueller
 Prof. Luigi Raio
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Inselspital Bern

Adnextumoren in der Schwangerschaft

Die Häufigkeit von Adnextumoren in der Schwangerschaft liegt bei 2 bis 20 Fälle pro 1000 Schwangerschaften, das heisst, 2- bis 20-mal häufiger als in der altersgleichen Allgemeinbevölkerung. Die meisten Befunde sind asymptomatisch und werden als Zufallsbefund während einem pränatalen Ultraschall entdeckt. Die Mehrheit dieser Adnextumoren verschwinden wieder nach der Schwangerschaft, in seltenen Fällen, z. B. bei Torsion oder dringendem Verdacht auf Karzinom, muss jedoch operativ vorgegangen werden. Die beiliegende Zusammenfassung soll den Alltag erleichtern und helfen zu entscheiden, wann weitere Schritte unternommen werden müssen und wann eher der Verlauf beobachtet werden kann.

Häufigste Histologien der Adnextbefunde in der Schwangerschaft

Die Mehrheit der zufällig identifizierten Adnextumoren in der Schwangerschaft sind einfache Zysten < 5 cm. Mehr als 2/3 der 3,0 bis 5,0 cm messenden oder ultrasonographisch komplexe Merkmale aufweisenden Adnextbefunde bilden sich in den ersten sechs Wochen nach der Geburt spontan zurück. Bei den Adnextumoren, welche chirurgisch während der Schwangerschaft oder zum Zeitpunkt eines Kaiserschnittes entfernt wurden, handelt es sich in der Mehrheit der Fälle um Dermoidzysten (32%), gefolgt von serösen und muzinösen Zystadenomen (19%), Endometriomen (15%, Abb. 1A und 1B) und funktionellen Zysten (12%) (Tab. 1).

In 4% der Fälle werden bilaterale Adnextumore beschrieben. Alle bis anhin veröffentlichten Fälle von bilateralen Adnextbefunden in der Schwangerschaft waren gutartig. Einige Adnextbefunde treten nur in der Schwangerschaft auf. Dazu gehören die Hyperreactio luteinalis und Luteome. Eine Hyperreactio luteinalis ist selten und zeigt sich als beidseitige Ovarialvergrö-

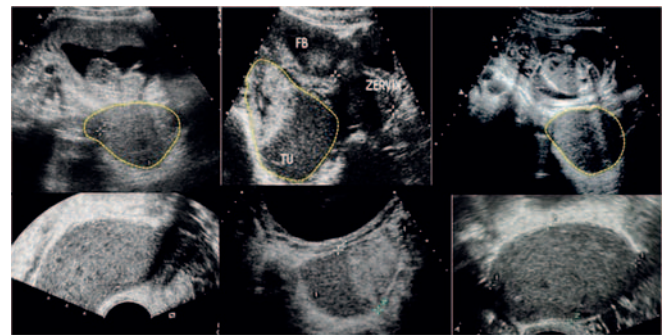


Abb. 1a. Drei Fälle von Schwangerschaften bei schwerer Endometriose; obere Reihe in Relation zur Zervix und untere Reihe sind die einzelnen Tumoren herausprojiziert. Die Endometriome (Gelb umkreist) liegen allesamt im Douglas und zeigen die typische, homogene Binnenstruktur auf. Das mittlere Ovar weist neben dem Endometriom noch ein echohelleres Corpus luteum (CL) auf.

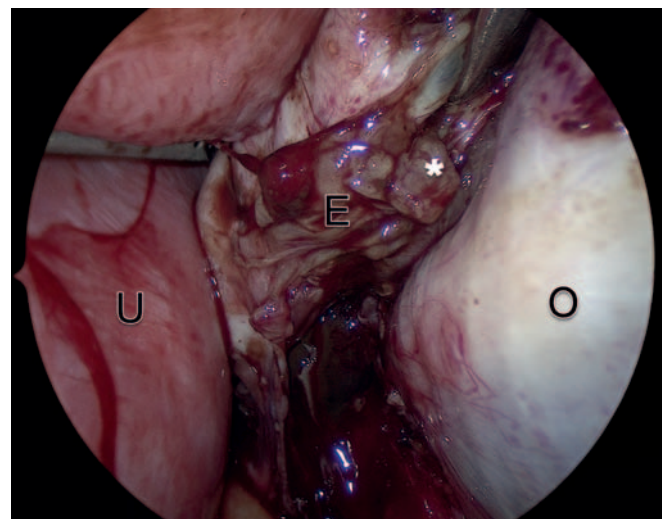


Abb. 1b. Intraoperatives Bild eines Endometrioms in der 16. SSW mit den typischen papillären Strukturen, welche dezidualisierter Endometriose entsprechen (*). U = Uterus, E = Endometriom, O = Restovar

berung bis zu einer Grösse von 20 bis 30 cm. Histologisch handelt es sich um multiple, grosse Follikelzysten und/oder Corpora lutea mit Stromaödem.

Tabelle 1. Histologische Subtypen von Adnextumoren, welche in der Schwangerschaft oder bei einem Kaiserschnitt entfernt wurden.

Histologie	Inzidenz (range)	
Dermoid	32.0%	(18.0%–50.0%)
Endometriom	15.0%	(0.0%–24.0%)
Funktionelle Zyste	12.0%	(3.0%–41.0%)
Seröses Zystadenom	11.0%	(4.0%–19.0%)
Muzinöses Zystadenom	8.0%	(3.0%–15.0%)
Paratubar Zyste	6.0%	(0.0%–19.0%)
Fibrom	2.0%	(0.0%–5.0%)
Malignität	2.0%	(0.0%–6.0%)
Borderline Tumor	1.0%	(0.0%–8.0%)
Brenner Tumor	0.3%	(0.0%–3.0%)

Gewöhnlich kommt es zur Hyperreactio luteinalis im dritten Trimenon der Schwangerschaft, wahrscheinlich aufgrund Hyperstimulation der Ovarien durch Gonadotropine. Blutungen in die Zysten, Stieldrehungen und Rupturen können auftreten. Während funktionelle Veränderungen der Ovarien nach hormoneller Überstimulierung einkalkuliert und dementsprechend abwartend konservativ behandelt werden, stellen sporadisch auftretende, auf den ersten Blick nicht von malignen Ovarialtumoren abgrenzbare Fälle von Hyperreaction luteinalis in der normalen Schwangerschaft eine differenzialdiagnostische Herausforderung dar. Die Hyperreactio luteinalis bildet sich in der Regel spontan nach der Geburt wieder zurück. Luteome sind ebenfalls oft bilaterale gutartige Tumoren von luteinisierten Zellen, die in der späteren Schwangerschaft entstehen und sich nach der Geburt wieder spontan zurückbilden. Sie gehen bei 25% der Patientinnen mit Hirsutismus oder Virilisierung einher. Wenn eine mütterliche Virilisierung auftritt, werden

60 bis 70% der weiblichen Säuglinge auch mit Merkmalen der Virilisierung geboren.

Andere seltene Ursachen für Adnextumoren in der Schwangerschaft sind heterotope Schwangerschaften, die schätzungsweise in einer von 30 000 spontanen Schwangerschaften vorkommen, Borderline-Tumore (Abb. 2A und 2B) und Tubo-ovarial-Abszesse. Tubo-ovarial-Abszesse entstehen höchstwahrscheinlich durch Reaktivierung von kleinen vorbestehenden Restabszessen.

Ungefähr 2% der Adnextumoren in der Schwangerschaft sind maligne. Eine kalifornische Studie über fünf Millionen Patientinnen identifizierte – anhand Krankenhausakten – 87 Fälle von malignen Ovarialtumoren in der Schwangerschaft (51% epitheliale Tumore, 39% Keimzelltumore und 9% Pseudomyxoma peritonei).

In dieser Arbeit waren Epithelialtumoren am häufigsten vertreten (seröse Karzinome, gefolgt von muzinösen, endometrioiden und klarzellige Karzinome). Bei den Keimzelltumoren waren Dysgerminome am häufigsten, gefolgt von malignen Teratomen und endodermalen Sinustumoren.

Die meisten Ovarialkarzinome (64%–81%), welche während einer Schwangerschaft diagnostiziert werden, entsprechen Frühstadien, die meisten Fälle werden im Stadium IA erkannt und weisen ein niedriges Grading auf. Entsprechend ist die Prognose eines in der Schwangerschaft diagnostizierten Ovarialkarzinoms besser als außerhalb der Schwangerschaft.

Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt, wie bei Adnextumoren ausserhalb einer Schwangerschaft, vorwiegend mittels Sono-

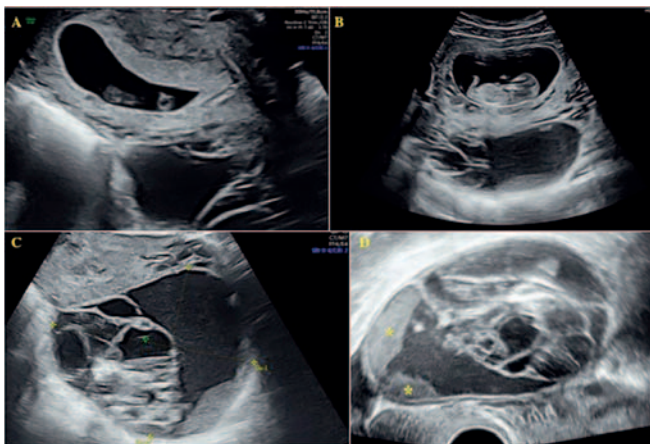


Abb. 2a. Schwangerschaft in der 10. Woche. Retrozervikal im Douglas zystischer Tumor mit „unruhigen“ Binnenstrukturen und nicht ganz echoleerem, flüssigem Inhalt. Grösse knapp 9 cm. (A, B, D) transabdominale Bilder; (D) transvaginales Bild, welches neben den zystischen Anteilen auch echodichtere randständige Auflagerungen zeigt (*).

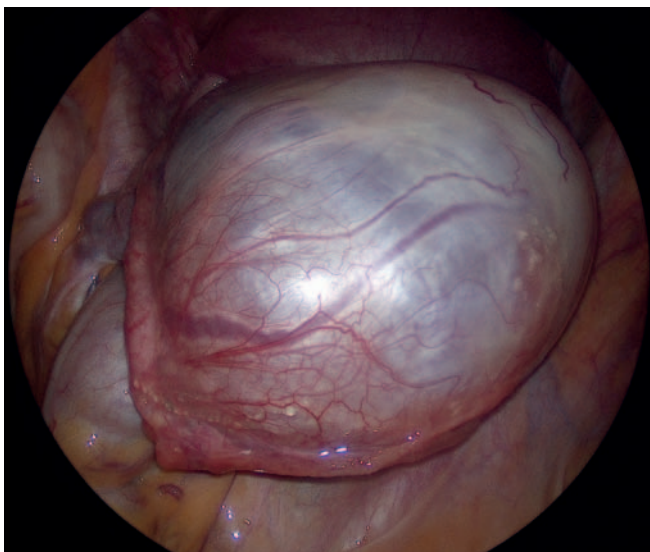


Abb. 2b. Intraoperatives Bild vom gleichen Tumor. Es erfolgte eine Adnexektomie links in der 16. SSW, die definitive Histologie ergab einen muzinösen Borderline-Tumor min. pT1a pN(0/1 Omentum) L0 V0 Pn0 GB Rx; FIGO-Stadium: IC1.

graphie. Die ultrasonographischen Merkmale von Adnextumoren in der Schwangerschaft sind ähnlich denen, die außerhalb der Schwangerschaft beobachtet werden. Bei den schwangerschaftsassozierten Tumoren ist die Hyperreactio luteinalis gekennzeichnet durch vergrößerte Ovarien mit vielen peripheren dünnwandigen Zysten. Luteome können im Ultraschall Neoplasmen imitieren und erscheinen als heterogene, unregelmäßige feste Massen.

Eine 2021 veröffentlichte Meta-Analyse von Studien zur Bewertung der Wertigkeit des Ultraschalls in der Detektion von malignen Tumoren in der Schwangerschaft berichtete über eine gepoolte Sensitivität von 64% (95% CI: 30%–88%), eine Spezifität von 88% (95% CI: 64%–97%), eine positive Likelihood Ratio von 5,6 (95% CI: 1,2–25,4) und eine negative Likelihood Ratio von 0,4 (95% CI: 0,15–1,00) bei insgesamt 559 Adnextumoren, von denen 46 (8%) maligne waren [Gaughran JE et al., Cureus, 2021; 13:e19079].

Die bekannten Ultraschall-Scoring-Systeme zur Dignitätsvorhersage wurden bei nicht schwangeren Patientinnen validiert (Sassone, Lerner, International Ovarialtumor-Analyse [IOTA], Simple Rules und die IOTA-Bewertung von verschiedenen Neoplasien in der adneXa [ADNEX]).

Mehrere dieser Ultraschall-Scoring-Systeme wurden jedoch auch bei schwangeren Frauen untersucht. Eine kürzlich durchgeführte Studie mit 153 Patientinnen, darunter zwölf Frauen mit malignem Tumor, an einem einzigen Zentrum konnte zeigen, dass die IOTA Simple Rules eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 69% für die Vorhersage von Malignität bei schwangeren Patientinnen aufweist [Rabiej-Wronska E et al., Gynec Pol, 2022].

In einer multizentrischen Studie mit 236 Patientinnen wurden verschiedene Scores verglichen (Sassone,

Lerner, IOTA ADNEX Modell) und es konnte gezeigt werden, dass das Sassone-Modell mit einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 85% den anderen Scores überlegen war [Lee SJ et al., *Gynecol Oncol*, 2021]. Das IOTA ADNEX-Modell integriert in seiner Risikoberechnung das Alter der Patientin, das Serum-CA-125 und das Vorhandensein von Aszites, alles Merkmale, die bei Schwangeren möglicherweise nicht die gleiche klinische Relevanz haben. Obwohl die Sonographie häufig ausreichende Informationen über die potenzielle Dignität liefert, kann – in seltenen Fällen – eine Magnetresonanztomographie (MRT) als sekundäre Bildgebungsmethode hilfreich sein; zum Beispiel bei nicht auszuschliessenden gastrointestinalen Prozessen (Appendizitis, Morbus Crohn), bei komplexen Tuboovarial-Abszessen, bei hämorrhagischen Myomen oder bei Myomdegeneration. Bei starkem Malignomverdacht kann eine MRT auch nützlich sein, um das Ausmaß der Krankheit während der Schwangerschaft zu definieren [Lee JH et al., *J Clin Med*, 2020]. Eine T2-gewichtete oder noch besser eine diffusionsgewichtete Bildgebung sind wertvolle Techniken für die Charakterisierung von Flüssigkeit, Entzündungen, Abszessen und Tumoren im kleinen Becken, ohne dass ein Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis injiziert werden muss (Bedenken hinsichtlich Fötussicherheit). Obwohl die Computertomographie (CT) in der Schwangerschaft eingesetzt werden kann, führt ihre Anwendung zu einer fetalen Strahlenbelastung (2,5 bis 50,0 mGy für CT Pelvimetrie) [Committee Opinion, *Obstet Gynecol*, 2017]. Nur wenige Studien (Fallberichte und kleine Serien) haben die 18F-FDG-Positron Emissions-Tomographie (PET) in der Schwangerschaft untersucht. Die geschätzte fetale Strahlenbelastung liegt bei 1–12 mGy [Parpinel G et al., *J Clin Med*, 2022].

Tumormarker sind bei schwangeren Patientinnen weniger zuverlässig. Studien über Normalwerte in der Schwangerschaft haben unterschiedliche, manchmal widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Im Allgemeinen

kann der Tumormarker CA-125 in einer unauffälligen Schwangerschaft erhöht sein, während CEA, Inhibin B, Antimüller-Hormone und Laktatdehydrogenase (LDH) meist in der Norm bleiben. Das LDH ist bei einem HELLP-Syndrom erhöht. CA-125-Erhöhungen sind ab dem ersten Trimester zu erwarten, wobei die Mittelwerte zwischen 19 bis 85 U/mL und einem maximal berichteten Wert von 550 U/mL liegen [Han SM et al., *BMC Med*, 2012]. Im zweiten und dritten Trimenon liegt das CA-125 meist im Normbereich, kann aber auch bei gesunden Frauen erhöht bleiben, mit Höchstwerten um 70 U/ml im zweiten und 2420 U/mL im dritten Trimenon [Han SM et al., *BMC Med*, 2012]. Das Alphafetoprotein ist während einer Schwangerschaft meist erhöht.

Therapie

Ungefähr 70% der zufällig entdeckten Adnextumoren in der Schwangerschaft lösen sich spontan auf. Es besteht jedoch eine inverse Korrelation zwischen der spontanen Regressionsrate und der Größe bzw. der Komplexität der Befunde. Bei Schwangeren mit einer Adnexmasse und akuten Unterbauchschmerzen muss an eine Torsion gedacht werden. Die Zysten sind dann meist >10 cm, 38%–60% der schwangeren Patientinnen mit Torsion weisen einen normalen Dopplerfluss auf. Wie bei nicht schwangeren Patientinnen ist die Torsion ein Notfall und erfordert eine sofortige chirurgische Behandlung, wenn sie erkannt wird.

Ein chirurgisches Vorgehen wird bei Tumoren > 10 cm nach dem ersten Trimenon oder bei Malignitätsverdacht empfohlen [Montes de Oca MK et al., *Obstet & Gynecol Surv*, 2021]. Eine elektive Operation ist auch während einer Schwangerschaft sicherer als eine Notoperation. So konnte in einer Meta-Analyse mit 67 111 Schwangeren gezeigt werden, dass eine Notoperation mit einer höheren fetalen Mortalität (5% gegen-

über 1%) und mehr Frühgeburten (12% vs. 4%), verglichen mit einer elektiven Adnexoperation, assoziiert war [Cusimano MC et al., Ann Surg, 2021]. Die bekannten Vorteile eines laparoskopischen Vorgehens im Vergleich zu einer konventionellen Laparotomie konnten auch bei Schwangeren nachgewiesen werden, sodass die Eingriffe, wenn immer möglich, laparoskopisch durchgeführt werden sollten. Während laparoskopischen Operationen konnten keine signifikanten Veränderungen des mütterlichen PaCO₂ oder pH gemessen werden [Bhavani-Shankar K et al., Anesthe-

siology. 2000]. Auch wenn neuere Studien zeigen, dass das Gestationsalter nicht mit den potenziellen, unerwünschten Nebenwirkungen korreliert, liegt der optimale Zeitpunkt einer notwendigen Operation in der Schwangerschaft zwischen der 16. und der 20. Woche.

Wird bei einer Laparoskopie ein Ovarialkarzinom bioptisch gesichert, ist das weitere Vorgehen abhängig von der Biologie des Tumors, dem Wunsch der Patientin, der Schwangerschaftswoche und dem Allgemeinzustand der Patientin (Abb. 3A, 3B und 3C).

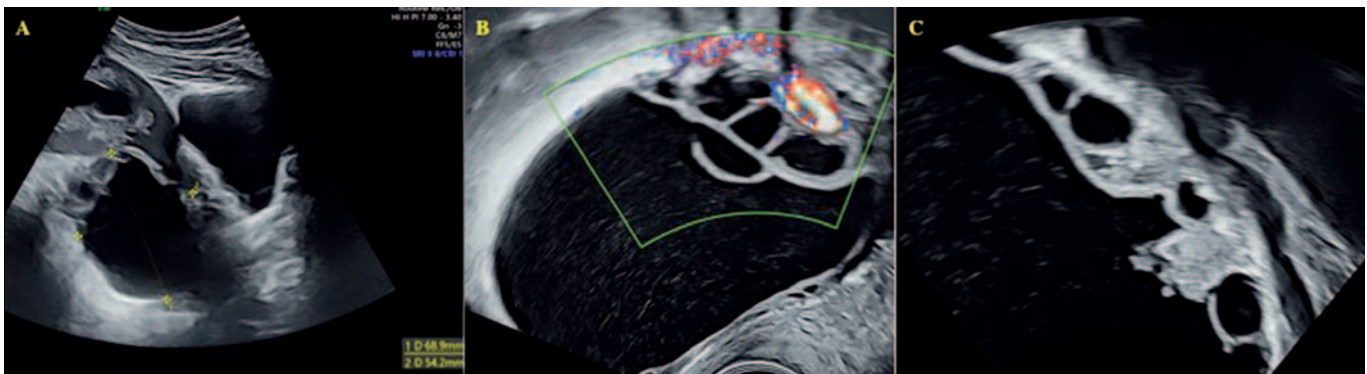


Abb. 3a. (A) transabdominal sieht man im Douglas einen mehrheitlich zystischen Befund. (B, C) Transvaginale Detailaufnahmen des Tumors mit randständig kleinzystischer Auflagerung und auch papillär-soliden Anteilen.

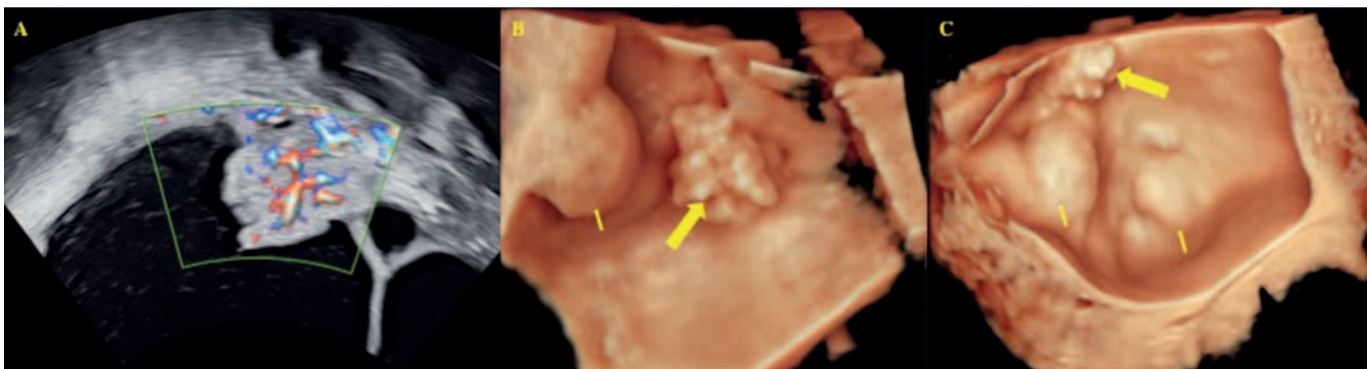


Abb. 3b. (A) Die papillären Auflagerungen weisen eine relativ starke, zentrale und sich komplex verästelnde Binnendurchblutung auf; (B, C) virtuelle „Zystoskopie“ mit 3D surface rendering. Glatte Binnenauskleidung des Tumors mit Vorwölbungen bedingt durch die randständigen Zysten (dünner Pfeil) und „zerklüftete“ Oberfläche einer papillären Vegetation (dicker Pfeil; entspricht dem Bild A).

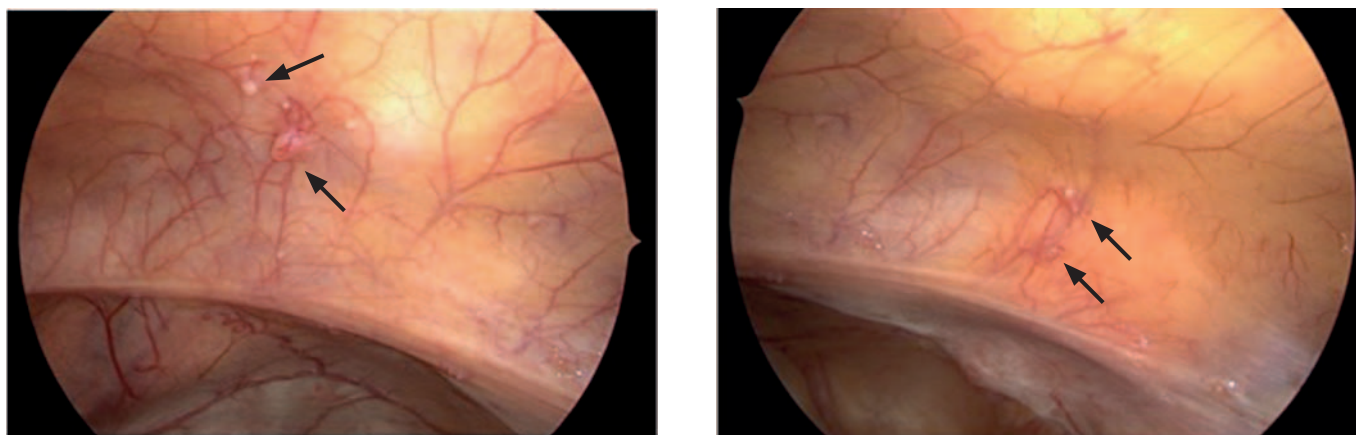


Abb. 3c. Laparoskopie mit Adnexektomie links und Peritoneum-Biopsien in der 23 4/7 SSW. Histologisch: seröser Borderline-Tumor mit expansivem und mikropapillärem Wachstum sowie Übergang in ein low-grade seröses Karzinom mit Befall der Tubenoberfläche und Peritoneum (→). In der 34 4/7 SSW erfolgte ein Primäre Sectio caesarea per Längslaparotomie, Hysterektomie, Deperitonealisierung des gesamten Beckens und der Zwerchfellkuppe. Die definitive Histologie ergab ein Low-grade seröses Ovarialkarzinom auf dem Boden eines serösen Borderline-Tumors am Ovar links, pT3b pNx L0 V0 Pn0, FIGO IIIb, R0.

Eine neoadjuvante Chemotherapie kann ab dem zweiten Trimenon begonnen werden und der Zeitpunkt der definitiven Chirurgie dem Zustand und Reife des Fötus adaptiert werden. Die Vorteile einer Verzögerung der Behandlung müssen gegen das mütterliche Risiko abgewogen werden. Einige Studien haben einen Zusammenhang zwischen Chemotherapie-Exposition und Wachstumsretardierung des Neugeborenen zeigen können, während andere Studien keine erhöhte Inzidenz unerwünschter Wirkungen gefunden haben [Pei Y et al., *Oncol Ther*, 2022]. Insgesamt gibt es nur wenige Studien, bei welchen die Wirkung einer Chemotherapie bei schwangeren

Patientinnen untersucht wurde (Kohortenstudien und Fallserien) und die langfristigen Auswirkungen einer vorgeburtlichen Chemotherapie-Exposition sind weiterhin unbekannt. Bei nicht schwangeren Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist jede Verzögerung der Chemotherapie mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden. Meist muss ein Zeitfenster von drei Wochen zwischen dem letzten Zyklus der Chemotherapie und der Entbindung eingehalten werden (Erholung des mütterlichen und fetalen Knochenmarks) [Aman F et al., *Ann Oncol*, 2019]. Das Stillen während der Chemotherapie wird nicht empfohlen.

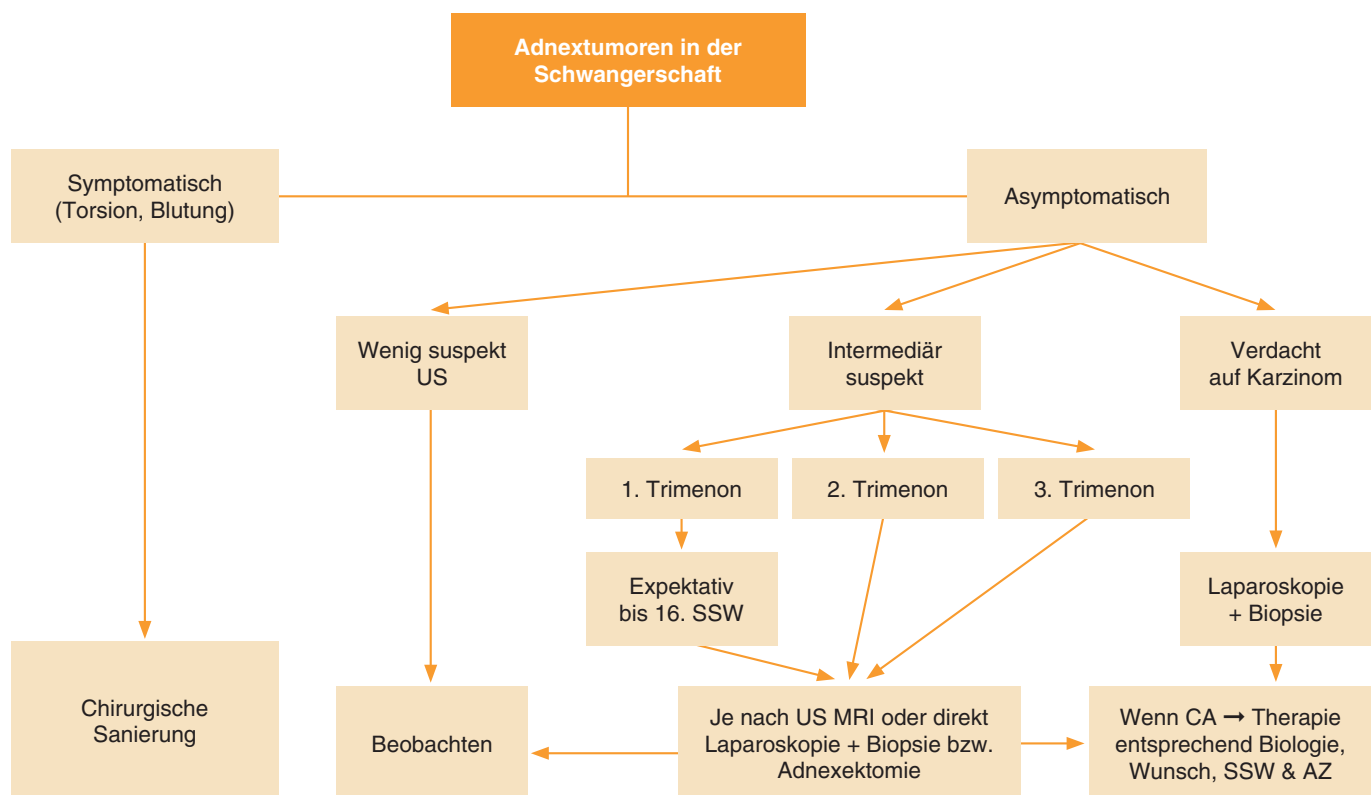


Abb. 4. Fazit für die Praxis

Zusammenfassung

Die Diagnose von Adnextumoren in der Schwangerschaft ist häufiger geworden, da Ersttrimester-Ultraschalluntersuchungen zur Routine gehören, speziell auch im ersten Trimenon. Die meisten Adnextumoren in der Schwangerschaft sind einfache Zysten mit einer Größe von <5 cm. Diese können beobachtet werden und bilden sich meistens spontan wieder zurück. Die Sonographie bleibt das wichtigste diagnostische Instrument bei der Abklärung von Adnextumoren. Der Entscheid, während einer Schwangerschaft zu operieren, basiert vor allem auf der klinischen Erfahrung, dem Gestationsalter und einer onkologischen Risiko-Nutzen Abwägung. Entscheidet man sich zur Operation, sollte diese, wenn immer möglich, laparoskopisch und vor der 20. Woche erfolgen.

Gynäkologische Onkologie – Ovarialkarzinom

Es tut sich weiterhin einiges in der Therapie des Ovarialkarzinoms. Extrem beeindruckend war das Update zum Gesamtüberleben in der SOLO-1-Studie, in der die adjuvante Gabe des PARP-Inhibitors Olaparib bei Patientinnen mit BRCA-Mutation untersucht wurde. Alle Patientinnen hatten ein fortgeschrittenes (FIGO III/IV) high-grade seröses Ovarialkarzinom. Nach sieben Jahren betrug das Gesamtüberleben im Prüfarm 67% (versus 46.5% in der Kontrollgruppe). Low-Grade seröse Ovarialkarzinome sind zwar selten, stellen aber eine grosse Herausforderung dar, da sie in der Regel schlecht auf Zytostatika ansprechen. Bei Tumorrezidiven zeigte sich nun in einer Phase-3-Studie der MEK-Inhibitor Trametinib als sehr wirksames Agens. Bei guter Verträglichkeit zeigte sich mit diesem eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Intervalls (13.0 Monate) gegenüber einer zytostatischen oder endokrinen Therapie (7.2 Monate). Die Autoren bezeichnen diese Therapie als neuen Therapiestandard bei rezidivierendem Low-Grade Karzinom.

Literatur

2022 ESMO Congress (Abstract 5170).

DiSilvestro P et al., Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. J Clin Oncol. 2022

Gerhenson DM, Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. The Lancet 2022

Martin Heubner

Gynäkologische Onkologie – Endometriumkarzinom

Die Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms ist eine Herausforderung. Nach platinhaltiger Chemotherapie gab es bislang wenig wirksame

Substanzen, geschweige denn einen Therapiestandard. Spannend waren die Kongressvorstellungen zu Langzeitdaten der Immuntherapie. In der Keynote-775-Studie wurde nun eine Kombination zweier Immuntherapeutika in dieser Situation überprüft. Die Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab zeigte gegenüber einer Monochemotherapie einen Gesamtüberlebensvorteil von fast sieben Monaten. Diese Ergebnisse machen Mut und bestätigen den wachsenden Stellenwert der Immuntherapie bei gynäkologischen Tumoren.

Ana Oaknin präsentierte auf dem ASCO die Follow-Up-Daten des Garnet Trials, in dem die Wirksamkeit von Dostarlimab in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation evaluiert wurde. Die Ansprechrate (dMMR, MSI-high) lag bei knapp 65%, bei weiteren 21% konnte zumindest eine Stabilisierung (stable disease) erreicht werden. Bei 83% der Patientinnen lag ein dauerhaftes Ansprechen vor, und dies nach einem Follow-Up-Zeitraum von über zwei Jahren. Diese Ergebnisse sind beeindruckend, insbesondere, da es sich um chemotherapeutisch vorbehandelte Patientinnen in der zweiten Therapielinie handelt. Ebenfalls zu Dostarlimab wurden jüngst die Ergebnisse einer Phase-III-Studie (RUBY-Trial) zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms veröffentlicht. Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Karzinom (FIGO III/IV) sowie Patientinnen in der Rezidivsituation wurden eingeschlossen. Die Kombination der primären Chemotherapie mit Dostarlimab führte zu einer Verdopplung des progressionsfreien Überlebens nach 2 Jahren (36.1% versus 18.1%) in der Gesamtpopulation. Bei Patientinnen mit dMMR/MSI-high war der Benefit noch deutlicher (61.4% versus 15.7%). In der Interim-Analyse zeigte sich für die Gesamtpopulation auch ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben, welcher aber (noch) keine statistische Signifikanz erreichte. Die baldige Zulassung des Präparates für diese Indikation wird erwartet.

Immuncheckpoint-Inhibitoren werden einen festen Platz in der Therapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms einnehmen.

Literatur

- Makker V et al., Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. NEJM 2022
 Oaknin A et al., Dostarlimab in EC: The Garnet Study. (ASCO 2022 abstract 5509), JCO 2022
 Mirza M. et al., Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. NEJM 2023

Martin Heubner

Gynäkologische Onkologie – Zervixkarzinom

Onkologische Langzeitdaten zum Sentinel-Verfahren beim Zervixkarzinom aus der Senticol-II/II-Studie wurden ebenfalls in diesem Jahr veröffentlicht. In dieser wurden Patientinnen mit Zervixkarzinom (Stadien IA bis IIA) eingebracht. Nach 47 Monaten Follow-Up-Zeit zeigte sich bei beidseits pelvin nachweisbarem negativem Sentinel-LK kein Überlebensnachteil durch den Verzicht auf die vollständige Lymphadenektomie. Die zunehmende Etablierung dieser Technik ist ein grosser Schritt in der chirurgischen Therapie des Zervixkarzinoms.

Immuntherapie bei fortgeschrittener Erkrankung auf Erfolgskurs

Nachdem bereits zu Pembrolizumab positive Daten für das fortgeschrittene Zervixkarzinom vorliegen, wurden in diesem Jahr die Ergebnisse der GOG-3016-Studie vorgestellt, die die Wirksamkeit des PD-1-Antikörpers Cemiplimab in der Zweilinientherapie nach platinhaltiger Erstlinientherapie untersuchte. Bei guter Verträglichkeit zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Monochemotherapie (12 Monate versus 8.5 Monate), was angesichts des prognostisch

schlechten Patientinnenkollektivs ein beachtliches Ergebnis darstellt.

Literatur

- Tewari KS et al., Survival with Cemiplimab in recurrent Cervical Cancer. NEJM 2022
 Balaya V et al, Long-term oncological safety of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: A post-hoc analysis of SENTICOL I and SENTICOL II cohorts. Gynecologic Oncology 2022

Martin Heubner

Die wahre Prävalenz der Zwerchfellendometriose und ihre Assoziation mit schwerer Endometriose: ein Aufruf zur Sensibilisierung und gezielter präoperativer Untersuchung

In einer prospektiven Kohortenstudie über 1372 Patientinnen wurden die Merkmale identifiziert, welche präoperativ auf das Vorhandensein einer Zwerchfellendometriose (ZE) hinweisen. Die Angaben von Patientinnen mit nachgewiesener Zwerchfellendometriose wurden mit den Angaben von Patientinnen mit ebenfalls histologisch gesicherter abdominaler Endometriose, jedoch ohne Zwerchfellbeteiligung, verglichen.

Bei allen Patientinnen mit Verdacht auf Endometriose wurde zu Beginn einer Laparoskopie eine vollständige bilaterale Inspektion des Zwerchfells durchgeführt. Eine Zwerchfellendometriose wurde bei 4,7% der Patienten (65/1372) diagnostiziert. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Patientinnen mit abdominaler Endometriose mit oder ohne ZE) hinsichtlich der typischen Endometrioseschmerzen (Dysmenorrhoe, Dyschezie, Dysurie und/oder Dyspareunie). In der ZE-Gruppe wurden Schulterschmerzen präoperativ jedoch signifikant häufiger angegeben (27,7% gegenüber 1,8% $p < .001$). Vier ZE-Patientinnen (6,1%) waren asymptomatisch (Infertili-

tät als Indikation zur Operation). In der ZE-Gruppe wiesen 78,4% fortgeschrittene Endometriose-Stadien auf (rAFS III° oder IV°). Das linke kleine Becken war häufiger bei Patientinnen mit ZE betroffen (73,8%). In Fällen von Patientinnen mit Endometriomen war bei Patientinnen mit ZE das linke Ovar signifikant häufiger betroffen (links 63% gegenüber rechts 35,7%, $p < .001$). Patientinnen mit ZE hatten eine signifikant höhere Infertilitätsrate (49,2% gegenüber 28,7%, $p < .05$).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Patientinnen mit Schulterschmerzen, Infertilität und/oder Endometriose im linken kleinen Becken ein signifikant höheres Risiko haben, an einer Zwerchfellendometriose zu leiden. Dementsprechend benötigen diese Patientinnen eine spezifische präoperative Beratung und gegebenenfalls die entsprechende chirurgische Behandlung (Pagano F. et al., J Minim Invasive Gynecol (2023); DOI: 10.1016/j.jmig.2023.01.006, Free Article).



Abb. 1. Zwerchfellendometriose (★ = „Sentinel-Läsion“)

Kommentar

Die Zwerchfellendometriose ist eine seltene Form der Endometriose. Wie diese prospektive Arbeit zeigt, kann sie jedoch bei fast 5% der Endometriose-Patientinnen nachgewiesen werden. Wenn eine Endometriose-Patientin über zyklische Schulterschmerzen berichtet, muss intraoperativ eine Zwerchfellendometriose ausgeschlossen werden. Deshalb ist es sehr wichtig, am Anfang jeder

Laparoskopie, bevor die Patientin in Trendelenburglage positioniert wird, das Zwerchfell genau zu inspizieren, um allenfalls eine „Sentinel-Endometrioseläsion“ nachzuweisen (Abb. 1). Wird eine solche gesichtet, müssen weitere Zwerchfellendometrioseherde gesucht werden, denn diese sind häufig hinter der Leber lokalisiert, sodass eine Mobilisation der Leber notwendig ist. Zwerchfellendometrioseherde sollten nicht koaguliert werden (Nirgianakis K. et al.; J Minim Invasive Gynecol [2018]; 25[5]:771–2), sondern mit dem Laser oder Plasmajet evaporisiert oder exzidiert werden.

Michael D. Mueller

Risikofaktoren für Urothelkarzinome bei Patienten mit Hämaturie

Die Abklärung von Mikro- und Makrohämaturien nimmt in unseren urogynäkologischen Sprechstunden zahlenmässig deutlich zu. Aber wie hoch ist eigentlich das Risiko, bei einer Hämaturie tatsächlich an einem Karzinom erkrankt zu sein?

Der vorliegende Review hat genau diese Fragestellung untersucht. Insgesamt wurden von der Autorenschaft 44 Studien eingeschlossen, die zwischen 2000 und 2021 publiziert wurden.

Insgesamt wurden hier die Datensätze von 229 701 Personen untersucht.

Gefunden wurde eine gepoolte Inzidenzrate für ein Urothelkarzinom (Blasenkarzinom) von 17% bei Makrohämaturie und 3.3% bei Mikrohämaturie. Für das Nierenzellkarzinom betrug diese Rate 2% bei Makrohämaturie und 0.58% bei Mikrohämaturie.

Diese Studie zeigte ebenfalls, dass Raucher und Männer in der Gruppe mit Tumoren der Niere, des oberen Harntraktes oder der Harnblase häufiger anzutreffen waren (RR 1.41 bei Makrohämaturie, 1.53 bei Mikrohämaturie; Raucher; respektive RR 1.14 bei Makro-

hämaturie und 1.54 bei Mikrohämaturie, $p < 0.00001$ für Männer).

Fazit

Wieder einmal beweist diese Studie, dass Hämaturien abklärungsbedürftig sind, bei Risikofaktoren wie Rauchen umso mehr.

Bei Frauen dürfen wir in der Praxis nicht vergessen, dass Urin, der nicht korrekt abgenommen wurde, oft kontaminiert sein kann und damit falsch positive Werte für eine Hämaturie geben kann. Ein korrekt abgenommener Mittelstrahlurin sollte beispielsweise keine Plattenepithelien, die aus dem Genitaltrakt stammen, enthalten.

Bei Frauen, die keinen Mittelstrahlurin korrekt abgeben können (Adipositas, neurologische Erkrankungen, Schwangerschaft etc.) empfiehlt sich deshalb – auch um unnötige Abklärungen zu vermeiden –, die Untersuchung von Katheterurin als erster Schritt (Rai BP Luis Dominguez Escrig J Vale L et al; Eur Urol 2022; 82:182–92).

Annette Kuhn

Weshalb ziehen gewisse Menschen Mosquitos wie Magnete an?

Es ist offenbar unmöglich, sich vor einem weiblichen Mosquito zu verstecken. Diese finden jeden von uns, indem sie der CO_2 -Spur, Körpertemperatur und Körperausdünstungen nachgehen.

Aber es gibt unter uns solche, auf die es diese Plagegeister besonders abgesehen haben. Im Volksmund werden als „Risikofaktoren“ genannt: Blutgruppe, Glukosespiegel, Knoblauchverzehr, Bananenverzehr, Frau oder Kind zu sein. Die Daten dazu fehlen aber weitgehend.

Forscherinnen der Rockefeller Universität fanden nun heraus, dass Fettsäuren, die wir in unserer Haut ausscheiden, der entscheidende Faktor sind. Daraus entsteht für Mosquitos ein unwiderstehliches Parfum.

Acht Probanden trugen Nylonstrümpfe während jeweils sechs Stunden auf ihren Armen. Dann wurden die Exemplare in eine olfaktorische Kammer für Mosquitos platziert. Gearbeitet wurde mit der *Aedes aegypti*-Mücke (Überträgerin von Zika, Dengue, Gelbfieber). In verschiedensten Versuchsanordnungen stellte sich heraus, dass gewisse Probanden (zum Beispiel Nr. 33) 100-mal anziehender waren als andere (Proband Nr. 90 war der am wenigsten attraktive). Die weiteren Analysen ergaben, dass die Probanden 50 Substanzen ausschieden, die zum Teil durch das Mikrobiom der Haut produziert und im Sebum enthalten waren. Die „attraktiven“ Probanden produzierten Carboxylsäuren in viel höherer Konzentration als die anderen. Die Ergebnisse wurden anhand von 56 weiteren Probanden validiert. Während der mehrere Jahre dauernden Studien blieben die attraktiven Probanden attraktiv: „once attractive – always attractive“.

Als nächstes versuchten die Forscherinnen festzustellen, ob über eine genetische Modifikation der Duftrezeptoren der Mosquitos eingegriffen werden konnte. Es stellte sich jedoch heraus, dass die Rezeptoren sehr komplex waren und auch Knock out-Versuchen widerstanden. Das heisst, die Mosquitos haben zahlreiche Backup-Systeme, um die für sie überlebenswichtige olfaktorische Funktion zu erfüllen.

Es wird wohl kaum gelingen, durch Modifikation der Mosquitoduftrezeptoren das Problem zu lösen. Derzeit versucht die Forschungsgruppe über eine Modifikation des Hautmikrobioms die Empfänglichen weniger attraktiv zu machen (Herre, M et al, Cell 2022; 85:3104–23. e28).

Kommentar

Nun weiss ich, weshalb immer ich und nicht meine neben mir schlafende Mierta gestochen wird. Eine Plage, an die ich mich in all den Jahren nur unvollständig gewöhnt habe, wie auch meine jüngere Tochter, die auch zu den „Attraktiven“ gehört. Neben Spray und Mosquitonetzen sind vor allem rotierende Propeller an der Decke meiner Erfahrung nach sehr wirkungsvoll!

Michael K. Hohl

Schlechte Embryoqualität bei IVF-ET und Schwangerschaftsoutcome

Das ist eigentlich ein Thema, welches eher aus der Ecke der Reproduktionsmedizin diskutiert werden sollte, meine Kollegen mögen das entschuldigen. Als Geburtshelfer ist es aber auch wichtig, darüber informiert zu sein, mit was für möglichen Komplikationen ich bei der Betreuung von Frauen nach ART und insbesondere nach Embryotransfer rechnen muss. Bei den Kollegen der Reproduktionsmedizin ist die Schwangerschaftsrate zentraler als dessen Outcome und entsprechend war ich positiv überrascht bei der Lektüre dieser Arbeit, welche weitergegangen ist als nur die ersten acht bis zwölf Wochen nach IVF. Nun, die Frage der Autoren (1) war klar und nachvollziehbar: Beeinflusst die Embryoqualität beim Transfer das Schwangerschaftsoutcome? Es wurde das Gardner blastocyst grading-System (2) verwendet und alle Fälle wurden im gleichen Zentrum betreut. Mehrlinge, Schwangerschaften nach Eizellspende, nach Transfer von mehr Embryonen und von Embryonen im sog. Cleavage-Stadium wurden ausgeschlossen. Es wurden nur Embryonen im Blastozystenstadium berücksichtigt, welches heutzutage das häufigste Transferstadium darstellt.

Nun, es ist klar, dass die Qualität des transferierten Embryos direkt mit dem Erfolg der Therapie korreliert. Die vorliegende Studie von Herman HG et al. (1)

zeichnet sich deswegen von anderen ab, weil sie auch das klinische Outcome der Schwangerschaft in den Fokus genommen hat. Zwischen Embryos schlechter und solchen besserer Qualität unterscheidet sich das klinische Outcome der Schwangerschaft nicht (Tabelle 1).

Als Geburtshelfer fällt auf, dass diese Schwangerschaften überdurchschnittlich häufig durch einen Gestationsdiabetes (gesamthaft 12.8%) kompliziert waren. In Kanada, wo diese Studie durchgeführt wurde, liegt die Inzidenz eines GDM bei etwa 7%! (3) Präeklampsien wurden in knapp 5% beobachtet und auffällig wenig Kinder waren small for gestational age (5.9%). Diese Zahlen erstaunen aus geburtshilflicher Sicht, da in diesem Kollektiv eine hohe Rate an Plazenta- und Nabelschnurinsertionsanomalien gefunden wurde. Knapp 10% der Plazentae lagen tief, waren Accreta oder lösten sich zu früh und in 21.8% wurde entweder eine marginale oder velamentöse Insertion der Nabelschnur beschrieben. Auch histologisch zeigten diese Plazentae eine auffällig hohe Rate an Läsionen, welche in ihrer Gesamtheit die Inzidenz von Plazentainsuffizienz deutlich in die Höhe hätte schnellen lassen müssen. Das sehe ich aber nicht aus den Zahlen! Leider gibt es keine Daten über die Inzidenz von makrosomen Neugeborenen und wie viele dieser Frauen Aspirin erhalten hatten. Auch diese Arbeit zeigt, dass wir dieses Kollektiv wegen den Insertionsanomalien sorgfältig nach Vasa previa screenen müssen.

Literatur

1. Herman HG et al. Human Reprod 2023 <https://doi.org/10.1093/humrep/dead045>
2. Gardner DK, et al. 1999: The Plenary Proceedings of the 11th World Congress on in Vitro Fertilization and Human Reproductive Genetics. Pearl River, NY: Parthenon, 1999, 378–88
3. Zhu Y, Zhang C. Curr Diab Rep. 2016 Jan;16(1):7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x. PMID: 26742932; PMCID: PMC6675405

Luigi Raio

Tabelle 1. Geburtshilfliches Outcome nach Embryotransfer

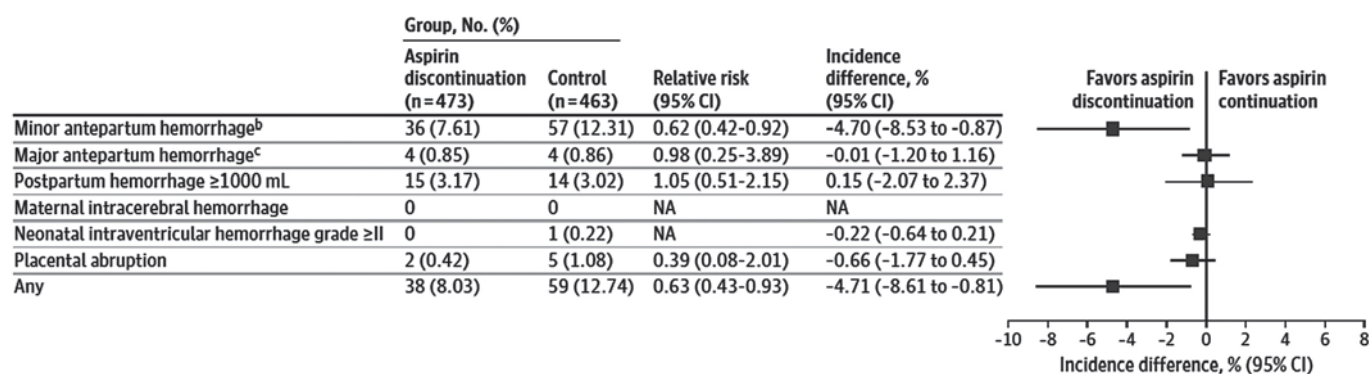
	Poor-quality blastocysts n = 132	Good-quality blastocysts n = 509	P
Pregnancy complications			
Gestational diabetes mellitus, n (%)	17 (12.8%)	65 (12.7%)	0.97
Preeclampsia, n (%)	4 (3.0%)	27 (5.3%)	0.36
Low-lying placenta, n (%)	10 (7.5%)	19 (3.7%)	0.05
Placenta Accreta, n (%)	3 (2.2%)	10 (1.9%)	0.73
Obstetric outcomes			
Gestational age (weeks), mean \pm SD	38.7 \pm 2.1	38.5 \pm 2.0	0.39
Preterm delivery, n (%)	9 (6.8%)	41 (8.0%)	0.63
Placental abruption, n (%)	6 (4.5%)	16 (3.1%)	0.43
Cesarean delivery, n (%)	52 (39.3%)	174 (34.1%)	0.26
Gender, male, n (%)	55 (41.6%)	273 (53.6%)	0.01
Birthweight	3335 \pm 593	3337 \pm 606	0.97
Low birthweight, n (%)	4 (3.2%)	34 (6.8%)	0.20

Kann Aspirin zur Präeklampsie-Prävention auch vor der 37. SSW gestoppt werden?

Gemäss der Empfehlung der FMF London sollte Aspirin in einer Dosierung von 150 mg abends ab dem Ersttrimesterscreening (ETT) zwischen der 12. und 14. Woche (vor 16 Wochen) nach positivem Testresultat eingenommen werden. Da die Aspre-Studie (1) zeigen konnte, dass Aspirin v. a. die Inzidenz einer Präeklampsie vor 37 Wochen signifikant zu senken vermag, ist es logisch, dass man es ab 37 Wochen stoppt. In Bern offerieren wir dieses Screening mit gutem Erfolg seit 2014 (2, 3).

Nun, eine Gruppe aus Spanien hat sich die Frage gestellt, ob man das Aspirin auch vorher stoppen könnte. Eine multicenter, randomisierte Phase-3-Studie wurde an neun spanischen Zentren organisiert (StopPRE Trial) (4). Alle Frauen wurden nach dem

FMF-Algorithmus gescreent und bei einem Cutoff von 1:170 (5) erhielten sie 150 mg Aspirin täglich. Mit 24–28 Wochen wurde eine sFlt-1/PlGF-Ratio abgenommen. Schwangere mit einer Ratio $<$ 38 wurden 1:1 randomisiert zu Aspirin weiter bis 37 Wochen oder Aspirin-Stopp. Insgesamt konnten 936 Frauen eingeschlossen werden, 484 pro Gruppe. Die Inzidenz einer Präeklampsie $<$ 37 Wochen war gesamthaft 1.6% und nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Zudem wurden in der Gruppe mit frühzeitigem Stopp weniger leichte Blutungskomplikationen (Nasen- u/o Zahnfleischblutungen) verzeichnet (Graphik 1). Andere Komplikationen wie vorzeitige Lösung, maternale oder neonatale Hirnblutungen waren extrem selten und die Studie war deswegen nicht ausgelegt. Interessanterweise wurden weniger späte Präeklampsien in der Gruppe mit frühem Aspirin-Stopp verzeichnet (6.34% vs. 8.64%; RR (95%CI) 0.73 [0.47–1.16]). Auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war,



Graphik 1. Blutungskomplikationen

spricht das etwas gegen die Theorie, dass Aspirin die Entwicklung einer Präeklampsie nach hinten schiebt.

Nun, das ist eine sehr wertvolle Studie und deckt sich auch mit unseren Erfahrungen. Es ist tatsächlich so, dass die falsch positive Rate (in dieser Studie 95%) hoch ist und somit viele Frauen unnötig Aspirin erhalten. Wenn man mit einer solchen Strategie diese Rate an unnötiger Medikation reduzieren könnte, wäre das aus verschiedenen Gründen (Nebenwirkungen, unnötige Interventionen und Kontrollen, Stressreduktion) sehr erwünscht. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob wir diese spanischen Resultate telquel übernehmen können. Sie haben eine etwas andere Population und haben auch einen anderen ETT-Cutoff verwendet als wir (CH: 1:100), um Schwangere als Hochrisiko zu klassifizieren. Jedenfalls ist der Einsatz der Angio-

genesemarker, um die falsch positiven Fälle in dieser Studie zu reduzieren, sehr intelligent und meines Erachtens nachahmungswürdig.

Literaturhinweis

1. Rolnik DL et al., N Engl J Med. 2017, Aug 17; 377(7):613–22. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28657417.
2. Mosimann B, Swiss Med Wkly. 2017, Aug 25; 147:w14498. doi: 10.4414/smw.2017.14498. PMID: 28871576
3. Trottmann F et al., Geburtshilfe Frauenheilkd. 2022, Mar 3; 82(3):333–40. doi: 10.1055/a-1534-2599. PMID: 35250382; PMCID: PMC8893983
4. Mendoza M et al., JAMA. 2023; 329(7):542–50. doi:10.1001/jama.2023.0691
5. Mendoza M et al., J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021; 50(1):101827. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101827

Luigi Raio

... dass eine Appendektomie das Risiko für Darmkrebs erhöht?

Entsprechend dieser Studie führt eine Appendektomie zu schädlichen Veränderungen im Darmmikrobiom, welche die Entstehung von Darmkrebs begünstigen. In einer dreiteiligen Analyse beobachteten die Forscher:

1. eine 73%ige Erhöhung des Darmkrebs-Risikos nach einer Appendektomie, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Appendektomie, über eine Beobachtungszeit von 20 Jahren;
2. eine Anreicherung von sieben „darmkrebsfördernden“ und eine Abnahme von fünf „darmkrebsprotektiven“ Bakterien bei der Analyse des Darmmikrobioms von Appendektomierten;
3. im Tiermodell eine die Darmkrebs-Tumorgenese fördernde mikrobielle Darmdysbiose nach Appendektomie (Shi F et al, Oncogene, 12/2022)

Kommentar

Eine wachsende Anzahl von Beweisen deutet darauf hin, dass die Darmflora einen direkten Einfluss hat auf das Risiko, einen Darmkrebs zu entwickeln, und dass dem Appendix eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Vielfalt dieses Darmmikrobioms zukommt. Eine Appendektomie sollte immer medizinisch indiziert sein. Ob die Entfernung des Appendix jedoch

das Risiko für Darmkrebs erhöht, bleibt weiterhin umstritten und sollte in grossen prospektiven Studien evaluiert werden.

Michael D. Mueller

... dass es eine Assoziation zwischen chronischer systemischer Inflammation und Zyklusstörungen gibt?

In einer Studie wurde bei über 400 Frauen über mehrere Zyklen das C-reaktive Protein (CRP) in den ersten Zyklustagen bestimmt. Werte >10 mg/l waren mit einem deutlich erhöhten Risiko (x3) eines verlängerten Menstruationszyklus assoziiert. Die Ursache-Wirkungsbeziehung dieser Assoziation ist noch unklar (Harris BS et al., AJOG 2023, 228(2):215).

Martin Heubner

... dass sich eine hypoaktive Blase und Blausauslassstörung von der Symptomatik nur schwer voneinander abheben?

Eine Studie aus Sheffield an 1778 Patienten zeigte, dass Personen mit hypoaktiver Blase eher über einen schwachen oder unterbrochenen Harnstrahl, initiales Warten und über das Gefühl von Restharn berichten als ein Normkollektiv. Ursachen können eine altersbedingte Hypokontraktilität der Blase sein.

Eine Unterscheidung von infra-vesikaler Obstruktion und hypo- kontraktiler Blase ist nur mittels Pressure-Flow-Studie in der Uro-

dynamik möglich, was eben auch therapeutische Konsequenzen hat [Chapple Cosman N, Underactive bladder vs bladder outlet obstruction: Don't get tricked! Eur Urol Focus 2022 8(2):388–90].

Annette Kuhn

... dass der Fetus wahrscheinlich gar kein Mikrobiom hat und viele Studien auf diesem Gebiet methodologisch fehlerhaft sind entweder wegen Kontamination bei der Asservierung von fetalem Material und/oder wegen Fehlern bei der Extraktion und Sequenzierung der fetalen DNA?

(Kennedy KM et al. Nature, 2023; 613:639–49; <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05546-8>)

Kommentar

Da wage ich mich in eine Dimension, welche eigentlich nicht meinem Stand der Ausbildung entspricht. Diese Studie hat sehr ausführlich die Problematik des Studiums von Mikrobiomen in Geweben und Bereichen, wo sehr wenig bis kaum Mikroorganismen vorzufinden sein sollten, dargestellt. Dazu gehört auch der Uterus und speziell der Fetus. Sie unterstreicht erneut die „sterile womb“-Hypothese. Entsprechend ist sie im Konflikt mit vielen anderen Arbeiten, welche versuchen, die Auseinandersetzung und Vorbereitung des fetalen Immunsystems auf das Leben „ausserhalb“ mit direktem Kontakt

zu erklären! Vielleicht sind es eher mikrobielle Metabolite und Moleküle, welche die Plazentaschranke zu passieren vermögen und auf komplexe Art und Weise das fetale Immunsystem fit machen für „draussen“ als ein direkter intra-uteriner Kontakt.

Luigi Raio

... dass es Sinn macht, den Klodeckel vor dem Spülen zu schliessen?

Forscher in Boulder, Colorado, USA, stellten mittels Untersuchungen mit grünem Laser zu ihrer grossen Überraschung fest, dass nach dem Spülen eine sonst unsichtbare, aber im grünen Licht gut erkennbare Partikelwolke in die Luft flog mit einer Geschwindigkeit von bis zu 2 m/s! (Abb. 1) Die Forscher verwendeten nur normales Leitungswasser für ihre Experimente und analysierten den Inhalt der Wolke nicht (Grimaldi, JP et al, Sci. Rep. 2022; 12:20493).

Kommentar

Vom Klo in die Lunge? Patienten könnten auf diese Weise in Fäces und im Urin vorhandene Viren (z. B. SARS-COV2), Bakterien (*Clostridium difficile*) oder andere im grösseren Ausmass verbreiten. Selbst sogenanntes sauberes Toilettenwasser enthält nicht selten Legionellen, die beim nächsten Spülen verteilt werden können. Die Autoren verwendeten in den USA übliche kommerzielle Toiletten.

Andere (z. B. in der Schweiz) könnten weniger in die Luft ablassen. Trotzdem, es empfiehlt sich vor dem Spülen den Klodeckel zu schliessen.

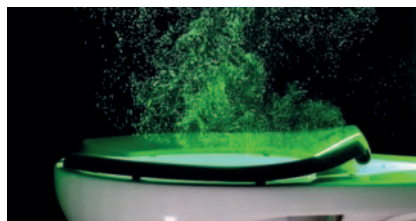


Abb 1.

Michael K. Hohl

... dass Rotwein gut für das Darmmikrobiom ist?

Eine kürzlich im American Journal of Clinical Nutrition veröffentlichte Studie untersuchte die Auswirkungen von Rotwein auf die Darmflora und den Plasmaspiegel von Trimethylamin-N-Oxid (TMAO). Trimethylamin-N-Oxid (TMAO) ist ein Schlüsselmolekül der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen: Es beeinflusst den Cholesterin- und Gallensäurestoffwechsel und treibt Entzündungen der Gefäßwand voran. Vorläufer ist das ausschließlich bakteriell gebildete TMA, dass die Leberenzyme rasch zu TMAO oxidieren. An der Studie nahmen 42 Männer mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit teil, die drei Wochen lang 250 ml Rotwein pro Tag konsumierten und anschließend drei Wochen lang auf Alkohol verzichteten. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Umgestal-

tung der Darmmikrobiota nach dem Rotweinkonsum, aber keinen signifikanten Unterschied im TMAO-Plasmaspiegel zwischen den beiden Interventionen. Die Forscher kamen zu dem Schluss, dass mäßiger Rotweinkonsum durch die Modulation der Darmmikrobiota zu kardiovaskulären Vorteilen beitragen kann, warnten jedoch vor den Risiken eines übermäßigen Alkoholkonsums [Am J Clin Nutr, 2022; 116(6):1515–29].

Michael D. Mueller

... dass Dienogest nur wenig Effekt auf eine Bauchdeckenendometriose im Status nach Sectio caesarea hat?

In einer retrospektiven Analyse zeigte sich eine minimale Reduktion der Schmerzen, aber keine Veränderung der Grösse der Läsion. Die chirurgische Exzision ist erheblich effektiver und sollte in dieser Situation Mittel der Wahl sein (Seckin DS, Eur J Obst Gyn 2022, 282:110–5).

Martin Heubner

... dass eine Androgendeprivation mit dem häufigeren Auftreten von Demenz vergesellschaftet ist?

Diese Studie aus den USA hat eine Datenbank von Männern über 50 analysiert, die sich einer Androgendeprivation unterziehen mussten. Die androgendeprivierten Personen hatten ein signifikant erhöhtes Risiko, an einer Demenz zu erkranken (Hazard Ratio 1.59,

95% Konfidenzintervall 1.03–2.44).

Analysiert wurde hier eine grosse Anzahl von Personen (n = 4253 Personen mit Androgendeprivation und genauso viele in der Kontrollgruppe) [Lonergan PE, Washington SL 3rd, Cowan JE et al, Androgen deprivation therapy and the risk of dementia after treatment for prostate cancer; J Urol 2022; 207(4):832–40].

Annette Kuhn

... dass (nur) 14% aller Malignome mittels Screeningtests diagnostiziert wurden?

Derzeit empfehlen Guidelines in den USA ein Screening nur für vier Karzinome: Brust, Cervix, Kolorektal und Lunge (CT) bei Rauchern. Das Prostata-CA gehört nicht zu den Empfehlungen, obwohl es wohl zu den verbreitetsten Screening-Tests gehört. Alle anderen Karzinome werden oft erst bei klinischen Symptomen entdeckt und sind für 70% aller Krebstodesfälle verantwortlich. Die Zahlen stammen vom National Research Center (NORC) der Universität von Chicago (online: NORC-Cancer detection tool). Man schätzt, dass, obwohl nicht zum Screening empfohlen, 77% der Prostata-CA, 61% der Mamma-CA, 52% der Cervix-CA und 45% der Kolo-rektal-CA, aber nur 3% der Lungen-CA dank Screening früh entdeckt werden.

Die Screening-Inzidenz ist nicht nur in den USA relativ tief, die Zahlen sind jedoch Motivator für ein breiteres Screening. Ausserdem hofft man auf deutlich mehr Tests, eventuell basierend auf Molekular-technik (derzeit getestet: auf DNA (NGR) beruhender Urintest für Blasen-CA, Exhalationstest (Ausatemungsluft) für das Pankreas-CA (was ein echter Gamechanger wäre).

Michael K. Hohl

... dass die Farbe der Arbeitskleidung einen direkten Einfluss auf die Arzt-/Ärztin-Patient/Patientin-Beziehung hat?

Bisherige Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass Ärztinnen und Ärzte mit der richtigen Kleiderwahl die Zufriedenheit ihrer Patientinnen und Patienten beeinflussen können. Dabei werden vor allem traditionelle Arztkittel mit Vertrauen, Fürsorglichkeit und Kompetenz seitens der Patientinnen und Patienten assoziiert. Eine kürzlich veröffentlichte Studie untersuchte, welche Farben von Kasacks bei Patientinnen und Patienten am besten ankamen. Dabei wurden männliche und weibliche Models in grünen, hell- und dunkelblauen sowie schwarzen Kasacks gezeigt. Schwarze Kasacks wurden am seltensten mit positiven Eigenschaften wie Sachkunde, Vertrauenswürdigkeit und Fürsorglichkeit assoziiert. Hell-

blaue Kleidung wurde bei allen Altersgruppen am häufigsten als am fürsorglichsten empfunden. Das Autorenteam schließt daraus, dass die Farbe der ärztlichen Kleidung die **Arzt-/Ärztin-Patient/Patientin-Beziehung** hat und somit die klinischen Ergebnisse beeinflussen kann (JAMA Surg, 2023; doi: 10.1001/jamasurg.2022.5837).

Michael D. Mueller

... dass nicht nur Trägerinnen von pathogenen BRCA-Mutationen von risikoreduzierenden Operationen profitieren können?

Nach Kriterien des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) gibt es diverse andere Mutationen, bei denen aufgrund eines erhöhten Ovarialkarzinomrisikos eine risikoreduzierende Salpingo-ovarektomie zu diskutieren ist. Hierunter fallen zum Beispiel Patientinnen mit *RAD51C*- und *RAD51D*-Mutationen. Aus einer retrospektiven US-Analyse geht hervor, dass die Hälfte dieser Patientinnen nicht entsprechend beraten wird. Auch wenn die Daten in den USA erhoben wurden und nicht auf die Schweiz übertragen werden können, lässt sich eine Aussage sicher ableiten: Die individuelle Beratung der Patientinnen ist enorm wichtig, wird aber auch immer herausfordernder (Lee SS, Gynecologic Oncology 2023, 170:234–40).

Martin Heubner

... dass die peripartale, einmalige Verabreichung von Azithromycin das Risiko einer maternalen Sepsis im Wochenbett signifikant senkt?
(Tita ATN et al, NEJM; 2023;
DOI: 10.1056/NEJMoa2212111)

Kommentar

Diese grossangelegte Studie in Asien, Afrika und Lateinamerika hatte als Hypothese, dass die Gabe

eines Breitbandantibiotikums nicht nur prophylaktisch bei einer Sectio, sondern generell bei der Geburt das Risiko einer neonatalen Sepsis oder gar die neonatale Mortalität senkt. Nun, leider ist es nicht so bzw. das Kind scheint nicht davon zu profitieren. Die maternalen Resultate sind nicht so neu bzw. wir kennen sie bereits aus der Prävention eines Wundinfektes bei Sectio. Der Trend

bei uns ist ja, dass wir Antibiotika sogar erst nach Abnabelung des Kindes geben sollten, da wir ja so Angst haben vor der Störung des Mikrobioms. Ich weiss nicht so recht, ob diese Studie bei uns überhaupt relevant ist. Interessant auf jeden Fall und für Regionen mit hoher maternaler Morbidität und Mortalität durchaus wichtig.

Luigi Raio 

Eindrücke von der 18. St. Gallen International Breast Cancer Conference (SGBCC) in Wien vom 16. bis 18. März 2023

An der diesjährigen SGBCC nahmen nahezu 3000 Teilnehmer aus rund 100 Ländern teil. Die Konferenz war sehr praxisorientiert und setzte dieses Jahr auf interaktive Formate: Debatten im Oxford-Style, lebhaft Paneldiskussionen mit Einbezug des Auditoriums vor Ort, aber auch des virtuellen Publikums und spannende Vorträge mit anschließenden Fragerunden. Und zum Finale gab es dann traditionell die Konsensusabstimmung der Expertinnen und Experten unter Leitung von Harold Burstein, Boston, USA.

Es ging in diesem Jahr verstärkt um die lokoregionäre Therapie: Radioonkologische und chirurgische Fragestellungen nahmen einen grossen Teil der Veranstaltung ein. Ein weiterer Fokus lag auf den Möglichkeiten der postneoadjuvanten Therapien und wie die Sequenz verschiedener Behandlungsoptionen aussehen könnte.

Bezüglich der Radiotherapie war sich der Grossteil der ExpertInnen einig, dass die Hypofraktionierung heutzutage der Standard in den meisten Indikationen ist. Auch die Ultrahypofraktionierung mit fünf Fraktionen wurde diskutiert und als Option, insbesondere bei älteren Patientinnen, angesehen. In diesem Kontext wurden auch die Daten des Prime2-Trials besprochen, welcher Anfang des Jahres im New England Journal of Medicine publiziert wurde (1). In dieser Studie wurden Patientinnen ab einem Alter von 65 Jahren rekrutiert, die ein HR-positives, nodal-negatives Mammakarzinom mit Niedrigrisiko-Charakteristika hatten und eine endokrine Therapie erhielten. Die Patientinnen erhielten entweder eine Standardbestrahlung oder keine Bestrahlung. Die Lokalrezidivrate lag bei 9.5% in zehn Jahren bei den nicht bestrahlten Frauen versus 0.9% in der Bestrahlungsgruppe, aber es gab keinen Unterschied im Gesamtüberleben und im fernmetastasenfreien Überleben zwischen den Gruppen. Basierend auf diesen Daten scheint eine individualisierte Diskussion über ein Weglassen der

Radiotherapie in bestimmten Situationen bei älteren Patientinnen möglich.

Es gibt weiterhin Kontroversen über die Indikation der Radiotherapie bei Patientinnen mit 1–3 positiven axillären Lymphknoten und ebenso über die Post-mastektomie-Radiotherapie. Eine individualisierte Betrachtung ist hier notwendig, die insbesondere auch den Subtyp und die Response auf eine allfällige neoadjuvante Chemotherapie (NACT) berücksichtigen sollte. In den nächsten Jahren erwarten wir mit Spannung die Daten des TAXIS-Trials (PI: Walter Weber, Basel), der uns hoffentlich Antworten geben wird bezüglich des Ausmasses der axillären Intervention (sowohl chirurgisch als auch radioonkologisch) im Fall einer klinisch positiven Axilla und ebenso für den Fall, dass axilläre Lymphknoten auch nach einer NACT noch positiv sind.

Oreste Gentilini aus Italien stellte an der SGBCC erstmals die Daten des SOUND Trials vor: Patientinnen, die einen präoperativen unauffälligen Ultraschall der Axilla hatten, erhielten entweder eine Sentinellymphonodektomie (SLNE) oder keine axilläre Intervention. Das Weglassen der SLNE war der Durchführung der SLNE nicht unterlegen, beide Gruppen hatten exzellente Outcomes in den ersten fünf Jahren. Daher schlussfolgerten die Autoren der Studie, dass die SLNE in kleinen Mammakarzinomen mit niedrigem Risiko weggelassen werden könne. Natürlich muss man sich hier immer vorab die Frage stellen, ob das Fehlen der Information über den Nodalstatus den postoperativen Behandlungsplan beeinflussen würde.

Bezüglich der Systemtherapie war es keine Frage, dass die neoadjuvante Chemotherapie mit Pembrolizumab gemäss der Keynote-522-Studie (2) für das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) im Stadium II und III Standard ist. Jedoch wurde über die Anwendung zusätzlicher Therapien diskutiert im Falle einer

non pCR (keine pathologische Komplettremission). So wurde besprochen, ob bei BRCA-assoziierten Mammakarzinomen Olaparib zusätzlich oder sequenziell zu Pembrolizumab eingesetzt werden sollte. Und obwohl es keine Daten für diese Situation gibt, gab die Mehrheit der ExpertInnen an, dass sie beide Substanzen in Kombination nutzen würden. Auch der Einsatz von Capecitabine in BRCA-wildtype Mammakarzinomen wurde als Option im Falle einer non pCR auch im Kontext der KN-522-Therapie erörtert.

Beim hormonrezeptor(HR)-positiven Mammakarzinom ist es klar, dass der adjuvante Einsatz von Abemaciclib für zwei Jahre gemäss den Einschlusskriterien der MonarchE-Studie nun zur Behandlungsstrategie des frühen Hochrisiko-Mammakarzinoms gehört (3). Auch hier stellt Olaparib im Falle einer Keimbahn-BRCA-Mutation eine wichtige zusätzliche Option dar und die meisten der anwesenden ExpertInnen würden es in Betracht ziehen, Olaparib und Abemaciclib sequenziell zu geben. Man muss beachten, dass es Daten für die Kombination nicht gibt, aber eben eine sehr starke Evidenz für die einzelnen Substanzen (3, 4).

Zum Thema Pathologie wurden auch verschiedene Aspekte diskutiert. Vor allem möchte ich hier die tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs) nennen. Diese sind in den letzten Jahren mehr und mehr in den Fokus der Forschung beim TNBC gerückt. Zum Beispiel haben Patientinnen mit Stage II TNBC und hohen TILs eine bessere Prognose als Patientinnen mit Stage I TNBC und niedrigen TILs (5). Um daraus tatsächlich klinische Konsequenzen ableiten zu können,

werden prospektive klinische Studien benötigt. Nichtsdestotrotz sollte darüber nachgedacht werden, bereits jetzt den TIL-Status in den histopathologischen Befund beim TNBC zu integrieren.

An der 18. SGBCC wurden Aspekte sowohl der De-Eskalation als auch der Eskalation hinsichtlich der lokalen bzw. lokoregionären und auch der systemischen Therapie beim frühen Mammakarzinom erörtert. Einmal mehr wurde die Wichtigkeit der interdisziplinären Kooperation und Abstimmung bereits ab der Diagnosestellung herausgestellt mit dem Ziel, das optimale Therapiekonzept festzulegen und konsekutiv das optimale Outcome für unsere Patientinnen zu erreichen.

Letztlich bleiben aber weiterhin noch Fragen offen und es ist beruhigend zu wissen, dass bereits weitere wichtige Trials laufen bzw. in Planung sind, um hier in Zukunft Antworten geben zu können.

Die nächste St. Gallen Consensus Conference findet vom 12. bis 15. März 2025 in Wien statt.

Literatur

1. Kunkler I et al., N Engl J Med, 2023; 388:585–94
2. Schmid et al., N Engl J Med, 2022; 386:556–67, DOI: 10.1056/NEJMoa2112651
3. Johnston S et al., Lancet Oncology, 2023; DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00694-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00694-5)
4. Tutt A et al., N Engl J Med, 2021; 384:2394–2405; DOI: 10.1056/NEJMoa2105215
5. Loi S. et al., npj Breast Cancer, 2022; 8:3; <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00362-1>

Prof. Michael K. Hohl
Kinderwunschzentrum Baden

Uropa

Weshalb über Uropa?

Die Geschichte einer Entdeckung, die auch noch 130 Jahre später genauso wie damals in pathologischen Instituten und Museen der ganzen Welt täglich zur Anwendung kommt, könnte auch für unsere Leserschaft interessant sein. Aber – davon abgesehen – Uropa war für mich kleinen Buben auch ein ganz besonderer Mensch.

Vorspiel

Ostersonntag im Wintergarten mit seinen farbigen Jugendstilglasfenstern im Parterre der Klosbachstrasse 58 in Zürich. Das Eier-und-Hasen-Suchen im Garten war schon vorbei (Abb. 1). Uropa, mein Bruder und ich sassen am eckigen Tisch. Die Fenstersimse waren mit Aquarien verstellt, die voll waren mit monströsen Kaulquappen, die einfach nicht metamorphieren wollten, da Uropa sie mit geheimnisvollen Substanzen gefüttert hatte (er forschte damals über die Schilddrüse, M. Basedow). Den Froschlaich hatten wir zuvor mit unserem Vater im Katzenssee gesammelt – das durfte man damals noch und es war ein unvergessliches Abenteuer für uns Kinder.

Uropa sagte zu uns: Es gibt da noch etwas zu finden, schaut genau! Wir schauten: nichts ausser zwei winzigen Zuckereiern, die ich irgendwann sah, aber für bedeutungslos hielt. Er fragte immer wieder, sicher eine halbe Stunde lang und liess nicht locker. Dann erst zeigte er auf die zwei Winzeier. Das habe ich fürs Leben behalten.

Prof. Dr. med. h.c. Ferdinand Blum war damals fast 90 Jahre alt (Abb. 2). Neben seinem täglichen Training mit den 25 kg schweren Hanteln (was mich sehr beeindruckte, wie auch sein stattlicher Bizeps) und seinen ausgedehnten Wanderungen, schrieb und

dachte er jeden Abend bis Mitternacht nach, in seinem Studierzimmer.

Die Entdeckung, die ein Jahrhundert überdauert

1893 hatte sich der frisch niedergelassene Arzt Dr. Ferdinand Blum im Stockwerk über seiner Wohnung im Frankfurt am Main ein Forschungslabor



Abb. 1. Mein Bruder Jan (links) und ich mit Uropa im Garten der Klosbachstrasse.



Abb. 2. Prof. Dr. h.c. Ferdinand Blum 1953, im Wintergarten

eingrichtet. Er untersuchte die Desinfektionswirkung des Formaldehyds und machte die epochale Entdeckung, dass die von ihm gewählte 4% verdünnte HCHO(-Formaldehyd)-Lösung zu einer raschen Gewebshärtung führte, viel rascher als der bisher verwendete Alkohol. Eine Beobachtung, die er zuerst an seinen Fingern machte (Epidermisverhärtung).

Er stellte rasch fest, dass die Färbbarkeit mit allen gängigen Farblösungen hervorragend war (auch Bakterien und Erythrozyten stellten sich klar dar. Er schrieb:

„Selbst grössere Gewebestücke werden rasch und ohne Schrumpfung gehärtet, dabei erhält sich die mikroskopische Gewebsstruktur und Färbbarkeit von Zelleib sowohl wie Zellkern bewahren ihren Gehalt und Kernteilungsfiguren werden fixiert. Die roten Blutkörperchen treten deutlicher als bei ausschliesslicher Alkoholhärtung hervor, Muzin wird nicht gefällt, Fett scheint nicht ausgelaugt zu werden. Mikroorganismen bewahren ihre spezifische Färbbarkeit.“

Er überreichte diese Publikation (gerade 1 ½ Seiten lang) (Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie und mikroskopische Technik 1893; 10:314–5) (Abb. 3a und b) seiner jungen Frau als Hochzeitsgabe. Zum Fest war auch Geheimrat Weigert (Weigertsche Färbung) eingeladen, der dann zur raschen Verbreitung der Methode wesentlich beitrug. Mittels QR-Code (Abb. 4) können Sie das historische Audiodokument abhören, in welchem der 92-jährige die Geschichte der Entdeckung selbst schildert.

Ferdinands Vater, Jsaac Blum, weiland Direktor des Senckenbergischen Naturkundemuseums in Frankfurt am Main, stellte rasch fest, dass die neue Methode im Gegensatz zum bisher verwendeten Alkohol die Objekte naturgetreu ohne Schrumpfung konservierte, die Farben besser erhielt, die Pupillen unverändert liess (Blum, J., Zool. Anzeiger 1893;434:1–3). J. Blum war eine Kapazität für Kreuzottern in Europa. Dieses Exemplar einer kleinen Kreuzotter entstand in den 1890er Jahren und steht seit Uropas Tod auf meinem Schreibtisch (Abb. 5).

Auch im 21. Jahrhundert gilt die Formalin-Fixation immer noch auch für neue Methoden als „The holy grail for molecular diagnosis“ (Ponczo, B., Cuttman, H.; J. Pharm. Biomed Anal. 2018; 155:125–34) (Abb. 6).

In den vergangenen 130 Jahren wurden zahlreiche Alternativen getestet. Trotzdem blieb die Formalin-

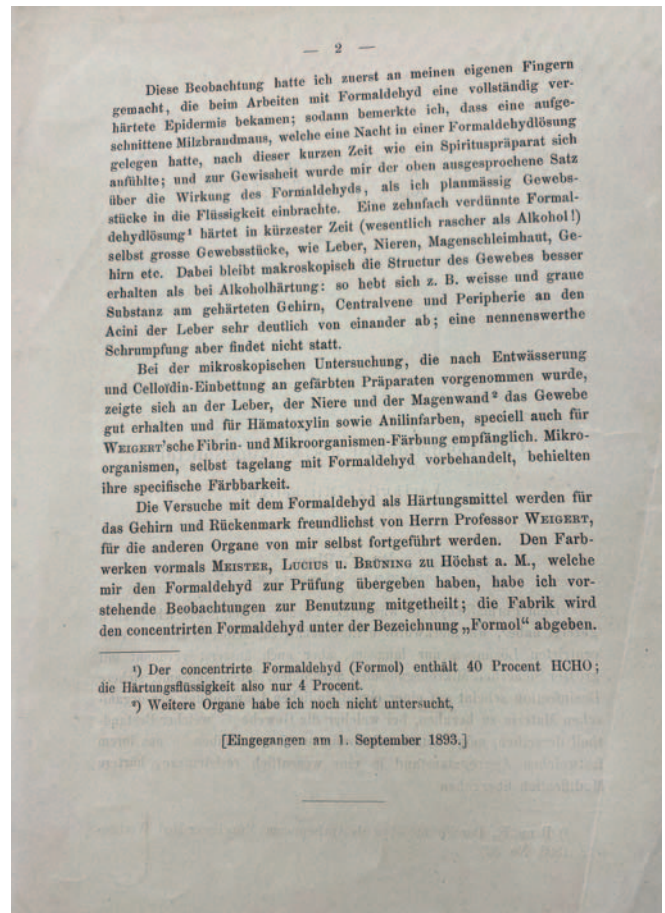
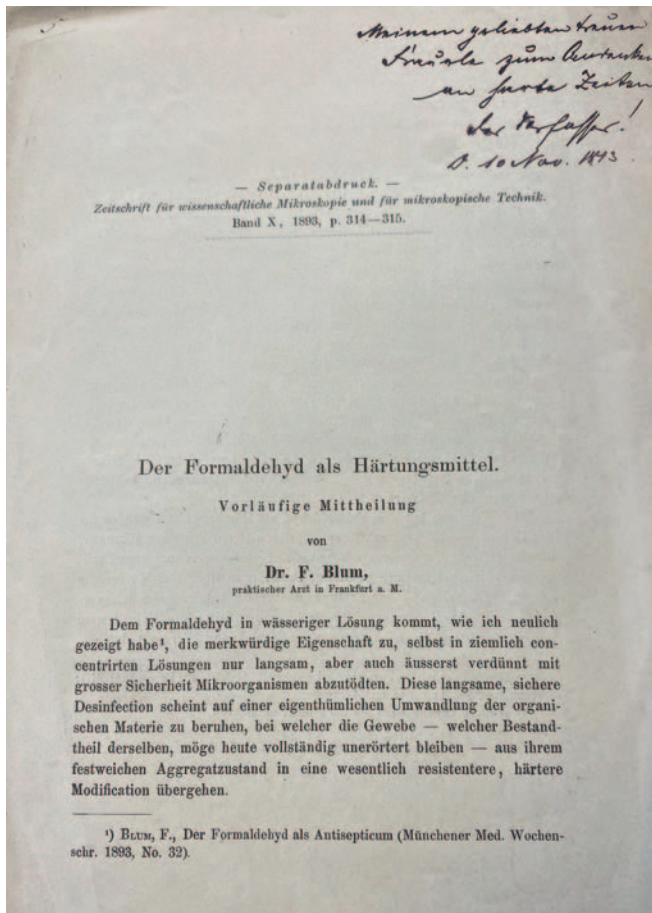


Abb. 3a und 3b. Separatum der Formalin-Publikation 1893 mit Widmung an seine Frischvermählte Emma Amann.



Abb. 4. QR-code: Originalaudio Prof. Blum über die Entdeckung des Formalins

Fixierung mit Paraffineinbettung „die histologische Methode schlechthin“. Fast unerschöpfliche Informationen liegen als Schatz in den Archiven der Institute und harren neuer Analysemethoden.

Über die Formalin-Fixierung hinaus

Die Praxis von F. Blum florierte. Bemerkenswert finde ich, dass er jeden Nachmittag eine Gratisprechstunde für Leute ohne finanzielle Mittel abhielt.



Abb. 5. Kleine Kreuzotter, seit ca. 1895 in Formalin fixiert

Auch das ist für uns heute kaum zu glauben: Seine Ehefrau Emma, die im Übrigen das ganze Leben der grossen Familie organisierte und regelte, schrieb anstatt einer Rechnung vierteljährlich an die wohlhabenden Patienten einfach: „Herr Professor belieben zu liquidieren“, worauf immer mehr reinkam, als wenn sie eine Summe verlangt hätte.

Sein Freund und Patient, der Nobelpreisträger Geheimrat Paul Ehrlich, und reiche Frankfurter Familien (Rothschild, Mertens) unterstützten auch die Forschung ihres Hausarztes und finanzierten sein neu gegründetes „Biologisches Institut“, aus dem weitere wichtige Entdeckungen hervorgingen, unter anderem die Entdeckung des Nebennierendiabetes (1901) und die Extraktion und Charakterisierung einer hyperglykämisierenden Substanz aus dem Pankreas (1927, Glukagon).

Weitere Forschungen zur Wirkweise des Formalins, über die Schilddrüsenfunktion u. a. bildeten Schwerpunkte. 1907 wurde ihm der Professorentitel der Universität Frankfurt verliehen.

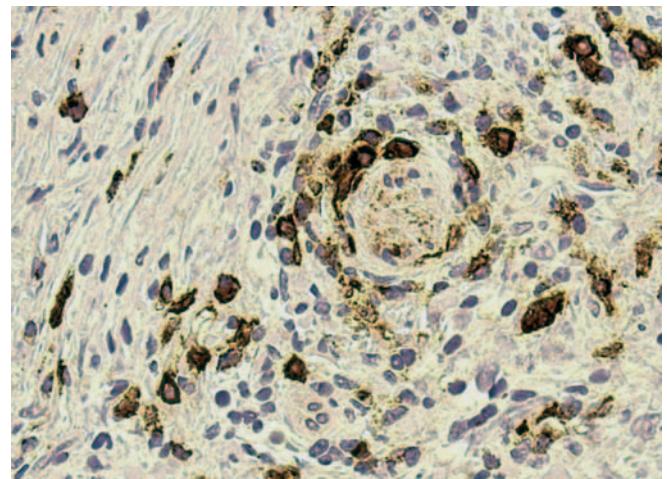


Abb. 6. Immunfärbung auf CD 138 (Endometritis). Prof. G. Singer, Institut für Pathologie, Kantonsspital Baden.

Nebenbei entwickelte er Medikamente, die halfen, die ganze Familie, die in grosser Wohngemeinschaft an der Arndtstr. 51 lebte (siehe TV-Feature von E. Fechner, Hessischer Rundfunk: „Unter Denkmalschutz“), durch die schwierigen Zeiten der 1920er und 1930er Jahre sicher zu leiten.

Das Bekannteste, „Tonophosphan“, wurde ein Bestseller und ironischerweise offenbar auch Adolf Hitler regelmässig von seinem Leibarzt injiziert.

Nazi Zeit und Immigration in die Schweiz

Uropa blieb bis zum fast allerletzten Moment in Frankfurt und glaubte, wie leider viele andere, dass ihm persönlich nichts passieren könne. Meine Mutter und meine Tante durften als $\frac{1}{4}$ -Jüdinnen nicht in Nazi-Deutschland studieren. Uropas enge Verbindungen zur Schweiz ermöglichten das Medizinstudium in Zürich, wo meine Mutter meinen Vater als Co-Studenten kennen- und lieben lernte. In den letzten Tagen vor Kriegsbeginn gelang endlich die Ausreise zusammen

mit Frau, einer Tochter und Grosskindern – mit CHF 40.– in der Tasche, in letzter Minute (Abb. 7a, und 7b). Der damals 74-Jährige begann quasi mit nichts wieder von vorne. Das Patent, das er in seiner Tasche mitbrachte für das sehr erfolgreiche, von der Firma Siegfried AG in Zofingen hergestellte C- und B-Phosphat, die Kriegs- und Nachkriegsjahre zu überstehen. Die endokrinologische Forschung in den Laboratorien der Siegfried AG ging weiter fast bis zu seinem Tode im 94. Lebensjahr.

Nachkriegszeit

Erstaunlicherweise nahm er bald nach dem Krieg die Beziehungen zu Deutschland wieder auf, empfing die Ehren der Universität (Dr. h.c.), der Stadt Frankfurt (Goethe-Medaille), der Bundesrepublik (Verdienstkreuz), nach dem Tod noch einen „Stolperstein“ und war stolz, dass das nun nach ihm benannte ehemalige

biologische Institut als „Ferdinand Blum Institut“ weiterbestand und heute noch besteht.

Für uns war Uropa der Gütige, Fröhliche, der uns auf seinen Knien reiten liess und dazu sang: „Langsam Schritt, die Schnecke will mit ...“, der uns immer spannende Geschichten erzählte, den ganzen Familien jeden Sommer und Winter ausgedehnte Ferienschenke. Dies begann schon 1905 mit der ersten Winterreise auf die Lenzerheide, wo der nach ihr benannte Piz Gertrud immer noch an meine Grossmutter erinnert.

Alles war bei ihm eine Selbstverständlichkeit und seine geliebte Emma (Emmingle) steckte allen immer wieder etwas in die Tasche.

Uropa – mein unerreichbares Vorbild.
Welch gelungene Work-Life-Balance.



Abb. 7a und 7b. J-Pass und Devisenbeleg (allen Juden wurde willkürlich ein „jüdischer“ Vorname [immer Israel oder Sarah] eingesetzt).

Kavernöses Hämangiom der Zervix Uteri

Das kavernöse Hämangiom ist ein seltener gutartiger Gefäßtumor. Seit der Erstbeschreibung 1897 wurden in der Literatur nur etwa 50 Fälle von Hämangiomen der Zervix veröffentlicht. Kavernöse Hämangiome können angeboren sein oder durch verschiedene Faktoren (Schwangerschaft, Tumore usw.) erworben werden. Sie sind oft asymptomatisch und werden als Zufallsbefund diagnostiziert, können aber auch zu abnormen vaginalen Blutungen, Blutungen während der Schwangerschaft, der Geburt und der postpartalen Periode führen. In seltenen Fällen können diese Blutungen lebensbedrohlich sein und eine Notfall-Hysterektomie erfordern. Bei dieser jungen Patientin haben wir uns, wegen der Grösse des Befundes (Abb. 1) und

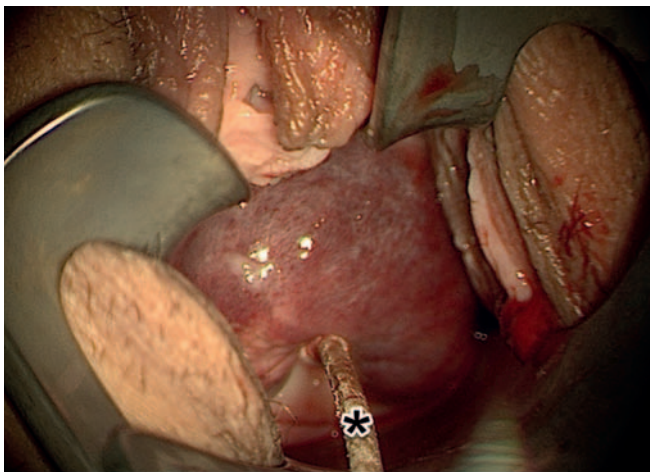


Abb. 1. Cervix uteri mit grossem, die gesamte Zirkumferenz einnehmendem kavernösem Hämangiom. Ein Wattestäbchen wurde in die Zervix eingeführt (*).

der damit verbundenen Gefahr einer intra- oder postpartalen Blutung entschieden, eine operative Ablation mittels Nd:YAG Laser durchzuführen. Dieser Laser erzeugt ein Licht mit einer Wellenlänge von 1064 Nanometer, welches tief in das Gewebe eindringt, und ist deshalb ideal, um Gewebe präzise zu koagulieren unter gleichzeitiger Kontrolle der Eindringtiefe (Abb. 2).

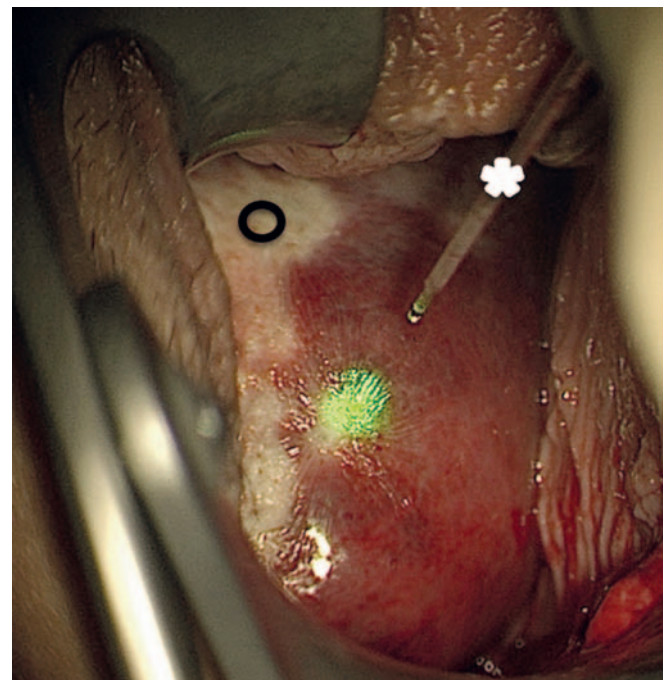


Abb. 2. Ablation bzw. Koagulation des kavernösen Hämangioms mit dem Nd:YAG Laser (*). Der schon behandelte Bereich kann deutlich erkannt werden (O).

Prof. Luigi Raio
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern

Was ist das?



Zuweisung wegen leichten, portiwirksamen Kontraktionen in der beginnenden 33. Schwangerschaftswoche. Klinisch weicher Bauch und normales CTG. Die Frau wurde kurz nach dem Eintrittsultraschallsektioniert. Wieso?



Multiple subamniotische Plazentazyysten

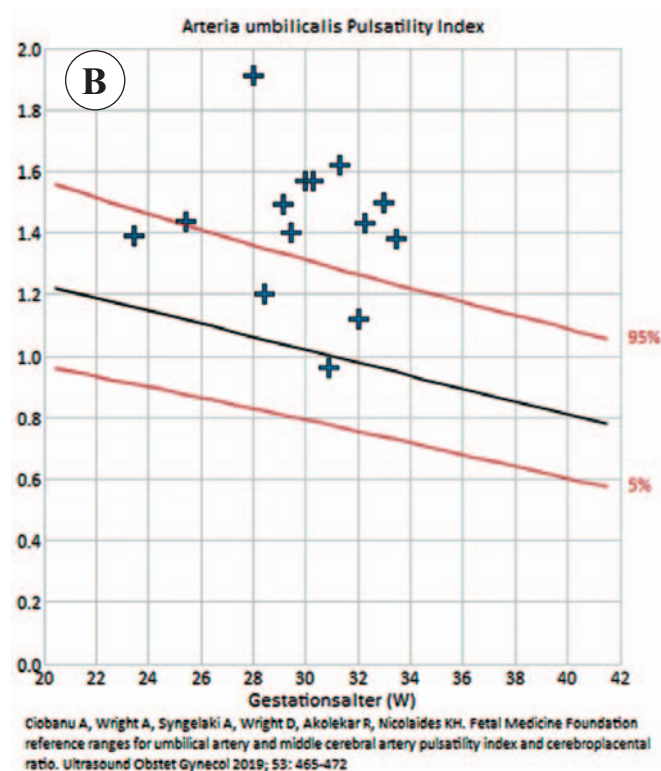
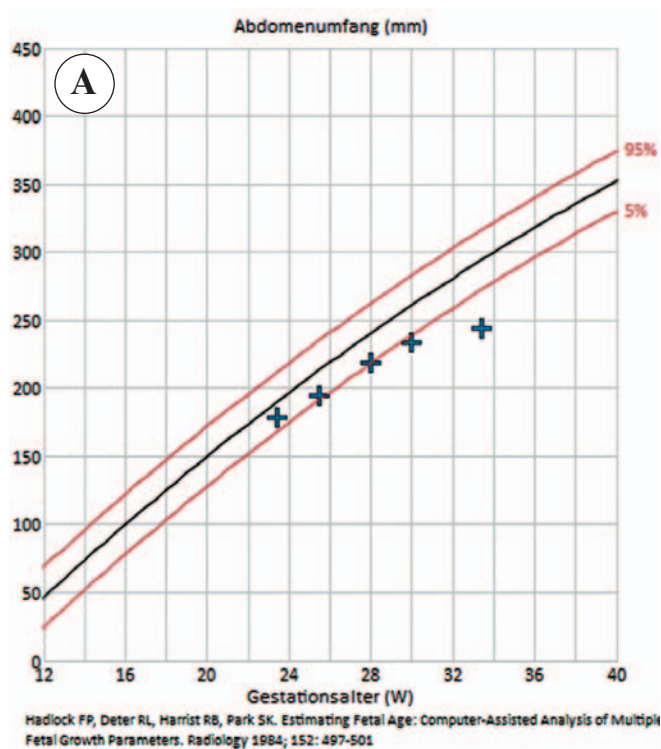
Das war schon etwas schwierig, zumal die Bilder nicht gerade sehr indikativ sind, verstehe. Jedenfalls sieht man im Ultraschall eine dicke Plazenta mit zystischer Oberfläche und die Dopplerbilder zeigen etwas diskordant grosse Nabelschnurarterien und auch die Dopplerindices variieren je nach Ort bzw. Nabelschnurarterie, welche untersucht wurde. Die fetale Biometrie – zumindest bei der Erstbeurteilung – könnte für eine Plazentainsuffizienz sprechen.

Nun, im Verlauf haben sich die Hinweise für eine intrauterine Wachstumsrestriktion verdichtet mit einem late flattening (Perzentilensprung) des Abdomenumfanges (Grafik 1A).

Auffällig waren weiterhin die Dopplerindices, welche zwischen normalen und erhöhten Indices bis hin zu AREDF hin und her schwankten (Grafik 1B, Abb. 1).

Dies war auch der Grund für die elektive Sectio mit 34 Wochen. Das Kind wog 1565 g und lag somit <10. Perzentile.

Makroskopisch hat sich diese zystische Plazentaoberfläche bestätigt und auch sonst war das Plazentaparenchym sehr auffällig mit grossen Infarktarealen. Eine der zwei Nabelschnurarterien versorgte das grösstenteils nekrotische Plazentaareal, während die



Grafik 1. (A) Longitudinale Messungen zeigen die Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit als Hinweis für die Plazentainsuffizienz. (B) Beim Dopplerverlauf sieht man keinen Trend, sondern sehr variable Indices

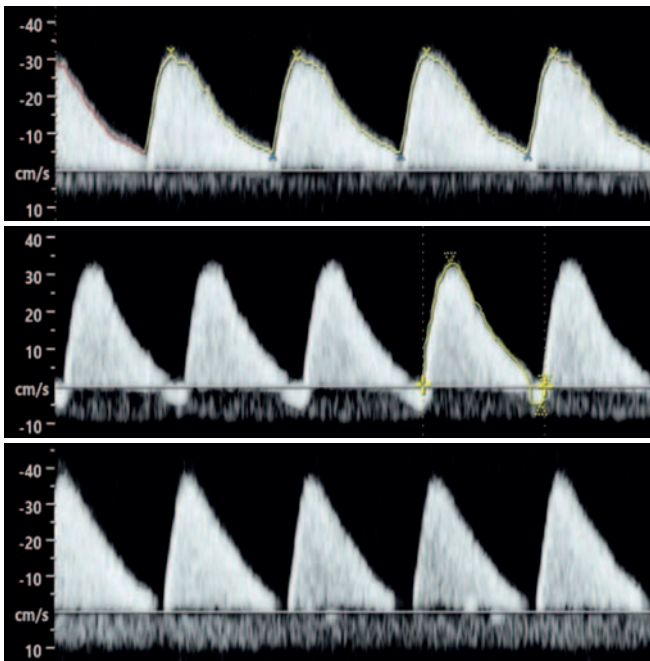


Abb. 1. Variable Dopplerflussmuster, je nachdem welche Arterie untersucht wurde.

andere Arterie zum zystischen Areal zog. Dies könnte auch die Erklärung für die unterschiedlichen Dopplerbilder (Abb. 1) sein.

Die Histologie bestätigte die ischämischen Läsionen, welche etwa 20% der Plazenta ausmachten. Das Plazentagewicht lag erstaunlicherweise nicht < 10. Perzentile. Offensichtlich ist die Läsion früh entstanden und die Plazenta hatte etwas Zeit, um mittels Hypertrophie zu kompensieren. Dies erklärt auch die Plazentadicke, welche >4 cm war. Obwohl die Pathologen das nicht so genannt haben, könnte es sich hier um eine mesenchymale Dysplasie der Plazenta handeln. Differenzialdiagnostisch muss man pränatal auch an eine Plazenta extrachorialis denken, welche ebenfalls mit Insuffizienz assoziiert ist.

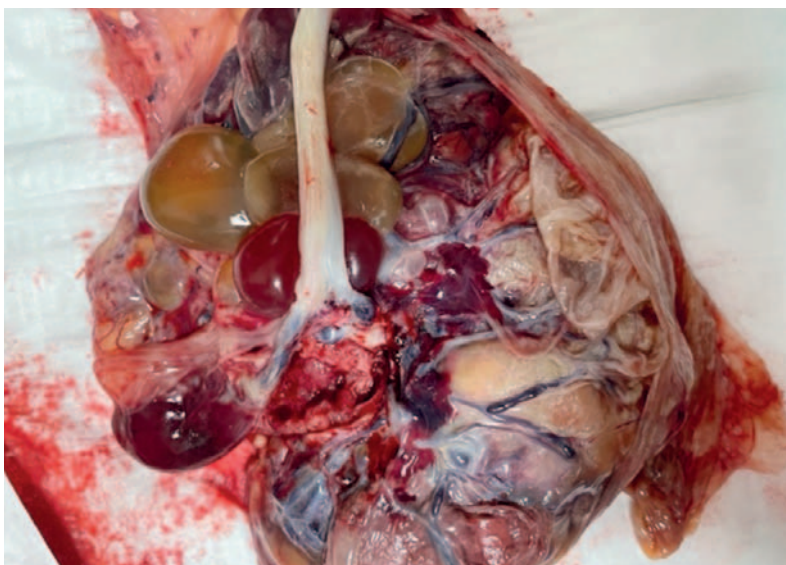
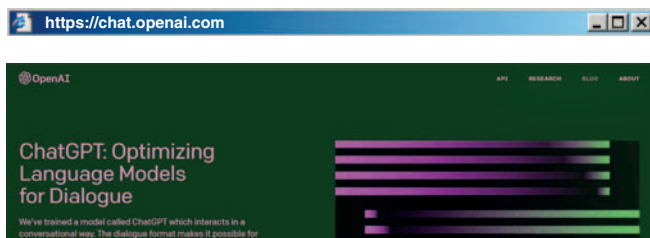


Abb. 2. Makroskopie der Plazenta mit disseminierten Amnionzysten, welche etwa die Hälfte der Oberfläche einnehmen, und die andere Plazentahälfte weisslich als Hinweise für Ischämie. Die Nabelschnur inseriert zentral.

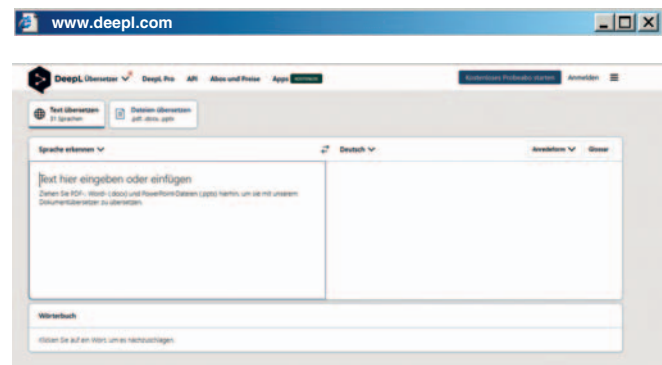


ChatGPT ist ein sogenanntes „Language Model“, das von der Forschungsorganisation OpenAI entwickelt wurde. Es basiert auf einer Künstlichen-Intelligenz-Technologie namens „Generative Pre-trained Transformer“ (GPT).

Das Modell ist darauf trainiert, menschenähnliche Konversationen zu führen und auf Fragen oder Aussagen des Benutzers zu antworten. Es kann in verschiedenen Anwendungen verwendet werden, wie zum Beispiel in Chatbots (= Computerprogramm, das eine Unterhaltung mit einem Benutzer über eine textbasierte Schnittstelle wie einen Chat führen kann), Sprachassistenten oder auch in der Textgenerierung.

ChatGPT wird durch eine große Menge an Trainingsdaten, darunter Texte aus Büchern, Artikeln und dem Internet, trainiert, um ein tiefes Verständnis der menschlichen Sprache und ihrer Struktur zu erlangen. Durch die Verwendung von maschinellem Lernen ist es in der Lage, aufgrund von Beispielen, die es während des Trainings gelernt hat, automatisch Muster und Zusammenhänge zu erkennen und auf neue Eingaben zu reagieren.

m.d.m.



DeepL Translate ist ein Online-Übersetzungsdienst. Der Dienst nutzt maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz, um Texte aus einer Sprache in eine andere zu übersetzen.

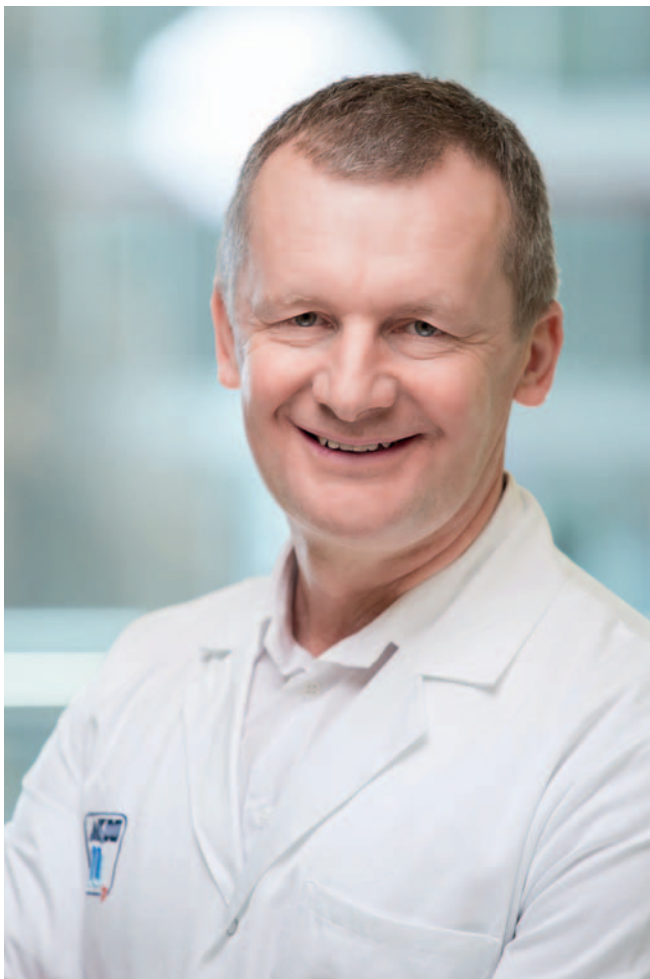
Im Gegensatz zu vielen anderen Online-Übersetzungsdiensten wie Google Translate nutzt DeepL Translate ein sogenanntes neuronales Netzwerk, das auf dem Modell „Transformer“ basiert. Das ermöglicht es dem System, sehr kontextabhängig zu übersetzen und somit natürlichere Übersetzungen zu erzeugen.

DeepL Translate unterstützt derzeit Übersetzungen zwischen 26 Sprachen. Die Qualität der Übersetzungen ist sehr hoch, insbesondere im Vergleich zu anderen Online-Übersetzungsdiensten. Dies liegt an der Verwendung von künstlicher Intelligenz und maschinellem Lernen, um kontextabhängige Übersetzungen zu erstellen und menschliche Fehler zu minimieren.

m.d.m.



Prof. Annette Kuhn im Gespräch mit Prof. Elmar Joura



Prof. Joura ist an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Wien als gynäkologischer Onkologe tätig. Klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt sind HPV-assoziierte Karzinome und deren Vorstufen. Er leitet auch die Zervix- und Vulvasprechstunde. Seit 2001 klinische Erprobung von HPV-Impfstoffen, „coordinating investigator“ der Phase-III-Studien des nonavalenten HPV-Impfstoffes. Er veröffentlichte bisher mehr als 150 Publikationen in

Peer review-Journalen (Erstautorenschaften im New England Journal of Medicine, Lancet, BMJ) und weist eine intensive internationale Vortragstätigkeit auf.

***Frauenheilkunde aktuell:** In Österreich wird die Impfung gegen das humane Papillomavirus (HPV) seit 2007 empfohlen und von der österreichischen Bundesregierung seit 2014 finanziert. Die Impfung wird Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 12 Jahren seit 2014 empfohlen und ist nun bis zum 21. Geburtstag kostenlos erhältlich. Konnten seither schon Änderungen in den Häufigkeiten von bestimmten Karzinomen (z. B. Zervixkarzinom) in Österreich festgestellt werden?*

Prof. Elmar Joura: Leider ist in Österreich die Durchimpfungsrate noch unter 50%, daher sehen wir nicht die Effekte, die die Impfung in Ländern mit hoher Durchimpfungsrate, z. B. Australien, Schweden, Dänemark und UK. Dort wurde eine Reduktion des invasiven Zervixkarzinoms bei jungen geimpften Frauen um 90% beobachtet, in Australien sind Genitalwarzen praktisch eliminiert. In den ersten 15 Jahren der Anwendung hat man gesehen, dass der Erfolg von Impfprogrammen von zwei Dingen abhängt: einer hohen Durchimpfungsrate und einem jungen Impfalter.

Wenn nicht, konnten bei anderen Pathologien Änderungen in den Häufigkeiten festgestellt werden? Sind diese Änderungen gleich bei weiblichen wie bei männlichen Personen?

Siehe oben.

Konnten in diesen 15 Jahren nach Einführung unerwartete Nebenwirkungen bzw. Langzeitnebenwirkungen der HPV-Impfung festgestellt werden?

Seltene Erkrankungen wie z. B. Guillain Barre-Syndrom oder multiple Sklerose sind bei geimpften und ungeimpften Personen gleich häufig. Da wir

immer Begründungen suchen, wird ein zeitlicher Zusammenhang oft als ein kausaler fehlinterpretiert. Wenn ich z. B. einen Monat nach einer Impfung Diabetes diagnostiziere, ist der Zusammenhang rein zufällig und nur zeitlich, die Impfung hat aber nicht die Erkrankung ausgelöst.

Die HPV-Impfung wird derzeit hauptsächlich bei jungen Menschen im Alter von 11 bis 26 Jahren empfohlen. Gibt es Ihrer Meinung nach Situationen, bei welchen die Impfung auch bei älteren Menschen, off label, diskutiert werden könnte?

In der EU sind alle HPV-Impfungen ohne obere Altersgrenze zugelassen. In jedem Alter werden neue Infektionen und Erkrankungen verhindert und bei der heutigen Lebenserwartung haben wir auch mit 40 noch fast fünf Jahrzehnte vor uns. Ausserdem nehmen mit 50 die Infektionen wieder zu, ob das durch den Lifestyle oder durch ein nachlassendes Immunsystem bedingt ist, wissen wir nicht.

Wenn jemand vor mehr als zehn Jahren geimpft wurde, soll dann nachgeimpft werden? Wie lange nach der Erstimpfung?

Wir haben in Skandinavien bisher zirka 20 Jahre Nachbeobachtung von Frauen, die ab 2002 geimpft wurden, und keine Durchbruchserkrankung gesehen. Wir gehen daher von einer sehr langen Wirksamkeit auf, derzeit ist eine Auffrischungsimpfung aber kein Thema.

Wenn jemand mit einem bi- oder quadrivalenten Impfstoff geimpft wurde, soll dann eine Nachimpfung mit dem nonavalenten Impfstoff empfohlen werden? Nie oder nur in speziellen Situationen?

Es ist eine Überlegung wert, wenn jemand mit der Zweifach- oder Vierfach-Impfung geimpft wurde, den Impfschutz mit der Neunfachimpfung zu erweitern. So macht z. B. gerade HPV 33 bei über 50-jährigen Frauen vermehrt Karzinome. Allerdings muss ich dann den vollen Impfzyklus wiederholen, eine Impfung ist dann wahrscheinlich nicht ausreichend.

Empfehlen Sie nach einer Konisation wegen einer schweren Intraepithelialen Dysplasie, im Gesunden, eine Impfung? Bis zu welchem Alter ist eine solche Postop-Impfung sinnvoll?

Wir haben gesehen, dass nach der Behandlung von HPV-assoziierten Erkrankungen die Inzidenz von Rezidiven und Folgeerkrankungen um zirka 60% reduziert wird. Daher wird in Österreich auch die HPV-Impfung für Frauen mit Konisation bis 45 Jahren von den Versicherungen bezahlt.

Würden Sie einer Person, welche älter als 27 Jahre ist und immer einen blanden PAP hatte und seit über zehn Jahren mit dem gleichen Partner zusammen ist, eine HPV-Impfung empfehlen?

Unbedingt – diese Frau hat noch über 60 Jahre vor sich und bei einer Scheidungsrate von 50% wissen wir nie, ob der Partner in fünf Jahren noch derselbe ist.

Was ist Ihrer Meinung nach die wichtigste Frage, die ich vergessen habe zu stellen? Was ist die Antwort dazu?

Das Wichtigste ist die Kommunikation – zwei Stiche, rechtzeitig verabreicht, schützen vor sechs verschiedenen Krebsarten – das ist doch wirklich eine gute Botschaft!