



Gynäkologische Tumorerkrankungen im Alter – Mythen und Fakten

weitere Themen

Highlights aus San Antonio	21
Fortpflanzungsmedizin up to date: „Add-ons“	25
FHA Persönlich: Fertig!	24
Der spezielle Fall	17
Im Bild	34
Sonoquiz	30
Fragebogen	39

in

- Intrazervikalblock bei der Einlage einer Levonorgestrel-Spirale bei Nulligraviden: weniger Schmerzen und subjektiv bessere Erfahrung (*AJOG 2019*; <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.013>)
- Ernährungsumstellung nach Mammakarzinom-Diagnose: (fettarm, ballaststoffreich) hat langfristig einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. (*J Clin Oncol 2020*; Epub ahead of print: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00435>)
- Einlage einer Levonorgestrel-Spirale nach Endometriumablation: höhere Amenorrhoeate, weniger Dysmenorrhoe & tiefere Reinterventionsrate (*JMIG 2020*; 27: 774–780)

out

- Frühzeitiges Entfernen des Dauerkatheters (<6 Stunden nach OP) nach Hysterektomie: höhere Rate an postoperativen Harnretentionen (*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020*; 22, 247: 55–60)
- Zervixpressare zur Reduktion einer Frühgeburt bei Einlingen und Zwillingen (*J Obstet Gynecol. 2020 Feb 3. pii: S0002-9378(19)33085-6. doi:10.1016/j.ajog.2019.12.266*)
- Präimplantationsaneuploidie-Screening (PGT-A) bei IVF/ICSI (*Fertil. Steril. 2019, 112:1071, für Sie kommentiert ...*)

Impressum

Herausgeber Prof. Michael D. Mueller
Prof. Annette Kuhn
Prof. Luigi Raio
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern
Effingerstrasse 102
3010 Bern
Tel.: +41 31 632 12 03
michel.mueller@insel.ch
annette.kuhn@insel.ch
luigi.raio@insel.ch
www.frauenheilkunde.insel.ch

Prof. Martin Heubner
PD Dr. Cornelia Leo
Kantonsspital Baden
5404 Baden
Tel.: +41 56 486 35 02
Fax + 41 56 486 35 09
frauenklinik@ksb.ch
www.frauenheilkunde-aktuell.ch

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

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

Prof. H. Peter Scheidel
Mammazentrum Hamburg
DE-20357 Hamburg
scheidel@mammazentrum.eu
www.mammazentrum.eu

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



Abonnementspreis

Ein Jahresabonnement (Kalenderjahr) kostet CHF 87,50 incl. MWSt. (8 %) und Versandkosten. Die Zeitschrift erscheint 4mal jährlich.

Für den Inhalt außerhalb des redaktionellen Teiles (insbesondere Anzeigen, Industrieinformationen, Pressezitate und Kongressinformationen) übernimmt die Schriftleitung keine Gewähr. Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte. Für Satzfehler, insbesondere bei Dosierungsangaben, wird keine Gewähr übernommen.

Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausschliesslich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Titelbild: shutterstock/Lopolo

29/1/2020

Betrifft	Verursachen Ctrl C – Ctrl V, Aküfi oder AKW medizinische Fehler? <i>Für die Herausgeber</i> <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	2
Thema	Gynäkologische Tumorerkrankungen im Alter – Mythen und Fakten <i>Prof. Martin Heubner</i>	4
Für Sie kommentiert	Biomarker in der Urogynäkologie und Urologie/Inzidenz von okkulten ovariellen Neoplasien bei BRCA1/BRCA2-Trägerinnen/Frühgeburtsprävention mit Low-dose-Aspirin/Therapieadhärenz bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom unter antihormoneller Therapie/STAR-Trial: Präimplantationsgenetische Testung auf Aneuploidie (PGT-A) – Primum nil nocere!	7
Wussten Sie schon ...	Ovar enthält keine Stammzellen/Hysterektomien und Sexualfunktion/Harnretention und psychologische Komorbidität/Dysmenorrhoe ein Risikofaktor für chronisches Schmerzsyndrom/Neue Brustmedikamente werden in Europa später zugelassen/Lungenreifeinduktion und Spätfolgen/Venöse Thromboembolie und Testosteron/Vaginalgeburt von Zwillingen bei St. nach Sectio/Indocyaningrün hilfreich bei Diagnostik und Therapie von Endometriose/Endometriose rezidive sind progressiv/Cohesin und Alterung der Eizellen	13
Der spezielle Fall	Perivaskulärer epitheloidzelliger Tumor (PECom) <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	17
Senologie up to date	Highlights vom San Antonio Breast Cancer Symposium <i>PD Cornelia Leo</i>	21
FHA Persönlich	Persönlich: Fertig! <i>Prof. Annette Kuhn</i>	24
Fortpflanzungsmedizin up to date	„Add-ons“ bei IVF/ICSI: Die Hoffnung stirbt zuletzt <i>Prof. Michael K. Hohl, Dr. Mischa Schneider</i>	25
Sonoquiz	Was ist das? <i>Prof. Luigi Raio</i>	30
Auflösung Sonoquiz	Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) bei Escobar Syndrom <i>Prof. Luigi Raio</i>	32
Im Bild	Benignes multizystisches Mesotheliom bei einer jungen Frau <i>Dr. Markus Schmidt, Prof. Martin Heubner, PD Sylvia Stadlmann</i>	34
Internet-News	www.medizinische-abkuerzungen.de https://hls-dhs-dss.ch/ <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	38
Fragebogen	<i>Prof. Andrea Papadia</i>	39

Verursachen Ctrl C – Ctrl V, Aküfi oder AKW medizinische Fehler?

Wenn in einem medizinischen Bericht steht, dass die Patientin wegen HWI nach TVT hospitalisiert wurde, wird dies, je nach Fachgebiet, unterschiedlich verstanden. Hatte die Patientin einen Harnwegsinfekt nach Tension free Vaginal Tape? Oder einen Hinterwandinfarkt nach Tiefer Venenthrombose? Oder eine Hackenwurminfektion nach Tactil-Visual Transfer? Oder ...? Es gibt 15 verschiedene medizinische Begriffe, die mit HWI, und zehn; welche mit TVT abgekürzt werden. Die Lesenden können dementsprechend frei kombinieren und den Bericht entsprechend ihren Kenntnissen interpretieren.

Ob Ctrl-C – Ctrl-V (= „Kopieren-Einfügen“ Tastenkombinationsbefehl), das „Aküfi“ (Abkürzungsfimmel)-Zeitalter oder die „AKW“ (Abkürzungswut) dafür verantwortlich sind, ist schwierig zu sagen, aber die „inflationäre“ Entwicklung von Abkürzungen und Akronymen (aus den Anfangsbuchstaben mehrerer Wörter gebildete „Kunstabkürzungen“) erschweren das Lesen von medizinischen Berichten immer mehr.

Abkürzungen sollten Zeit sparen und helfen, wichtige Informationen präzise weiterzugeben, sie bewirken aber häufig das Gegenteil. Besonders problematisch sind Abkürzungen mit nur zwei Buchstaben (z. B. „MS“= „multiple Sklerose“; manisches Syndrom; Ménétrier-Syndrom; metabolisches Syndrom sowie 62 weitere verschiedene Syndrome!). Eine kürzlich veröffentlichte australische Studie [Holper S. et al.; Intern Med J 2019] hat nachgewiesen, dass fast ein Drittel (31,9%) der in Austrittsberichten verwendeten Abkürzungen mehrdeutig sind! Die Problematik dieser Entwicklung wird dadurch deutlich, dass die gleiche Abkürzung oft für unterschiedliche und teilweise gegensätzliche Bezeichnungen gebraucht wird, was zu Missverständnissen und Verwechslungen Anlass geben kann. Jede Abkürzung kann auch in unterschiedlicher Schreibweise verwendet werden: mit Gross- oder Kleinbuchstaben, mit oder ohne Bindestrich, mit oder ohne Punkt(en) und auch im Singular oder Plural. Wenn eine Abkürzung nicht begriffen wird, wird oft stillschweigend das Naheliegendste vermutet, beziehungsweise in dieser Weise interpretiert – und das ist nicht immer richtig. Falsche Interpretationen können, vor allem bei Verordnungen, zu Komplikationen führen. In den USA ist es zum Beispiel verboten, in Arztbriefen Diagnosen abzukürzen.

Wegen der besseren Einprägsamkeit werden neuerdings auch Abkürzungen verwendet, welche nicht nur mit den Anfangsbuchstaben erfolgen, sondern wo auch der zweite, dritte oder andere Buchstaben Verwendung finden. Und um die Leserlichkeit von medizinischen Berichten noch weiter zu erschweren, wurden in den letzten Jahren zahlreiche Mnemonics (= Gedächtnishilfen oder „Eselsbrücken“) aufgenommen, die in Abkürzungsform vorliegen. Es gibt keine medizinische Studie mehr, welche nicht unter einem extravaganten, gut klingenden Namen mit hohem Marketing Potential durchgeführt wird. Manchmal hat man das Gefühl, dass mehr Zeit für die Namensgebung dieser Studien als für das statistische Design aufgewendet wurde.

Man mag diese Entwicklung für gut oder schlecht halten, aufhalten lässt sie sich im Zeitalter von SMS, Chats, Instant Messaging und sozialen Plattformen sicherlich nicht mehr. Es ist jedoch in unserer Verantwortung, zu versuchen, nur Abkürzungen zu brauchen, welche klar und eindeutig sind und Abkürzungen auszuschreiben, die nicht zwei- oder vieldeutig sind.

*Für die Herausgeber
Prof. Michael D. Mueller*

Gynäkologische Tumorerkrankungen im Alter – Mythen und Fakten

Unsere Gesellschaft altert und mit ihr unsere Patientinnen. Immer häufiger sehen wir in unserer täglichen Praxis betagte und hochbetagte Patientinnen mit der Diagnose einer gynäkologischen Tumorerkrankung. Das Spannungsfeld zwischen „sollen wir da denn überhaupt noch etwas unternehmen?“ und „eigentlich ist sie noch ganz gut zuwege“ ist riesig. Diese bewusst etwas provokant gewählten Sätze, die die Betroffene in die dritte Person stellt, illustrieren einen weiteren Faktor, nämlich die oft sehr starke Involvierung nächster Angehöriger in die Betreuung und insbesondere in die Therapieentscheidung. Es ist in diesem Kontext sehr wichtig, unterscheiden zu können, ob bei Äusserungen der Wille der Patientin oder der der wohlmeinenden Begleitung im Vordergrund steht. Ängste der Angehörigen vor einer zu aggressiven Therapie, Ängste der Patientin vor einem Verlust der Autonomie mit vermehrter Hilfebedürftigkeit spielen oft eine Rolle. Nicht selten sind gerade ältere Damen mit guter Gesundheit stark in die Versorgung ihrer meist älteren und hilfebedürftigeren Ehemänner involviert und haben Sorge, diese Funktion nicht mehr ausüben zu können. Die Situation des sozialen Umfelds tritt hier stärker als bei vielen anderen onkologischen Patientinnen in den Vordergrund.

Über den „Alterskrebs“ als quasi eigene Entität als auch über die Therapiemöglichkeiten bei älteren Patientinnen existieren oft realitätsferne Vorstellungen, die es richtigzustellen gilt. Ein verbreiteter Mythos ist, dass der Spontanverlauf von Krebserkrankungen im Alter günstiger ist als bei jungen Patientinnen: „Im Alter wächst der Krebs nicht so schnell.“ Die Realität steht dieser Ansicht diametral gegenüber: gerade bei gynäkologischen Tumoren wie dem Corpuskarzinom und dem Ovarialkarzinom sind aggressive Tumorbio- logien mit steigendem Patientinnenalter häufiger zu beobachten als bei jüngeren Frauen [1, 2]. Beim Ovarialkarzinom werden im Alter erheblich weniger Tumore in den Stadien I und II diagnostiziert [3].

Ebenfalls häufig fehleingeschätzt wird die Lebens- erwartung der Patientin. Die Lebenserwartung in der Schweiz ist in den letzten Jahrzehnten langsam konti- nuierlich angestiegen. Bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 86 Jahren beträgt die Lebens- erwartung einer 80-jährigen Frau aber nicht, wie oft angenommen, sechs Jahre, sondern ca. neun Jahre. Anders gesagt: Wer bei guter Gesundheit ein hohes Alter erreicht hat, hat gute Chancen, ein erheblich höheres Alter als der Durchschnitt zu erreichen. Der Einfluss einer onkologischen Erkrankung auf die Lebenserwartung und auch die Lebensqualität kann daher auch im hohen Alter für eine Patientin sehr rele- vant sein. Wir reden seit vielen Jahren vom biologi- schen Alter und dass dieses weitaus entscheidender ist als das chronologische. Das biologische Alter ist jedoch schlecht zu beziffern. Im Tumorboard sind die Patientinnen in der Regel einer Minderheit der Teil- nehmenden persönlich bekannt, oft werden nur Ext- reme („stark vorgealtert“, „biologisch deutlich jün- ger“) hervorgehoben und in der Therapieentscheidung berücksichtigt. Zum Wert geriatrischer Assessments liegen unterschiedliche Daten vor. Die persönliche Einschätzung durch einen onkologisch erfahrenen Arzt ist in der individuellen Einschätzung von Risiko und Nutzen unverzichtbar.

Viele Patientinnen über 70 erhalten keine adäquate Therapie

Die oben beschriebenen Phänomene führen dazu, dass nachweislich eine hohe Anzahl von älteren Patientin- nen keine adäquate Tumorthherapie erhält. Bei Patien- tinnen mit Ovarialkarzinom gibt es eine Metaanalyse, bei der in einzelnen Kohorten fast die Hälfte aller Patientinnen über 80 Jahre keine Chemotherapie erhielt, bei Patientinnen über 65 Jahre waren es ein Viertel der Patientinnen [4]. Dass dies sich unmittelbar auf die Mortalität auswirkte, erstaunt nicht. In einer anderen Kohorte wurde beschrieben, dass über die

Hälfte aller Patientinnen >70 Jahre, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt waren, keine operative Therapie erhielten, ebenfalls mit unmittelbarer Auswirkung auf die Mortalität der Patientinnen. Eine französische Studie zeigte, dass Patientinnen mit einem Alter von >70 Jahren nur in der Hälfte der Fälle eine leitliniengerechte operative und systemische Therapie erhielten [5]. Dass das Dilemma des hohen Alters mit unterschiedlicher Herangehensweise betrachtet werden kann, zeigt eine internationale Datenanalyse: in der Kohorte der ältesten Patientinnen zeigte sich die grösste landesspezifische Differenz im 3-Jahres-Überleben (12% versus 24%) [3]. Oftmals wird bei älteren Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, was im klinischen Gesamtkontext durchaus gut begründet sein kann. Ein signifikanter Anteil dieser Patientinnen wird jedoch im Verlauf keiner operativen Therapie zugeführt [6]. Eine kürzlich publizierte Studie zeigte klar, dass der Verzicht auf ein Intervall-Debulking für die Patientinnen von Nachteil ist [7]. Bei frühen Tumorstadien FIGO I und II scheint ein kompromisshaftes Vorgehen bei der operativen Therapie dagegen eher möglich zu sein, der Verzicht auf ein vollständiges operatives Staging scheint in keiner signifikanten Verschlechterung der Prognose zu resultieren [8].

Für das Endometriumkarzinom sind ähnliche Effekte wie für das Ovarialkarzinom beschrieben, sowohl die operative als auch die adjuvante Therapie betreffend. Dies erstaunt insofern, als dass es sich beim Endometriumkarzinom in der Regel um eine lokal begrenzte, wenig aufwendig zu behandelnde Erkrankung handelt. Hysterektomie und Adnexektomie, allenfalls kombiniert mit einer Lymphadenektomie, sind in ihrem Umfang ungleich überschaubarer als ein Tumordebulking bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Die konsequente operative Therapie wird dennoch häufig nicht durchgeführt, obwohl diese in aller Regel ohne nachteilige Folgen für die onkochirurgische Sicherheit

minimalinvasiv durchgeführt werden kann, und Immobilisation, Blutverlust, stationäre Aufenthaltsdauer und allgemeine Komplikationsrisiken für die Patientinnen sehr überschaubar sind. In einer Subanalyse der LAP2-Studie, in der fast 1500 Patientinnen im Alter von ≥ 60 Jahren hatten, waren die Vorteile der minimalinvasiven Chirurgie klar ersichtlich [9]. Die vollständige Lymphadenektomie ist in vielen Institutionen mittlerweile durch das Sentinel-Verfahren abgelöst worden, welches insbesondere mit der Anwendung von Indocyaningrün extrem hohe Detektionsraten erreicht [10]. Hierdurch lässt sich ein adäquates operatives Staging bei minimaler Belastung der Patientin erreichen, was gerade für ältere und komorbide Patientinnen von enormem Wert ist. Die Indikation zur Durchführung einer adjuvanten Therapie wird bei älteren Patientinnen signifikant seltener gestellt, was sich auf Rezidivrate und Mortalität unmittelbar auswirkt [1, 2]. Eine Untertherapie erwies sich in jedem Lebensalter – auch bei >80-Jährigen – als negativer prognostischer Faktor für die Patientin [1].

Die vorliegenden Daten weisen auf Defizite in der Versorgung älterer Patientinnen mit gynäkologischen Tumorerkrankungen hin. Bedenklich ist, dass allein das Lebensalter als unabhängiger statistischer Faktor für eine Untertherapie identifiziert wurde. Nicht nur in der Primärtherapie, sondern auch bei Supportivmassnahmen und palliativen Therapien war dieser Effekt sichtbar [1]. Die Abweichung von international anerkannten Empfehlungen ist häufig begründbar. Sicher ist auch, dass ein leitliniengerechtes Vorgehen nicht für alle unsere Patientinnen geeignet oder von Patientinnenseite gewünscht ist. Die in der Literatur beschriebenen Effekte sind jedoch in ihrem Umfang überraschend gross und sollten Anlass geben, die eigene klinische Praxis zu hinterfragen. Ein „one-size-fits-all“ gibt es nicht und es ist sicher nicht erstrebenswert, allen das Maximum an Therapie zukommen zu

lassen. Sowohl operative als auch konservative Massnahmen wie Chemo- und Radiotherapie können bedarfsweise an die jeweilige Situation angepasst werden. Eine individuelle Therapieplanung ist entscheidend, in der die Chancen und Risiken für die Patientin klar gegeneinander abgewogen werden müssen. Besonders zu berücksichtigen sind hierbei neben dem allgemeinen körperlichen Zustand die persönlichen Prioritäten der Patientin, nicht selten ist eine der unbedingte Erhalt der Selbstständigkeit.

Fazit

- Wir werden in Zukunft häufiger hochbetagte Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen behandeln.
- Oftmals findet eine Untertherapie älterer Patientinnen statt. Diese hat nachteilige Auswirkungen auf die Prognose.
- Insbesondere im Alter ist eine individualisierte Beratung und Therapieplanung erforderlich.
- Moderne Operations- und Anästhesieverfahren ermöglichen die Behandlung auch von sehr betagten Patientinnen.
- Die Abschätzung von Risiko und Nutzen ist eine Herausforderung in der Beratung unserer Patientinnen. Der Wille der Patientin sollte immer im Vordergrund stehen.

Literatur

1. Koual, M et al. Endometrial cancer in the elderly – does age influence surgical treatments, outcomes, and prognosis? *Menopause*: September 2018 – Volume 25 – Issue 9 – p 968–976
2. Poupon C et al. Management and Survival of Elderly and Very Elderly Patients with Endometrial Cancer: An Age-Stratified Study of 1228 Women from the FRANCOGYN Group. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jun;24(6):1667–1676.
3. Cabasag CJ et al. Exploring variations in ovarian cancer survival by age and stage (ICBP SurvMark-2): A population-based study. *Gynecol Oncol*. 2020 Jan 28. pii: S0090–8258(19)31877–3.
4. Bouchardy C. et al. Older Female Cancer Patients: Importance, Causes, and Consequences of Undertreatment. *J Clin Oncol*. 2007 May 10;25(14):1858–69.
5. Fourcadier, E et al. Under-treatment of elderly patients with ovarian cancer: a population based study. *BMC Cancer* 15, 937 (2015).
6. Liu YL et al. Characteristics and survival of ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy but not undergoing interval debulking surgery. *J Gynecol Oncol*. 2020 Jan; 31(1):e17.
7. Klein DA et al. Chemotherapy alone for patients 75 years and older with epithelial ovarian cancer – is interval cytoreductive surgery still needed? *AJOG*, February 2020 Volume 222, Issue 2, Pages 170.e1–170.
8. Kajiyama H et al. Is standard radical surgery necessary for elderly patients with early-stage epithelial ovarian carcinoma? Propensity score matched analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Dec 14.
9. Bishop EA et al. Surgical outcomes among elderly women with endometrial cancer treated by laparoscopic hysterectomy: a NRG/Gynecologic Oncology Group study. *AJOG* 218, Issue 1, Pages 109.
10. Rossi EC et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017 Mar; 18(3):384–392.

Biomarker in der Urogynäkologie und Urologie

Häufige Erkrankungen in der Urologie umfassen das Harnblasenkarzinom und das Bladder Pain Syndrome (BPS), ehemals interstitielle Zystitis (IC).

Harnblasenkarzinome sind die sechsthäufigsten Karzinome in den USA und auch das BPS ist nicht selten mit einer Inzidenz von 0.26% bis zu 12.6%; bei Frauen ist die Inzidenz 4–5× höher als bei Männern. Derzeit ist die wichtigste diagnostische Methode die Zystoskopie, die allerdings invasiv ist.

Verglichen mit der Zystoskopie wäre die Untersuchung einer Urinprobe weitaus einfacher und schneller, und die Entwicklung von Markern, die im Urin ausgeschieden und nachgewiesen werden können mit möglichst hoher Spezifität für den Nachweis von Erkrankungen, wäre einfacher und deutlich weniger invasiv.

Biomarker im Urin sind besonders interessant, weil Urin direkten Kontakt mit urothelialen Zellen und/oder Tumoren hat und Urin einfach gewonnen werden kann. Der vorliegende Artikel untersucht verschiedene Biomarker im Urin.

Biomarker, die mit Genmutationen bei Blasenkarzinomen exprimiert werden, beinhalten Fibroblasten Growth Faktoren, stromales Antigen 2, ERB-B2 Rezeptor Tyrosinkinase und zahlreiche andere genmutierte Biomarker. Ein Problem bilden die verschiedenen Subtypen von Harnblasenkarzinomen, die unterschiedliche Mutationen ausbilden können. Gewisse Biomarker wie STAG-2-Mutationen sind wesentlich häufiger bei muskelinvasiven Karzinomen; weitere Studien unterstützen die Idee, STAG 2 als Marker für Rezidive und Progression bei nicht muskelinvasiven Blasenkarzinomen zu nutzen. Zahlreiche Genmutationen wurden bei Harnblasenkarzinomen detektiert, weitere Studien sind allerdings notwendig, bevor diese Marker in die klinische Praxis einziehen können.

Biomarker, die Genexpression basiert sind, sind sensitiv und spezifisch für Harnblasenkarzinome. Sie werden durch inflammatorische Prozesse weniger beeinflusst. FGFR3 und OTX1 sind bereits signifikante Hinweise auf Harnblasenkarzinome, Micro-RNA's wurden bereits evaluiert, allerdings mit sehr heterogenen Ergebnissen und heterogener Methodik. Auch hier sind weitere Studien notwendig, um die Sensitivität und Spezifität der Biomarker zu bestätigen oder zu widerlegen.

Proteome sind Strukturen, die, in Eiweissen angereichert, die Entwicklung und Invasion eines Tumors anzeigen können. Der ideale Protein-Biomarker sollte eine hohe Spezifität, Sensitivität, positiven prädiktiven Wert und negativ prädiktiven Wert haben.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Apo-A1, BLCA-4 und Hyaluronidase eine hohe Sensitivität und Spezifität für Blasenkarzinome haben.

Hyaluronidase zeigte hierbei eine Sensitivität von 85 bis 96% und eine Spezifität von 85 bis 92% für Harnblasenkarzinome.

Auch Interleukine, Metalloproteinasen und VEGF sind aktuell in der Untersuchung.

Biomarker für Bladder Pains Syndrome (BPS) könnten ausgesprochen hilfreich sein, um eine Zystoskopie in Narkose mit Hydrodistensionstest und damit postoperative Irritationen und Kosten zu vermeiden. Die Pathogenese der Erkrankung ist derzeit nur wenig untersucht.

Verschiedene Mechanismen wie Infektionen, Entzündung, toxische Agenzien und eine Störung der Glykosaminoglykanschicht werden diskutiert.

Verschiedenste Biomarker sind für das BPS in Diskussion; dazu gehören MIF (Makrophagen Inhibitionsfaktor), nerve growth factor (NGF), Methylhistamin, Histamin, IL-6, antiproliferativer Faktor (APF), epithelialer Growth Faktor (EGF) und andere.

Die Studienresultate hinsichtlich dieser Biomarker sind interessant, der ideale Biomarker ist jedoch für das BPS noch nicht gefunden.

Studien fanden DANN Methylation in Urinproben von BPS-Patientinnen, grössere Studien fehlen jedoch hier.

Kim J. et al, Investig Clin Urol 2020;61 Suppl 1:58–22.

Kommentar

Zahlreiche Studien haben bereits Biomarker für Harnblasenkarzinome und BPS identifiziert, es gibt bereits kommerziell erhältliche Kits für Biomarker, die ein Harnblasenkarzinom identifizieren sollen. Weitere Studien müssen jedoch die Validität dieser Marker beweisen. Bis dieser Beweis angetreten ist, bleibt uns in der klinischen Praxis weiterhin die Zystoskopie mit der Exfoliationszytologie. Das gleiche gilt für das BPS.

Annette Kuhn

Inzidenz von okkulten ovariellen Neoplasien bei BRCA1/BRCA2-Trägerinnen

Mit zunehmender Anzahl an genetischen Beratungen und Testungen steigt auch die Anzahl prophylaktischer operativer Eingriffe, insbesondere die der bilateralen prophylaktischen Salpingovarektomien. Das Ausmass der Risikoreduktion durch diese Massnahme ist recht gut zu beziffern, weniger jedoch die Wahrscheinlichkeit, bereits bei diesem prophylaktischen Eingriff unerwartet auf eine Neoplasie zu stossen. In einer retrospektiven Studie wurden 564 solcher Eingriffe hinsichtlich dieser Fragestellung untersucht: in fast 10% (n = 7) der Fälle wurde ein intraepitheliales Karzinom (STIC) diagnostiziert, in 6% (n = 4) bereits ein Ovarialkarzinom (1 FIGO III, 3 FIGO I).

Rudaitis, V et al., EJOG 2020, article in press

Kommentar

Die vorliegende Analyse unterstreicht sehr eindrucksvoll die Relevanz der genetischen Testung und den Stellen-

wert der prophylaktischen Salpingovarektomie. Das Vorliegen bereits invasiver Karzinome bei einem solchen Eingriff stimmt nachdenklich und zeigt, dass das Zeitfenster für die chirurgische Prävention begrenzt ist.

Martin Heubner

Frühgeburtsprävention mit low-dose Aspirin

In einer der letzten Lancet-Ausgaben haben Hoffmann MK et al. [1] die Resultate einer placebokontrollierten, randomisierten Studie präsentiert, in der der Effekt von low-dose Aspirin (LDA) (81 mg) auf das Outcome der Schwangerschaft untersucht worden ist. Das Kollektiv waren Nullipara mit Einlingschwangerschaften. LDA wurde ab dem ersten Trimenon (6+0. bis 13+6. Woche) bis zur 36+0. Wochen gegeben. Das primäre Outcome war die Inzidenz einer Frühgeburt <37+0 Wochen. Eine ganze Reihe von sekundären Parametern wurden ebenfalls untersucht.

Nicht ganz überraschend haben die Autoren eine signifikante Reduktion der Frühgeburtslichkeit <37 Wochen (–11%) und speziell <34 Wochen (–25%) gefunden. Es wurden auch weniger Frühgeburten <34 Wochen infolge hypertensiven Komplikationen (–62%) in der Aspirin-Gruppe beschrieben. Die perinatale Mortalität war ebenfalls niedriger (–14%) bei sonst vergleichbaren maternalen und neonatalen Befunden. Die Einnahme von LDA war nicht mit einer erhöhten Nebenwirkungsinzidenz wie z. B. Blutungen i. w.S. assoziiert.

Nun, diese Studie ist sicher eine der grössten, welche den Einfluss von LDA auf den Ausgang der Schwangerschaft untersucht hat. Das Resultat ist indes ernüchternd und eigentlich vorhersehbar. Die Autoren fassen die bereits bestehende, reichhaltige Literatur nur kurz zusammen, skotomisieren aber zwei wichtige

Tabelle 1. Perinatales Outcome und geburtshilfliche Daten aus dem ASPIRIN Trial [1] unabhängig von der Aspiringabe

Komplikationen	Anzahl (n)	Prozent
hypertensive Komplikationen	677/11544	5.68%
Präeklampsie/Eklampsie	291/11879	2.45%
SGA	3074/10959	28.04%
Frühgeburt <37 Wochen	1422/11544	12.31%
perinatale Mortalität	573/11542 (4.96%)	49.64*
maternale Mortalität	21/11906 (0.18%)	176**

SGA: small for gestational age (nach Intergrowth21); *Todesfälle/1000 Lebendgeburten; **Todesfälle/100 000 Lebendgeburten

Studien. Eine ist die Metaanalyse von Ting-ting Xu et al. [2] und die zweite ist die wichtige ASPRE-Studie der FMF London [3]. In diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Aspirin die Frühgeburt signifikant (−19%) [2] senkt und dass 150 mg Aspirin ab dem 1. Trimenon bis 36 Wochen das Risiko einer frühen Präeklampsie (<37 Wochen) in einem speziell selektierten Kollektiv um 62% zu senken vermag [3]. Beide Arbeiten wurden mit keinem Wort in der folgenden Diskussion erwähnt. Dies wäre sicherlich interessant gewesen. Was sicherlich von Interesse ist, ist die Information, welche wir erhalten über die reproduktive Problematik von Frauen aus Gebieten mit tiefem und mittlerem Einkommen (zwei in Indien, Demokratische Republik Kongo, Guatemala, Kenya, Pakistan, und Zambia) (Tabelle 1).

Diese Zahlen zeigen, dass die Hauptproblematik in diesen Ländern weiterhin die hohe maternale Mortalität bleibt. Diese wird weder durch die LDA-Gabe noch durch die – glaube ich – bessere Betreuung der Frauen im Rahmen einer Studie verbessert. Obwohl in dieser Studie die Geburten <34 Wochen mit Hypertonie signifikant gesenkt werden konnten, war die Inzidenz von SGA-Kindern nicht unterschiedlich in bei-

den Studienarmen. Das erstaunt mich sehr, war auch in der ASPRE-Studie [3] so. Die Argumentation der Autoren der ASPRE-Studie war, dass das Studiensetting nicht gepowert war, um diese Frage zu beantworten. Aber offensichtlich reichen auch >3000 SGA-Kinder nicht aus, um einen protektiven Effekt von LDA zu zeigen. Was mich etwas beruhigt, ist die Aussage, dass Aspirin offensichtlich die Inzidenz einer vorzeitigen Plazentalösung nicht erhöht. In der Metaanalyse von Ting-ting Xu et al. [2] wurde eine signifikante Zunahme (+35%) gefunden! Dies wurde weder in dieser noch in der ASPRE-Studie gefunden [1, 2].

Luigi Raio

Literatur

- Hoffman MK, et al. Lancet 2020; 395:285–293.
- Ting-ting Xu, et al. J Clin Hypertens 2015; 17:567–573.
- Rolnik DL, et al. NEJM 2017; 377; 316–322.

Therapieadhärenz bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom unter antihormoneller Therapie

Die Therapieadhärenz bei der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms ist ein wichtiger Aspekt auch für die Langzeitprognose und spielt im Rahmen des Follow-ups der Patientinnen eine wichtige Rolle. Die Autoren untersuchten, welche Faktoren bei postmenopausalen Patientinnen unter endokriner Therapie mit einer niedrigen, mittleren oder hohen Therapieadhärenz einhergingen. In einer grossen „real-world“-Populations-basierten Studie verwendeten sie Daten aus gesundheitsbehördlichen Datenbanken in Ontario, Canada. Patientinnen ≥66 Jahre, die zwischen 2005 und 2010 mit einer adjuvanten endokrinen Therapie begannen, wurden analysiert. Die Therapieadhärenz wurde gemessen als „medical possession ratio“ (MPR) und eingeteilt in niedrig, mittel und hoch über einen Zeitraum von fünf Jahren. Insgesamt wurden 5692 Patientinnen mit adjuvanter

endokriner Therapie identifiziert. Davon hatten 13% eine niedrige, 13% eine mittlere und 74% eine hohe Adhärenzrate.

Niedrige Therapieadhärenzraten waren mit höherem Alter assoziiert. Hohe Therapieadhärenzraten fanden sich bei Frauen mit vorangegangener adjuvanter Chemotherapie und bei Frauen, die innerhalb von vier Monaten nach Therapiebeginn einen Follow-Up-Termin mit einem Onkologen hatten. Die nicht-adjustierte Survival-Analyse zeigte ein verbessertes Survival für Patientinnen mit hoher Therapieadhärenz, jedoch war dieser Effekt in der multivariaten Analyse nicht mehr zu detektieren.

Blanchette PS et al. Factors associated with endocrine therapy adherence among post-menopausal women treated for early-stage breast cancer in Ontario, Canada. *Breast Cancer Research and Treatment* volume 2020; 179:217–227.

Kommentar

Die Compliance von Patientinnen unter endokriner Therapie ist ein wichtiger Aspekt bei der Brustkrebsnachsorge. Obwohl in dieser Studie in der multivariaten Analyse keine Assoziation zum Survival gefunden wurde, legen frühere Studien diese nahe. Die Tatsache, dass ein kurzfristiges Follow-Up die Therapieadhärenz steigert, unterstreicht den Stellenwert der klinischen Nachsorge von Brustkrebspatientinnen.

Cornelia Leo

STAR-Trial: Präimplantationsgenetische Testung auf Aneuploidie (PGT-A) – Primum nil nocere!

Während das präimplantationsgenetische Screening (neue Nomenklatur: PGT-SR, PGT-M c.f. Fortpflanzungsmedizin up to date in diesem Heft) auf strukturelle chromosomale Störungen und auf vorbestehende monogenetische Erkrankungen (z.B. zysti-

sche Fibrose) unbestritten ist, wird das Testen auf Aneuploidien bei allen IVF/ICSI-Zyklen (PGT-A) sehr kontrovers diskutiert. Deshalb wurden die Ergebnisse des STAR-Trial, einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie zur Beurteilung der Vor- und Nachteile des PGT-A mittels Next Generation Sequencing (NGS) zur Embryoselektion bei Auftauzyklen mit grossem Interesse erwartet.

Die Randomisierung erfolgte bei 25- bis 40-jährigen Frauen während einer IVF/ICSI-Behandlung jedoch erst, nachdem nach fünf Tagen Kultur mindestens zwei Blastozysten zur Verfügung standen. In der einen Gruppe wurden die Embryonen biopsiert, sofort kryokonserviert und die biopsierten Trophoblastzellen auf Ploidität mittels NGS untersucht. Nur ein euploider Blastozyst wurde im Auftauzyklus replantiert (single embryo transfer, SET). In der Kontrollgruppe wurden die Blastozysten morphologisch beurteilt, kryokonserviert und im Auftauzyklus der morphologisch „beste“ für den Transfer ausgewählt (ebenfalls SET).

Resultate

Zielkriterium war die „ongoing pregnancy rate“ (OPR) in der 20. Schwangerschaftswoche. Das Durchschnittsalter der Patientinnen war 33,7 +/- 3,6 Jahre.

330 Patientinnen wurden in die PGT-A-Gruppe randomisiert, 333 Patientinnen erhielten nur eine morphologische Beurteilung.

Die OPR (Schwangerschaftsrate in der 20. Woche) war in beiden Gruppen gleich, sowohl bei der Schwangerschaftsrate pro Transfer (50% versus 46%) oder wenn man von der Randomisierung an rechnete (intention to treat) 41,8% versus 43,5%.

Eine Post-hoc-Analyse der Frauen zwischen 35 und 40 Jahren zeigte eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate (51%) nach PGT-A im Vergleich zu Kon-

trollen (37%). Allerdings nur bei der Berechnung pro Embryotransfer, aber nicht in der ITT-Analyse (zum Zeitpunkt der Randomisierung).

Kommentar

Die Autoren fanden es überraschend, dass trotz hoher Aneuploidierate (ca. 50%) eine PGT-A weder die Implantationsrate noch die OPR erhöhte, und meinten, dass es möglich sei, dass die Biopsie selbst schädigend sei und dadurch der Benefit einer PGT-A eingeschränkt wurde. Der zweite heiss diskutierte Punkt ist die Beurteilung von Mosaiken – in dieser Studie wiesen 16,8% aller getesteten Embryonen ein Mosaik auf – und wurden nicht transferiert. Bis heute ist aber nicht geklärt, wie repräsentativ die Diagnose Mosaik durch Analyse von lediglich ca. 3–5 Trophoblastzellen wirklich ist und ob nicht Embryonen mit Mosaik im Trophoblast durchaus eine Entwicklungschance zu einem normalen Embryo haben. Wir fassen nochmals zusammen: In der PGT-A-Gruppe waren nur 48% der Embryonen euploid und nur 35% bei den über 35-Jährigen. Da ist es schon erstaunlich, dass kein Unterschied feststellbar war zwischen den Gruppen (lebende Schwangerschaft bis zur 20. Woche: 50% bei PGT-A versus 45,7% bei Kontrollen). Auch bei der Untergruppe (über 35 Jahre) fand man bei der Intention-to-treat-Analyse (pro randomisierte Patientin) keinen Unterschied.

Mathematisch gesehen müsste die Implantationsrate bei der PGT-A zwingend höher sein, es sei denn Folgendes:

- 1. Diagnostische Irrtümer bei der PGT-A und das Problem der Mosaik (wie repräsentativ sind Mosaik bei 3–5 untersuchten Trophoblastzellen?) führten dazu, dass entwicklungsfähige Embryonen verworfen wurden.*
- 2. Die Trophoblastbiopsie selbst führte in einigen Fällen dazu, dass der punktierte Embryo iatrogen geschädigt wurde und sich deshalb nicht weiterentwickeln konnte.*

Nun könnte man argumentieren, dass bei dieser multi-zentrischen Studie mit vielen teilnehmenden Zentren

(wenige Patientinnen pro Zentrum) vielleicht die nötige Erfahrung (Diagnose, Trophoblastbiopsie) fehlte und „bessere, grössere“ Zentren günstigere Ergebnisse erzielen könnte. Möglich – aber es wäre noch zu beweisen.

Gibt es denn überhaupt einen Vorteil der PGT-A (Stand heute)? Die Kosten sind deutlich höher und der Erfolg erst nicht besser. Nicht wenige Patientinnen haben in dieser Situation gar keinen Transfer (was psychisch belastend ist). Das bisher öfter genannte Argument pro PGT-A, nämlich verkürzte Zeit bis zu einer Schwangerschaft, ist im Hintergrund dieser vorliegenden Zahlen sehr fraglich.

Der zweite Kommentator dieser Studie (Paulson, R.J. Fertil. Steril. 2019; 112:1013–1014) machte folgende einfache Rechnung: Bei der jüngeren Gruppe ist die Implantationsrate etwa 50%, bei Kontroll- und auch Studiengruppe, und die Aneuploidierate ist ebenfalls etwa 50%. Das heisst, eine Patientin mit 4 Blastozysten in der Kontrollgruppe kann vier Transfers haben. Bei einer Implantationsrate von 50% resultiert daraus die Geburt von zwei Kindern. Eine Patientin mit vier Blastozysten in der PGT-A-Gruppe hat ihre vier Embryonen biopsiert und zwei werden wegen Aneuploidie verworfen. Somit kann sie zwei Transfers haben mit einer Post-PGT-A-Implantationsrate von 50%, was zur Geburt von einem Kind führt.

Welche Auswirkungen diese Ergebnisse auf die Praxis der ART in Ländern (z. B. USA), wo PGT-A bereits häufig durchgeführt wird, haben wird (Zusatzkosten von \$ 3000–6000; Fertil. Steril. 2019; 111:1115) bleibt abzuwarten.

Eine Konsequenz dieses STAR-Trials ist, dass wir die Paare darüber informieren müssen, dass PGT-A die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit möglicherweise senkt und zusätzliche Kosten verursacht, die die Paare selbst tragen müssen. Es wird sogar geraten, PGT-A bis auf Weiteres nur noch im Rahmen von durch Ethikkommissionen bewilligten Studien anzuwenden (Fertil. Steril. 2019; 112:1047). Allerdings sind auch hier die

Bücher noch nicht definitiv geschlossen, bis noch mehr Daten vorliegen.

Auf was können wir in der Zukunft hoffen:

- 1. Eine bessere Einschätzung, was Mosaik wirklich bedeuten.*

- 2. Evtl. nichtinvasive Tests (z. B. durch die Analyse von zellfreier DANN in den Nährmedien im Blastozystenstadium und u. a.).*

Michael K. Hohl

Literatur

Munné, S. et al. Fertil. Steril. 2019; 112:1071–78, 1079.e1–e7.



... dass im Ovar keine Stammzellen gefunden wurden?

In einer umfassenden Analyse der Zellprofile von 24000 Zellen im Ovarikortex von 21 gesunden Frauen fand man zwar die Transkriptionsprofile von sechs Hauptzelltypen: Oozyten, Granulosazellen, Immunzellen, Endothelzellen, perivaskuläre Zellen und Stromazellen, aber keine ovariellen Stammzellen. Mit DDX4-Antikörpern konnten ovarielle Stammzellen ausgeschlossen werden (Wagner, M. et al., Nature Communic. 2020–11: 1147).

Kommentar

Durch einen Vergleich von Zellprofilen gesunder Patientinnen mit solchen mit Sterilität könnten zusätzliche Erkenntnisse gewonnen werden. Dass ovarielle Stammzellen therapeutisch genutzt werden könnten, lässt sich aufgrund dieser Daten vermutlich ausschliessen.

m.k.h.

... dass sich nach Hysterektomien eine Verbesserung der Sexualfunktion beobachten lässt?

In einer aktuell veröffentlichten niederländischen Studie mit über 500 Patientinnen wurde mittels eines Sexualitäts-Funktions-Scores (FSFI, standardisierter Fragebogen mit 19 Items) die

Sexualfunktion präoperativ sowie drei und zwölf Monate nach Hysterektomie ermittelt. Inkludiert wurden Frauen zwischen 18 und 65 Jahren mit jeweils benignen und elektiver Operationsindikation. Etwa die Hälfte der Patientinnen war zu allen drei Befragungszeitpunkten sexuell aktiv. Bei ihnen zeigte sich sowohl nach drei als auch nach zwölf Monaten eine signifikante Verbesserung der Sexualfunktion (Dedden S.J. et al., Eur J Obst. Gyn Repr Biol 2020, in press).

m.h.

... dass junge Frauen mit Harnretention häufig psychologische Komorbiditäten und funktionelle neurologische Störungen haben können?

Bei der International Consultation on Incontinence Research Society Meeting 2019 in Bristol gab es ein Panelmeeting mit internationalen Experten, die die aktuelle Literatur zum Thema vorstellten und diskutierten.

Genannt wurden bei Frauen, die an Harnretention leiden, Somatisierungstendenzen, Depressionen, Angststörungen, Zwangsstörungen und Gedächtnisstörungen. Ebenso wurden Studien genannt, die darauf hinweisen, dass eine Zunahme von Reizblasenbeschwerden durch sozialen Stress

gefördert wird – interessanterweise ein Aspekt, den uns Patientinnen mit Reizblase in der Sprechstunde ausgesprochen oft schildern. Eine Harnretention kann durch soziale Stresssituationen ausgelöst werden.

Als Risikofaktor für Blasenstörungen werden in diesem Artikel ebenfalls sexuelle Traumata und Missbrauch genannt.

Weitere Studien sind sicherlich notwendig, um die Zusammenhänge zwischen Psyche und Blase näher zu klären, bei denen natürlich auch Medikamente ihre Rolle spielen können (Panicker J.N. et al, Neurourol Urodyn 2019; 1–10; <https://doi.org/10.1002/nau.24233>).

a.k.

... dass eine Dysmenorrhoe ein Risikofaktor für die Entwicklung eines chronischen Schmerzsyndroms ist?

In einer systematischen Übersichtsarbeit konnte gezeigt werden, dass eine Dysmenorrhoe ein Risikofaktor für die Entwicklung von chronischen Unterbauchschmerzen und allgemeinen chronischen Schmerzen ist. 32 wissenschaftliche Studien wurden systematisch analysiert. Über 30% der analysierten Studien wurden als qualitativ schlecht, 56% als mässig und nur 12,5% als qualitativ hoch eingestuft. Sowohl das Vorkommen als

auch der Schweregrad von chronischen Unterbauchschmerzen und anderen chronischen Schmerzen waren positiv mit einer Dysmenorrhoe assoziiert. Entsprechend den Resultaten von acht Studien (mit 6689 Frauen) hatten Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen eine 2,43-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einer Dysmenorrhoe zu leiden im Vergleich zu Frauen ohne chronischen Unterbauchschmerzen. In 11 Studien mit 3750 Probandinnen konnte gezeigt werden, dass Frauen mit nicht im Unterbauch lokalisierten chronischen Schmerzen eine 2,62-mal erhöhte Wahrscheinlichkeit hatten, an einer Dysmenorrhoe zu leiden als Frauen ohne chronische Schmerzen (Rui L et al.; AJOG (2020): <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.002>).

Kommentar

Diese Arbeit zeigt, dass es wichtig ist, eine anamnestisch erwähnte Dysmenorrhoe zu behandeln, um einen Übergang zu chronischen Schmerzen zu verhindern.

m.d.m.

... dass neue Brustkrebsmedikamente in den USA ca. 12 Monate früher als in Europa zugelassen werden?

Die Autoren haben die Zulassung neuer Brustkrebsmedikamente durch die FDA (United States

Food and Drug Administration) und die EMA (European Medicines Agency) im Zeitraum 1995 bis 2018 untersucht. In dieser Zeitspanne wurden gesamthaft 29 Brustkrebsmedikamente zugelassen, 17 davon erhielten eine Zulassung sowohl von der FDA als auch von der EMA (darunter alle Zulassungen seit 2008). Ein Grossteil der durch die FDA zugelassenen Medikamente profitierte von speziellen regulatorischen Pathways, währenddessen die EMA keinem dieser Medikamente ein spezielles regulatorisches Programm gewährte. Neue Brustkrebsmedikamente wurden in den USA ca. 12 Monate früher als in Europa zugelassen und der Zulassungsprozess dauerte in Europa mehr als doppelt so lange (Leo CP et al., Cancers [Basel]. 2020; Feb 13;12[2]. pii: E437. doi: 10.3390/cancers12020437).

c.l.

... dass die Steroidgabe im Rahmen der Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburtlichkeit (oder auch prophylaktisch) auch in Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären, metabolischen und auch psychiatrischen Störungen im adulten Leben gesehen werden?

Kommentar

Und wieder einmal wird hier in einem Pädiatrie-Journal etwas über

eine mögliche, negative Langzeitbeeinflussung der Gesundheit durch antenatale Steroide berichtet. Viele Informationen über kurz- und mittelfristige Effekte (und Nebenwirkungen) haben wir ja aus dieser Ecke der Medizin und meist aus randomisierten Studien. Leider ist unser Wissen über Langzeiteffekte nur lückenhaft. Frau Jude umschreibt sehr klar diese Lücke und fasst eine ganze Reihe von Kohortenstudien zusammen, welche einen negativen Effekt im Sinne eines „induzierten fetal origin of adult disease“ aufzeigt. Das Problem der Steroide – wie vieles in der Geburtshilfe (Tokolyse, Bettruhe, Antibiotika u. v. m.) – ist unsere Unfähigkeit, die Kollektive zu identifizieren, welche maximal von dessen Wirkung profitieren würden.

(Jode A. H. J Pediatr 2020; 217: 184–188)

l.r.

... dass venöse Thromboembolien unter Hormonsubstitution mit Testosteron auftreten können?

Das Thromboembolierisiko bei Östrogentherapien, insbesondere Ethinyloestradiol, ist uns bekannt. Der aktuelle Fall beschreibt einen 17-jährigen Patienten mit Transgender-Diagnose, der unter Testosteronsubstitutionstherapie mit Testosterone Cypionat 40 mg zweiwöchentlich eine akute Lungenembolie erlitt.

Es bestanden keine weiteren Risikofaktoren wie Rauchen, chirurgische Eingriffe, und eine Thrombophilieabklärung war negativ. Dieser meines Wissens erstmals publizierte Fall einer Thromboembolie eines Adoleszenten unter Testosterontherapie wirft Fragen auf; ätiologisch kann sicherlich eine Konversion des Testosterons zum 17 β Oestradiol durch Aromatase mit konsekutiv erhöhten Oestrogenspiegeln diskutiert werden (Fan E.M. et al. Hematol Oncol; www.jphonline.com).

a.k.

... dass eine vaginale Geburt bei Zwillingen und Zustand nach Sectio durchaus möglich ist?

Kommentar

Gute Neuigkeit. In der Schweiz haben wir etwa 1700 Zwillinge pro Jahr, d. h. etwa 2% der Schwangerschaften. Es gibt aus der Schweiz keine guten Zahlen über die Kombination Zustand nach Sectio und Zwillinge. Etwa 17% (Daten aus der ASF-Statistik) der Frauen, welche zur Geburt kommen, hatten eine Sectio in der Vorgeschichte. Wahrscheinlich ist dies bei Zwillingen etwas höher. Wenn ich aber auch von einer ähnlichen Prävalenz ausgehe bei Zwillingsmütter, dann wären das etwa 300 Fälle. Falls 50% vaginal gebären würden, könnten wir in der CH etwa 0.5% der

Sectiorate senken. Das tönt etwas minimalistisch, ist es auch. Aber jedenfalls können wir den Müttern, welche das wünschen, auch ohne schlechtes Gewissen sagen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass es geht, nicht anders ist als bei der Einlingschwangerschaft.

(Kabiri D et al. AJOG 2019; 220: 336-347)

l.r.

... dass Indocyaningrün auch in der Diagnostik und Therapie der Endometriose angewendet werden kann?

Die intraoperative Darstellung peritonealer Endometrioseherde kann eine Herausforderung sein. Diese prospektive Studie hat an 63 Patientinnen eine neue Technik zur Visualisierung peritonealer Endometriose mittels Indocyaningrün (ICG) und Nahinfrarotlicht (NIR) untersucht. ICG ist eine fluoreszierende, farbige Verbindung, die in der Humanmedizin im Rahmen zahlreicher diagnostischer Verfahren angewendet wird. Intravenös verabreicht wird der Farbstoff sowohl in der Ophthalmologie, als auch bei zahlreichen Untersuchungen der Inneren Medizin seit vielen Jahren verwendet. Seit einigen Jahren wird ICG ebenfalls in der Gynäko-Onkologie zur Identifikation von Sentinellymphknoten erfolgreich gebraucht.

In dieser Studie wurde ICG intravenös in einer Dosierung von 0,3 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die diagnostische Aussagekraft von ICG bei Endometriose erwies sich als klein. Eine Expositionszeit des ICGs über 20 Minuten, keine abdominalen Voroperationen sowie ein frühes Endometriosestadium hatten einen signifikant positiven Effekt auf die ICG-Detektionsrate. NIR-ICG imaging zeigte sich jedoch als sehr hilfreich bei der Abgrenzung tiefinfiltrierender Endometrioseherde von gesundem Gewebe (Siegenthaler F, et al.; Acta Obstet Gynecol Scand [2020]; doi: 10.1111/aogs.13803).

Kommentar

Bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose kann die intra-ureterale Injektion von ICG die Identifikation der Ureteren erleichtern und die Einlage eines Doppel-J-Ureterkatheters meistens ersetzen.

m.d.m.

... dass Endometrioserezidive häufig mit einer Progression der Krankheit vergesellschaftet sind?

Endometrioserezidive nach Operationen sind eine grosse Herausforderung. Bis anhin wusste man jedoch nicht, ob gewisse Endometriose-Formen früher rezidivieren als andere und ob Rezidive auch

mit einer Evolution der Krankheit vergesellschaftet sind.

Diese Langzeit-Kohortenstudie untersuchte Daten von 322 Endometriose-Patientinnen, die im Zeitraum von 1997 bis 2018 wegen mindestens einem Endometrioserezidiv erneut operiert wurden. Die Studie zeigt, dass bei den drei Endometriose-Subtypen [peritoneale Endometriose (SUP), ovarielle Endometriose (OMA) und tief infiltrierende Endometriose (TIE)] sich die Zeitdauer zum Rezidiv nicht unterscheidet. Ein hoher Anteil von initial SUP-Patientinnen zeigte OMA (17.9%) oder TIE Läsionen (48.2%) bei der Rezidiv-Operation. Ausserdem zeigte ein hoher Anteil von initial OMA Patientinnen eine TIE (39.5%) beim Rezidiv. Zusammenfassend konnte bei einer erheblichen Anzahl der Patientinnen eine Läsion-Subtyp-Progression beobachtet werden (Nirgianakis K, et al.; Study J Clin Med (2020): doi: 10.3390/jcm9020496).

Kommentar

Die meisten Experten sind sich einig, dass Endometriose als chronische Krankheit angesehen werden muss. Deshalb sollte, um ein Fortschreiten der Krankheit zu verhin-

dern, mit den betroffenen Frauen immer die Möglichkeit einer Langzeittherapie besprochen werden.

m.d.m.

... dass der Zerfall eines Proteinkomplexes (Cohesin) für die Alterung der Eizellen verantwortlich sein soll?

Forscherinnen des Max-Planck-Instituts in Göttingen und der Bourn Hall Clinic untersuchten gespendete junge und gealterte Eizellen (von ca. 40 Jahre alten Frauen). Sie fanden heraus, dass ein Proteinkomplex (Cohesin) mit zunehmendem Alter zerfällt und dadurch zu Fehlern bei der Meiose II führt.

Zur Erinnerung: In der ersten Phase im Mutterleib (ca. bis zur 20. SSW) werden die Oozyten gebildet. Das heisst, eine 40-jährige Frau hat 40 Jahre alte Eizellen, welche im aktuellen Zyklus (Miose II) unmittelbar vor der Fertilisation den Chromosomensatz von 46 auf 23 halbiert. Dies geschieht durch den Spindelapparat, der die in der Mitte der Zelle aufgereihten Chromosomen mittels starker Zugkräfte innert Stunden auseinanderzieht. Die

Spindelfasern haften dabei an DNA-dichten Regionen der Chromosomen, den Kinetochoren.

Die Autorinnen wiesen als Erstes in den gespendeten Eizellen der älteren Frauen einen niedrigeren Gehalt von Cohesin, welches eine Stützwirkung auf die Kinetochoren ausübt, nach, wodurch die Stabilität und Integrität der Kinetochoren reduziert wird. Dieser Vorgang konnte elegant bestätigt werden durch eine künstliche Reduktion des zellulären Cohesins bei Eizellen jüngerer Frauen, was dann wegen insuffizienter Bindung an den Spindelapparat zu einem abnormalen Chromosomengehalt nach der Meiose führte (Aneuploidie). (Zielinska, A. P. et al. Current Biol. 2019; 22: 3749–3765; e7).

Kommentar

Die Eizellalterung ist ein zentrales Problem der Fortpflanzungsmedizin. Die Aufklärung von Vorgängen, welche zu einer chromosomalen Instabilität (→ Aneuploidie, → Implantationsversagen, → Aborten) bei älteren Eizellen führen, ist ein wichtiger Erkenntnisfortschritt, auf dem man vielleicht therapeutische Ansätze aufbauen könnte.

m.k.h.

Prof. Michael D. Mueller
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Inselspital Bern

Perivaskulärer epitheloidzelliger Tumor (PECom)

Die 18-jährige Patientin meldete sich bei ihrer behandelnden Frauenärztin wegen rezidivierenden Bauchkrämpfen und allgemeinem Unwohlsein. Im Ultraschall zeigte sich eine grosse Raumforderung vor dem Uterus von $8 \times 8 \times 10$ cm, im MRI konnte ein Sarkom nicht ausgeschlossen werden.

Die junge Patientin meldete sich bei ihrer Gynäkologin wegen gelegentlichen diffusen Bauchkrämpfen und Unwohlsein, jedoch ohne spezifische Symptome. Die gynäkologische Anamnese war unauffällig: Menarche mit 13 Jahren, regelmässiger Zyklus unter Ovulationshemmer, keine Dysmenorrhoe, keine Dyschezie, keine Dyspareunie, weder Stuhl- noch Miktionsprobleme. Bei der gynäkologischen Untersuchung konnte ein

prallelastischer Tumor im mittleren Unterbauch palpirt werden. Sonographisch zeigte sich eine $8 \times 8 \times 10$ cm grosse suspekta Raumforderung vor dem Uterus, weshalb ein MRI indiziert wurde. Im MRI wurde eine zentral zystisch degenerierte Raumforderung ventral des Uterus liegend ($7,2 \times 7,5 \times 9,3$ cm) nachgewiesen mit zystischer zentraler Degeneration und Einblutung am Übergang solide/zystische Komponente (Abb. 1). Eine sichere Abgrenzung zum Uterus war nicht möglich, mehrere Lymphknoten mit nicht abgrenzbarem Fetthilus konnten inguinal beidseits im MRI nachgewiesen werden. Ein Sarkom konnte bildgeberisch nicht ausgeschlossen werden. Die Tumormarker waren alle im Normbereich (CA-125; CEA; Alpha-Foetoprotein; Inhibin).

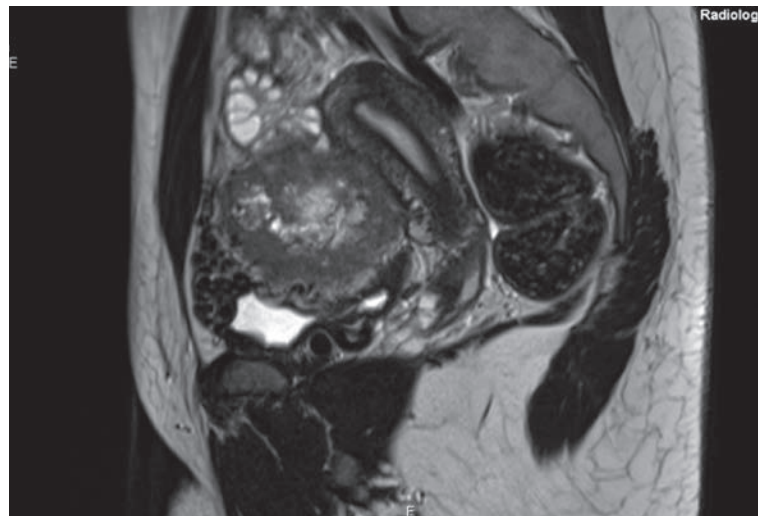
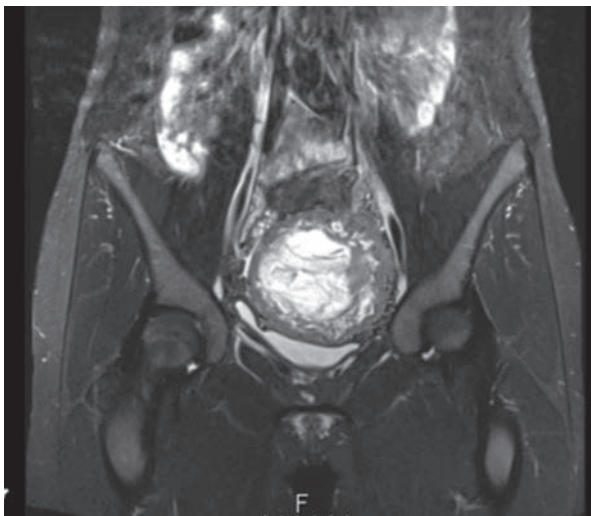


Abb. 1. Präoperatives MRI

Bei Verdacht auf Uterustumor wurde die Operation mit einer Laparoskopie begonnen. Der Oberbauch und der Darm waren unauffällig. Im Unterbauch zeigte sich ein zarter Uterus mit unauffälligen Tuben und Ovarien beidseits. Das Peritoneum war allseits frei, es konnte kein Aszites festgestellt werden. Prä-

peritoneal konnte ein über tennisballgrosser, stark vaskularisierter und wenig mobiler Tumor ventral der Harnblase, im Bereich des Urachus, nachgewiesen werden (Abb. 2A–B, 3A–B). Die intraoperativ durchgeführte Zystoskopie zeigte ein unauffälliges Urothel, unauffällige Ureterostien beidseits sowie eine Impres-

sion am Blasendach (Abb. 4). Da der Tumor präperitoneal war und präoperativ ein Sarkom nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde, um eine intraperitoneale Streuung zu verhindern, eine Pfannenstiellaparotomie durchgeführt. Um den Tumor zeigten sich dicke venöse Geflechte, welche schrittweise ligiert und durchtrennt wurden. Der Tumor wurde zirkumferenziell aus dem präperitonealen Abdominalbereich entfernt. Nach Setzen von Clips am Urachus nahe zum

Nabel hin, musste, um den Tumor in toto entfernen zu können, eine Teilzystektomie im Bereich des Blasendaches durchgeführt werden, da die Blasenmuskulatur mitinvolviert war. Nach vollständiger Entfernung des Tumors wurden die im MRI beschriebenen auffälligen Lymphknoten entlang der Arteria Iliaca externa entfernt. Im Schnellschnitt zeigte sich ein mesenchymaler low grade Tumor, weshalb der Eingriff beendet wurde.

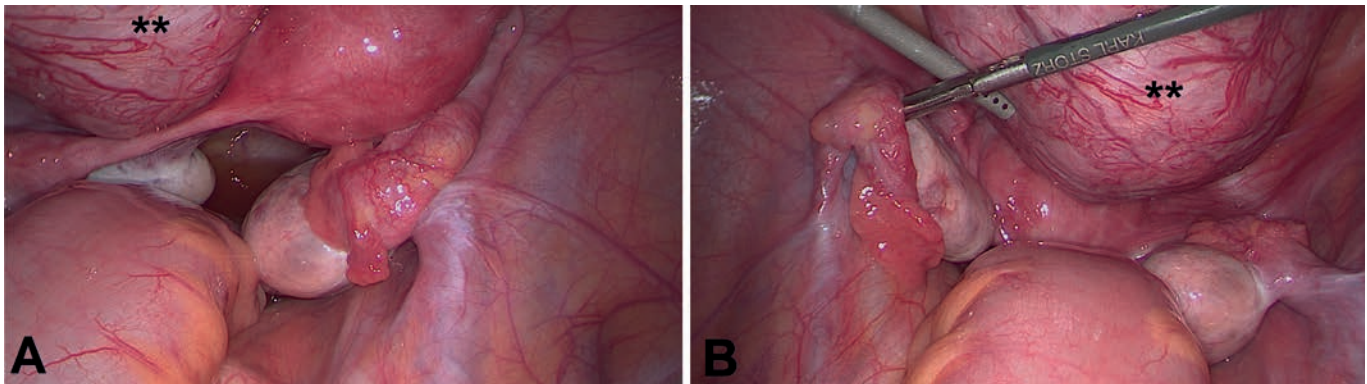


Abb. 2A und 2B. Unauffälliger Uterus mit unauffälligen Ovarien und Tuben beidseits, davor gelegener präperitonealer Tumor (**)

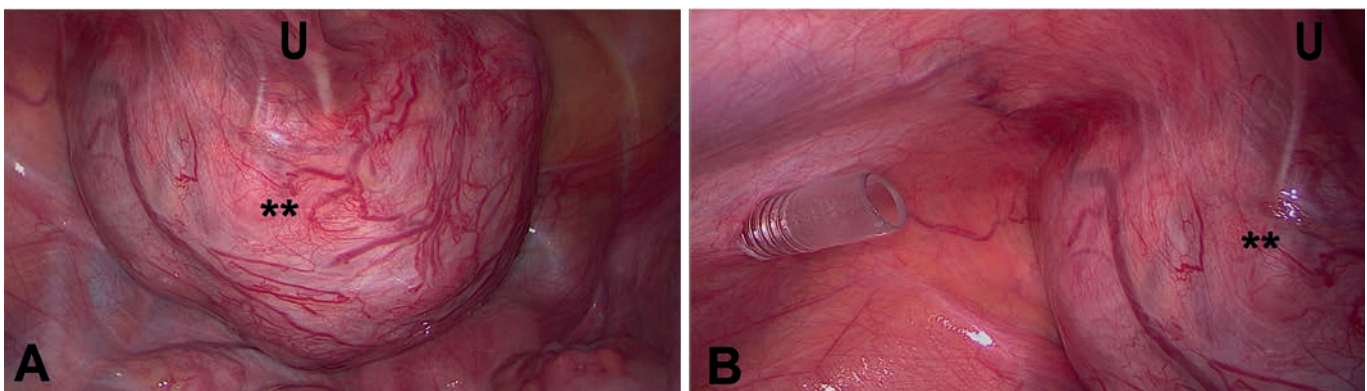


Abb. 3A und 3B. Grosser stark vaskularisierter Tumor (**), Urachus (U)

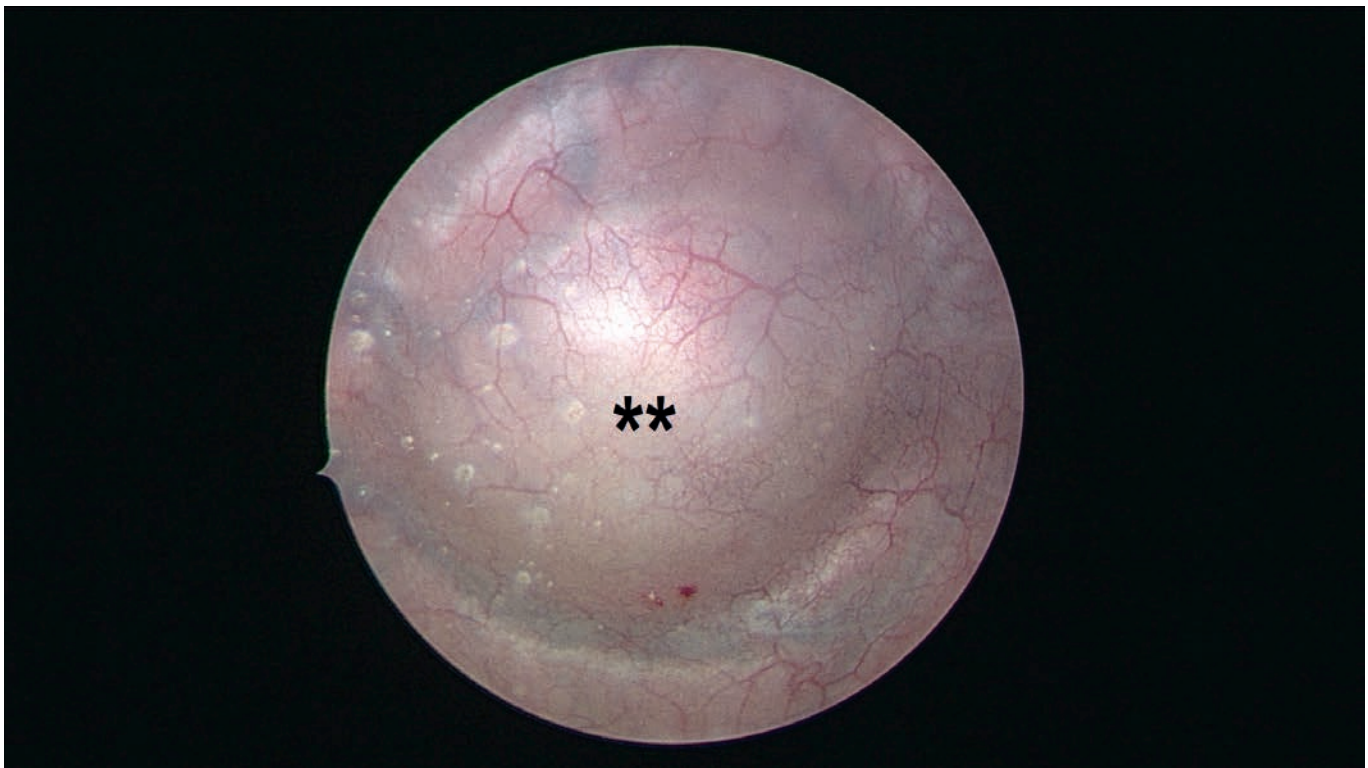


Abb. 4. Zystoskopie mit Impression des Blasendaches

Die endgültige histologische Aufarbeitung zeigte einen epitheloidzelligen Tumor mit zentraler Nekrose und einer Mitoserate von 6/50 HPF. Die Tumorzellen waren immunhistochemisch positiv für Aktin, Caldesmon und HMB45 und negativ für Desmin, Myogenin, CD34, ERG, c-kit, DOG1, beta Catenin, S-100, STAT6, SOX10 und Melan A. Aufgrund der Histomorphologie und des immunhistochemischen Profils handelte es sich um einen Perivaskulären Epitheloidzelligen Tumor (PECom).

PECome sind seltene mesenchymale Tumore, ausgehend von perivaskulären, glattmuskulär differenzierten Zellen mit epitheloider Morphologie und immunhistochemischer Koexpression von glattmuskulären

und melanozytären Markern. Eine der häufigsten Lokalisationen dieser Entität ist das weibliche Genitale, meist vom Uterus ausgehend [Agrawal P. et al.; JMIG (2020)]. Das erste PECom des Uterus wurde 1996 beschrieben [Pea M. et al.; Am J Surg Pathol 1996; 20: 1149–1153]. Seither wurden in der Weltliteratur über 150 Fälle von PECom berichtet, in einem Drittel der Fälle handelte es sich um PECom des Uterus. Manche von diesen Tumoren, meist PECome extrauteriner Lokalisation, treten bei tuberöser Sklerose auf. Bei der oben erwähnten Patientin wurde dies ausgeschlossen.

PECome kommen häufiger bei prämenopausalen Frauen vor und manifestieren sich meistens mit atypi-

schen uterinen Blutungen und unspezifischen Unterbauchschmerzen.

Die Therapie besteht in einer vollständigen Entfernung des Tumors, bei uterinen PEComen sollte eine Hysterektomie in Erwägung gezogen werden. Nach histologischer Sicherung wird, in Anbetracht der häufigsten Metastasierungsmöglichkeiten der PECome in Lunge, Leber und gelegentlich in das Skelettsystem ein CT von Thorax und Abdomen durchgeführt. Die Stadieneinteilung erfolgt entsprechend der FIGO- bzw. TNM-Klassifikation der Leiomyosarkomen [FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* (2009); 104: 179]. Nach ausgeschlossener Metastasierung ist eine weitere Therapie nicht notwendig.

Grundsätzlich sind PECome von unsicherem malignen Potential, die Prognoseeinschätzung ist aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren jedoch schwierig. Entsprechend der Literatur kann mit einer Gesamtüberlebensrate von 92% gerechnet werden, wobei knapp ein Fünftel der Patientinnen am Ende einer Beobachtungszeit von median 30 Monaten Metastasen oder ein Lokalrezidiv aufweisen [Folpe AL et al.; *Am J Surg Pathol* (2005); 29: 1558–1575]. Bei unserer Patientin waren mehrere prognostische Marker erfüllt, die für ein höheres Risiko für ein aggressives Verhalten gesprochen haben: Grösse >5 cm, Mitose-

rate >1/50 HPF sowie Nekrose. Die morphologischen Hinweiszeichen auf einen malignen Verlauf sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Morphologische Hinweiszeichen auf einen malignen Verlauf. Wenn zwei der genannten Kriterien erfüllt sind, ist ein maligner Verlauf sehr wahrscheinlich.

Tumorgröße > 5 cm
Infiltratives Wachstum
Gefäßinfiltration
Vorhandensein koagulativer Nekrosen im Tumor
Starke nukleäre & zelluläre Polymorphie
Hohe Zellularität
> 1 Mitose in 50 hochauflösenden Mikroskopfeldern (400-fache Vergrößerung).

PECome werden im klinischen Follow-up wie Leiomyosarkome beobachtet. Im Falle eines Rezidivs oder einer Metastasierung kann bei positivem Rezeptornachweis im Tumor eine antiöstrogene Therapie versucht werden. [Takeda T et al.; *Obstet Gynecol* 2008; 112 (2 Pt 2): 491–493]. Bei extragenitalen Tumoren aus der Gruppe der PECome wurde über eine erfolgreiche Therapie mit mTOR-Inhibitoren berichtet [Wolff N et al.; *J Clin Oncol* 2010; 28: e65–e68].

PD Cornelia Leo
Frauenklinik
Kantonsspital Baden

Highlights vom San Antonio Breast Cancer Symposium

Das 42. San Antonio Breast Cancer Symposium fand vom 10. bis 14. Dezember 2019 statt. Einige Highlights des Kongresses sind im Folgenden zusammengefasst.

Östrogenmonotherapie senkt die Brustkrebsinzidenz: Ergebnisse der randomisierten, placebo-kontrollierten Trials der Women's Health Initiative

Rowan Chlebowski, UCLA, Los Angeles/USA, stellte das 19-Jahres-Follow-up aus zwei randomisierten, placebo-kontrollierten Trials der Women's Health Initiative (WHI) vor. Hier ging es um den Langzeiteinfluss der Hormonersatztherapie mit kombinierten Östrogen/Gestagen-Präparaten bzw. mit Östrogenmonotherapie auf die Brustkrebsinzidenz. In dieser Studie reduzierte die Östrogenmonotherapie sowohl die Brustkrebsinzidenz als auch das Risiko, am Brustkrebs zu versterben. Die Kombinationstherapie hingegen steigerte sowohl die Brustkrebsinzidenz als auch die brustkrebsassoziierte Mortalität. Diese Effekte persistierten auch noch Jahre nach der Beendigung der HRT. Insgesamt wurden 27.347 postmenopausale Patientinnen im Alter von 50–79 Jahren in die beiden Studien eingeschlossen. Die Daten dieser Studie stehen im Gegensatz zu einer grossen Metaanalyse der *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* aus dem Jahr 2019, in der 58 Observationsstudien ausgewertet wurden. Hier wurde gezeigt, dass beide Hormontherapien (die Kombinationstherapie und auch die Östrogenmonotherapie) mit einer Steigerung der Brustkrebsinzidenz einhergingen [1]. Zudem wurde in der Million Women Study für beide Therapieformen (Kombination und Mono) eine signifikant gesteigerte Brustkrebsmortalität gezeigt.

Auch wenn die Charakteristika der Teilnehmer der verschiedenen Studien (randomisierte-placebokontrollierte WHI-Studien versus der in der Metaanalyse zusammengefassten Observationsstudien) verschieden

waren, lassen sich die beobachteten Unterschiede in Bezug auf die Brustkrebsinzidenz für R. Chlebowski nur schwer vereinbaren.

In den WHI-Studien kamen konjugierte equine Oestrogene (CEE) plus Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder CEE-Mono zum Einsatz. Ob sich die Studienresultate auch auf andere Präparate, Dosierungen und Regime übertragen lassen, bleibt letztlich unklar.

Teilbrust- versus Ganzbrustbestrahlung bei low-risk Mammakarzinomen

Im Zuge der Deeskalation der lokalen Therapien wurden von Icro Meattini, Florenz/Italien, die 10-Jahres-Follow-up-Daten einer Phase 3-Studie vorgestellt, die eine Teilbrustbestrahlung (Accelerated partial breast irradiation, APBI) mit der Ganzbrustbestrahlung (whole breast irradiation, WBI) bei ausgewählten Patientinnen mit frühem Brustkrebs untersuchte. Patientinnen über 40 Jahre mit frühem Brustkrebs (max. Tumorgrosse 25 mm) wurden randomisiert und erhielten entweder die WBI (50 Gy in 25 Fraktionen, gefolgt von einem Boost auf das Tumorbett von 10 Gy in fünf Fraktionen) oder die APBI (Gesamtdosis von 30 Gy auf das Tumorbett in fünf Fraktionen).

Nach zehn Jahren war die Rate für das Inbrust-Rezidiv (IBTR) in beiden Armen nicht signifikant verschieden. Das Inbrust-Rezidiv war generell ein seltenes Event (APBI-Gruppe: 10-Jahres IBTR 3.74%, 9 events; 95% CI: 1.5;6.3 und WBI-Gruppe: 10-Jahres IBTR 2.5%, 6 events; 95% CI: 0.7;4.5). Auch das Gesamtüberleben, das brustkrebspezifische Überleben, das fernmetastasenfreie Überleben und die loko-regionäre Rezidivkontrolle waren vergleichbar.

Bezüglich der Nebenwirkungen und der kosmetischen Ergebnisse zeigte der APBI-Arm signifikant bessere Ergebnisse. Damit könnte diese Teilbrustbestrahlung

mit fünf Tagen Bestrahlung bei Patientinnen mit low-risk Mammakarzinom als neuer Standard diskutiert werden.

Vielversprechende neue Substanzen bei metastasiertem, HER2-positiven Mammakarzinom

Von Ian Krop, Dana-Farber Cancer Institute, Boston/USA, wurden die Daten der Phase-II-Studie mit der neuen Substanz Trastuzumab Deruxtecan vorgestellt. Hierbei handelt es sich um ein Antikörper-Drug-Konjugat, wobei ein Topoisomerase I-Inhibitor (DXd)-Payload über einen Tetrpeptid-Linker an einen humanisierten HER2-Antikörper gebunden ist. In dieser Phase-II-Studie wurden 253 Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positiven Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor im Median bereits sechs Therapien im metastasierten Setting erhalten hatten. Darunter Trastuzumab Emtansine (T-DM1) (100 %), Trastuzumab (100 %), Pertuzumab (65.8 %), andere anti-HER2-Therapien (54.3 %), Hormontherapien (48.9%) und andere Systemtherapien (99.5 %). Die *overall response rate* (ORR) lag bei 60.9%, darunter 6% mit einer Komplettremission und 54.9% mit partieller Remission.

Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 14.8 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 16.4 Monaten. Das mediane overall survival (OS) wurde noch nicht erreicht. Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 86%.

Die Verträglichkeit der Therapie war insgesamt gut. Jedoch trat bei 13.6% der Patientinnen eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) auf (Grad 1 oder 2 bei 10.9%, Grad 3 bei 0.5%, kein Grad 4, vier Todesfälle (2.2 %). Damit ist die ILD eine sehr ernst zu nehmende Sorge und ein konsequentes Management ist erforderlich.

Insgesamt ist Trastuzumab Deruxtecan eine vielversprechende Substanz bei Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positiven Mammakarzinom. Die Substanz wurde im Dezember 2019 von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA zugelassen.

Eine weitere vielversprechende Substanz für den Einsatz beim metastasierten, HER2-positiven Brustkrebs wurde von Rashmi Murthy, MD Anderson Cancer Center, Texas/USA, vorgestellt. Im HER2CLIMB-Trial führte die Zugabe des Tyrosinkinase-Inhibitors Tucatinib zu Trastuzumab und Chemotherapie zu einer Verbesserung sowohl des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens. Der Trial war placebokontrolliert, die Patientinnen waren stark vorbehandelt und auch Patientinnen mit Hirnmetastasen waren zugelassen. Tucatinib hat damit das Potential, zu einer neuen Standardtherapie bei Patientinnen zu werden, die bereits drei Anti-HER2-gerichtete Therapien erhalten haben. Die Substanz ist momentan noch nicht zugelassen.

Neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Zwei Studien im neoadjuvanten Setting mit zwei verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren wurden beim SABCS 2019 vorgestellt.

Gianni et al. stellten präliminäre Daten des NeoTRI-PaPDL1 trial vor. Sie behandelten Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs (TNBC) neoadjuvant mit Carboplatin/nab-Paclitaxel mit oder ohne den Anti-PD-L1-Inhibitor Atezolizumab. Die Hinzugabe von Atezolizumab führte nicht zu einer signifikanten Verbesserung der pathologischen Komplettremissionsrate (pCR) (43.5% versus 40.8 %). Der primäre Endpunkt der Studie (event-free survival nach fünf Jahren) ist noch nicht erreicht.

In der Keynote-522-Studie wurde bei Patientinnen mit TNBC im neoadjuvanten Setting eine Chemotherapie appliziert, entweder mit dem Anti-PD-1-Inhibitor Pembrolizumab oder mit Placebo. Die Daten waren von Peter Schmid, London/UK, bereits auf dem ESMO 2019 vorgestellt worden und zeigten eine signifikante Verbesserung der pathologischen Komplettremission in der Gruppe, die Pembrolizumab erhielt. Auch ein Trend zugunsten einer Verbesserung des rezidiv-freien Überlebens nach 18 Monaten follow-up wurde berichtet.

Auf dem SABCS nun stellte P. Schmid Daten der Subgruppe mit Lymphknotenbefall vor: Auch in dieser Gruppe wurde durch Hinzugabe von Pembrolizumab eine Verbesserung der pCR-Rate erreicht.

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren könnten „practice-changing“ werden bei Patientinnen mit dem aggressivsten Brustkrebs-Subtyp (TNBC), für den die Thera-

pieoptionen zum jetzigen Zeitpunkt begrenzt sind und ein sehr hoher medizinischer Bedarf vorliegt.

Der SABCS 2019 hat mehr als 7000 Teilnehmer aus 90 Ländern zusammengebracht, um sich über die aktuellsten Entwicklungen in der Therapie des frühen und metastasierten Mammakarzinoms zu informieren und mit den Experten direkt ins Gespräch zu kommen. Insbesondere für das HER2-positive, aber auch für das triple-negative Mammakarzinom sind durch den Einsatz neuer Substanzklassen neue Standards auf dem Weg in die Klinik.

Literatur:

1. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 2019;394:1159–68.

Persönlich: Fertig!

Über den Umgang mit Fristen und wie man mit Deadlines fertig wird

Es ist jedes Mal das Gleiche. Leider.

Die Deadline für die Eingabe von Abstracts oder Vorträgen ist ja meistens schon mehrere Monate im Voraus bekannt. Ob SGGG Jahreskongress, IUGA, ICS – wir wissen tatsächlich meistens sogar ein halbes Jahr oder länger, wann wir unsere Arbeiten einreichen müssen. Solange die Frist noch weit weg ist, planen, überlegen und besprechen wir noch mal. Am Ende herrscht Stress pur. Die Abstracts werden frühestens am Abend vor der Deadline in meiner Mailbox erwartet, was bedeutet, dass ich einen gemütlichen Abend habe.

Mit diesen Fristen ist es wie mit einem Elefanten; wenn er weit weg ist, ist er ganz klein und vernachlässigbar; kurz vor der Frist wächst er dann zu einem grossen grauen Ungeheuer, das uns den Weg wohin auch immer versperrt und uns dirigiert.

Einige Kollegen meinen, unter Zeitdruck besser arbeiten zu können, ich gehöre eindeutig nicht dazu und habe meine Arbeiten gerne geplant und nicht last minute fertiggemacht.

Aus diesem Grunde habe ich mir folgende Grafik ausgedacht, die im Alltag sehr hilfreich ist; alle Deadlines und Fristen können nach Wichtigkeit und Dringlichkeit klassifiziert werden:

	Dringend	Nicht dringend	Massnahme
Wichtig	X		Sofort erledigen
Wichtig		X	Terminieren und erledigen
Unwichtig	X		Delegieren
Unwichtig		X	Nix machen

Vermutlich liessen sich alle unsere Tätigkeiten so einteilen und wohl auch unser Leben damit erleichtern. Ein mutmassliches Problem könnte aus den unterschiedlichen Ansichten, was wichtig ist und was nicht, entstehen; dies bietet auch im häuslichen Bereich durchaus Diskussionsstoff.

Ähnlich wie bei den Känguru-Chroniken, in denen der Unterschied zwischen Mein und Dein als lediglich bürgerliche Kategorie klassifiziert wird, gibt es bei der Klassifizierung der Prioritäten wohl ähnlich unterschiedliche Ansichten.

Das Delegieren unwichtiger Dinge fällt dem einen leicht, dem anderen schwer; es soll aber wahre Meister in dieser Disziplin geben, und ich bin sicher, jedem von uns fallen von dieser Sorte mindestens ein bis zwei Personen im näheren Umfeld ein.

Fazit: Vermutlich brauchen wir Fristen, vermutlich funktioniert unsere Arbeitswelt ohne sie nicht und vermutlich sollten wir uns angesichts dieser Erkenntnis einreden, Fristen zu lieben und vorausschauend und planend zu arbeiten, um damit last minute Stress zu vermeiden. Jedoch – bis wir dieses nirvana-ähnliche Stadium des Arbeitens erreichen, machen wir erst mal so weiter wie bisher.

Die nächste Deadline kommt bestimmt.

Prof. Michael K. Hohl
Dr. Mischa Schneider
Kinderwunschzentrum Baden

„Add-ons“ bei IVF/ICSI: Die Hoffnung stirbt zuletzt

Seit es die In-vitro-Fertilisation gibt, versucht man die Implantation des Embryos durch begleitende Massnahmen (sog. „Add-ons“) zu verbessern. Derzeit sind über 20 davon im Spiel. Da alle mit zusätzlichen Kosten evtl. auch mit Risiken verbunden sind, lohnt sich eine kritische Haltung.

Es gilt, kritisch zu beurteilen: Was ist wissenschaftlich untermauert, was ist wirkungslos und was liegt dazwischen?

Im Gegensatz zu Medikamenten gibt es keine Zulassungskriterien für Massnahmen und Therapien. Deshalb basieren in der Praxis häufig angewendete Massnahmen in der Regel auf wenig handfesten Daten. Eine Befragung der britischen Kontrollagentur HFEA ergab – nicht überraschend – dass ein oder mehrere „Add-ons“ bei immerhin 74% der IVF-Paare eingesetzt wurden (www.hfea.gov.uk/media/2702/pilot-national-fertility-patient-survey-2018.pdf). Nicht selten werden „Add-ons“ weiter angewendet, obwohl ihre Wirkungslosigkeit in guten Studien nachgewiesen wurde! Diese Zusammenstellung – ergänzt durch unsere Kommentare – basiert auf systematischen Übersichten, die kürzlich veröffentlicht wurden (Fertil. Steril. 2019; 112: 978; Fertil. Steril. 2019; 112: 987; Fertil. Steril. 2019; 112: 994).

Klinische „Add-ons“

Routinehysteroskopie vor IVF

Diese Massnahme gründet auf der Beobachtung, dass bei unauffälligem Ultraschall intrakavitäre Anomalien in 12–27% übersehen wurden (Lancet 2016, 387: 2622–9). Methodisch gute, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT-s) zeigten aber *keinen Vorteil* für die Patientinnen.

Kommentar

Obwohl die diagnostische Hysteroskopie Teil unserer invasiven Diagnostik ist (Laparoskopie, Blauprobe, Hysteroskopie mit Biopsie), führen wir sie bei normalem Ultraschallbefund nicht vor einer IVF/ICSI-Therapie durch.

Follikelstimulation

Gerade bei schlechtem Ansprechen auf die medikamentöse Follikelstimulation („poor responders“) versuchte man immer wieder durch Zugabe von „Adjuvantien“, die Reaktion zu verbessern.

- **DHEA:** in verschiedenen RCT's widersprüchliche Ergebnisse

Kommentar

Wir wenden es nicht an.

- **Testosteron:** in einer Cochrane Review und neueren RCT's fand man keine Wirkung.

Kommentar

Grössere RCT's sind noch nicht abgeschlossen, wir wenden T derzeit nicht an.

- **Wachstumshormon:** RCT's zeigten keine Wirkung.

Kommentar

Wir wenden es nicht an.

- **Aspirin, Heparin, Antioxidantien für Mann und Frau (Melatonin, Vit. A, C, E):** keine positive Evidenz vorhanden

Kommentar

Heparin nur bei Frauen mit Thrombophilie, obwohl auch hier die Evidenz fehlt.

- **Seminalplasma:** bei Eientnahme in den Fornix vaginae deponiert: eine Cochrane-Analyse war negativ.

Kommentar

Wenden wir nicht an.

- **Thrombozytenreiches Plasma:** intrauterine Infusion bei „dünnem“ (<7 mm) Endometrium – RCT: kein Unterschied

Kommentar

Wenden wir nicht an.

Endometrium

Weshalb implantieren auch euploide Embryos (d. h. solche mit normaler Chromosomenzahl) nur in ca. 50% und woran könnte ein wiederholtes Implantationsversagen liegen? Zahlreiche Publikationen befassen sich mit dieser Problematik, trotzdem sind die Kernfragen nach wie vor offen.

Immuntherapien

- **Kortikosteroide:** Zur Zeit des Embryotransfers wie auch **i. v.-Immunglobuline** (eine sehr teure, mehrere tausend Franken kostende Therapie) haben keinen Benefit, dazu kommen Nebenwirkungen wie Thromboembolien und Anaphylaxien.

Kommentar

STOPP!

- **Granulozytenstimulierender Faktor (G-CSF) (intrauterin oder s. c.):** Datenlage unklar

Kommentar

Verwenden wir nicht.

Intrauterine HCG-Infusion

Diese erfolgt beim Embryotransfer. Eine Cochrane-Analyse von 17 RCTs konnte wegen zu grosser Heterogenität keine Schlüsse ziehen.

Kommentar

Wegen ungenügender Evidenz wenden wir diese Methode nicht an.

Endometrium „Scratching“

Mittels Pipelle wird während der Lutealphase vor dem Stimulationszyklus das Endometrium gekratzt (scratching). Die darauffolgende lokale Entzündungsreaktion und eine lokale Aktivierung des Immunsystems sollen die Implantation verbessern. Dies ist schwer zu verstehen, da die ganze Funktionalis des Endometriums bei der darauffolgenden Menstruation abgestossen wird.

Dieses „Add-on“ ist weit verbreitet und populär. Es gibt mehr als 30 RCT's dazu. Die grösste Studie mit mehr als 1300 Frauen war aber negativ (N. Engl. J. Med 2019; 380: 325-34)

Kommentar

Wir haben bisher auf ein endometrial scratching verzichtet und bleiben vorerst dabei.

Endometrial Receptivity Analysis (ERA)

Dieser kommerziell angebotene Test beruhend auf der Annahme, dass das „Window of implantation“ (Implantationsfenster) individuell sei und durch den Test (mittels Genexpression von 248 Genen) die individuell günstigste Zeitspanne der Implantation festzustellen sei. So sollen 25% der Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen ein zeitverschobenes Implantationsfenster haben, das offenbar so in verschiedenen Zyklen gleich bleibt.

Mittels ERA soll so das beste Implantationsfenster und damit der Zeitpunkt des Embryotransfers vorausgesagt werden.

Kommentar

Zurzeit gibt es erst eine abgeschlossene randomisierte Studie (durch die Firma, welche ERA anbietet), auf deren Publikation wir schon längere Zeit warten. Der Test zum Preis von ca. CHF 500–1000 je nach Anbieter wurde bisher trotz ungenügender Evidenz schon über 50 000 mal weltweit durchgeführt.

Wir selbst bieten ihn bei Patientinnen mit mehr als drei erfolglosen Embryotransfers an, informieren aber die Patientinnen über die derzeit ungenügende Evidenzlage (was die Patientinnen gemäss unserer Erfahrung nicht davon abhält, den ERA durchzuführen).

Embryologiabor

Was sich im Embryologiabor abspielt, ist von herausragender Bedeutung für die Qualität eines IVF-Zentrums. Hier scheidet sich gut von mittelmässig und hier entstehen auch die höchsten Kosten.

Die meisten Innovationen in der ART (assistierte Reproduktionstechniken) fanden in den letzten Jahren in diesem Bereich statt und die breite Umsetzung in die Praxis folgt auch hier dem üblichen Trend, d. h. Anwendung bereits vor dem Vorliegen definitiver Evidenz.

Time-lapse imaging

Die Embryonen entwickeln sich in einem abgeschlossenen Inkubator in grösstmöglicher Homöostase von der Fertilisierung bis zur Teilungsphase, wenn möglich bis zum Blastozystenstadium. Die Entwicklung jedes einzelnen Embryos wird fotografisch dokumentiert. So können die Embryonen mit dem vermutlich grössten Entwicklungspotenzial (Algorithmus basierend auf morphokinetischen Kriterien) für den Transfer selek-

tiert werden. Vor der Time-lapse-Aera wurden die Embryonen meist täglich aus dem Inkubator genommen und unter dem Mikroskop durch eine Embryologin morphologisch beurteilt. Diese Schritte können traumatisierend für den Embryo sein (Temperaturschwankungen, Veränderungen der Gaszusammensetzung, Licht, pH etc.). Im Time-Lapse-Inkubator fällt dieser Schritt weg, der Embryo verbringt die ganze Zeit im schützenden Inkubator.

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2019 (9 RCT's mit 2953 Patientinnen) zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied zur traditionellen Technik.

Kommentar

Hier sind die Bücher noch nicht geschlossen, trotzdem haben wir vollständig auf die Time-Lapse-Technologie umgestellt.

Die ausgezeichnete Homöostase im Time-Lapse-Inkubator und dass sich mit dieser Methode der ideale Zeitpunkt für den Transfer und das Einfrieren überzähliger am Bildschirm festlegen lässt, überzeugen uns.

Ob der Time-Lapse-Inkubator selbst, der Algorithmus oder beides verantwortlich sind, bleibt abzuwarten.

Obwohl eine Ante- und Post-hoc-Analyse eine beschränkte Aussagekraft hat, konnten wir nach Einführung der Time-Lapse-Technologie am Kinderwunschzentrum Baden die Schwangerschaftsrate im Frischzyklus von 33% (2016) auf 43% (2018) steigern. Im Vergleich dazu der schweizerische Durchschnitt FIVNAT 2018 von 34%!

Assisted hatching (AH)

Vor der Nidation muss der Embryo (Blastozyste) aus der Zona pellucida (eine azelluläre Glycoproteinhülle) „schlüpfen“. Es wurde vermutet, dass sich die Zona pellucida in der In-vitro-Kultur verhärtet und dadurch das „Schlüpfen“ erschwert bzw. eine Implantation manchmal verunmöglicht werde. Eine Öffnung „Assis-

ted hatching“ mittels Säurelösung (Tyrode) oder mechanisch (z. B. mittels CO₂-Laser) könnte aber auch den Embryo beschädigen und monozygote Mehrlinge begünstigen. Die Faktenlage ist nicht schlüssig. Bisher konnte nicht gezeigt werden, dass dadurch die Lebendgeburt-Rate ansteigt. In den Guidelines vom Jahr 2014 der ASRM wird festgehalten, dass bei Patientinnen mit „schlechter Prognose“ die Schwangerschaftsraten durch AHA leicht verbessert werden könne.

Kommentar

Im frischen Zyklus benützen wir die CO₂-Lasertechnik für ein Ausdünnen der Zona pellucida („thinning“), wenn diese zu dick ist und dadurch das Schlüpfen des Embryos behindern könnte (kommt allerdings selten vor).

In den Auftauzyklen ist das AH hingegen bei uns Standard, da bei der Vitrifikation die Zona pellucida „versteift“. Diese iatrogene Störung wird direkt nach dem Auftauen mit dem CO₂-Laser behoben, in dem man eine kleine Lücke in die Zona pellucida „schießt“. Da der Embryo zu diesem Zeitpunkt noch nicht expandiert ist, ist eine Schädigung sehr unwahrscheinlich.

Hyaluronsäure (= Embryoglu)

Hyaluronsäure ist ein Additiv im Transfermedium, es soll die Angiogenese und die Zell-Matrix-Adhäsion fördern und wegen seiner höheren Viskosität die Expulsionsrate der Embryos reduzieren. Eine Cochrane-Analyse zeigte eine Tendenz zu vermehrten Mehrlingsschwangerschaften (mehr als ein Embryo transferiert) und möglicherweise eine erhöhte Lebendgeburt-Rate. In einem grossen RCT mit 581 Zyklen fand man jedoch keinen Unterschied.

Kommentar

Die Studienlage ist uneinheitlich. Wir verwenden aber die Hyaluronsäure für alle Transfers und begegnen dem Risiko von Mehrlingsschwangerschaften durch den Transfer von nur einem Embryo.

Messung der DNA-Fragmentierung der Spermien

Es wird immer wieder versucht, die relativ groben Parameter der Spermienanalyse (Zahl, Motilität, Morphologie) mittels aussagekräftigen Parametern zu ergänzen. Eine Analyse zeigte, dass bei einem hohen Anteil (mehr als 30–40%) von Spermien mit fragmentierter DNA die spontane Konzeptionsrate zu Null geht. Deswegen wird in diesen Fällen zu ICSI geraten. Allerdings fehlen Zahlen zur DNA-Analyse bei ICSI-Behandlung. Das gleiche gilt für die spezielle Spermienaufbereitung mit MACS (Magnetic Activated Cell Sorting) bei pathologischer DNA-Fragmentierung. Die Datenlage ist so ungenügend, dass sowohl ASRM sowie die British Fertility Society diesen Test nicht empfehlen.

Kommentar

In der Diagnostik verwenden wir die DNA-Fragmentierung nur bei Zustand nach Chemotherapie oder bei fehlender Spontankonzeption trotz ansonsten unauffälligen Spermienparametern. Keine Anwendung bei ICSI-Therapie. Das gilt auch für die MACS-Aufbereitung.

Oozytenaktivierung (OA)

Die OA ist ein physiologischer Prozess (Calciumeinstrom in die Zelle), der durch das Eindringen der Spermatozyte in die Eizelle ausgelöst wird. Eine komplett fehlende Fertilisation nach IVF/ICSI ist eine enorme Enttäuschung, die in 3% vorkommt. Dies ist nicht voraussehbar und die Ursachen sind unklar. Trotzdem hat man in solchen Fällen versucht, das Problem durch eine Oozytenaktivierung mittels Calcium-Ionophor, welches die Membranpermeabilität für Calcium erhöht, zu lösen.

Kommentar

Wie verwenden es nur in ausgesuchten Ausnahmefällen. Dies vor allem bei einer fehlenden Aktivierung der

Eizelle bei ICSI-Therapie, wenn über 2/3 der Eizellen bei der Befruchtungskontrolle keine Vorkerne zeigen. Beim folgenden TZuZyklus wird dann CaIonophor versucht.

IMSI

Als Verbesserung zur bekannten ICSI ist die intrazytoplasmatisch morphologisch selektierte Spermieninjektion (IMSI) versucht worden, um die sogenannten besten Spermatozyten mit dem höchsten Fertilisationspotenzial zu selektieren. Dabei werden morphologische Organellen beweglicher Spermien untersucht (Akrosom, postakrosomale Lamina, Hals, Mitochondrien, Schwanz und Kern). Dies geschieht unter grosser Vergrösserung (6000–13 000-fach) und ist zeitaufwendig. Ein Cochrane-Review basiert auf qualitativ niedriger Evidenz und zeigt keine Verbesserung der Ergebnisse.

Kommentar

Wir wenden wie vermutlich alle Zentren in der Schweiz die IMSI-Technik nicht an.

PGT-(Präimplantations Genetische Testung)

Die neue Nomenklatur fasst den deutschen geläufigen Begriff Präimplantationsdiagnostik unter PGT (pre-implantation genetic testing) zusammen, wobei PGT mit dem Suffix „-A“ das Screening auf Aneuploidie, mit „-SR“ die Suche nach strukturellen, chromosomalen Störungen (z. B. balancierte Translokationen) und mit „-M“ der Test auf vorbestehende, monogenetische Erkrankungen (z. B. zystische Fibrose und viele andere) ergänzt wird.

Während PGT-SR oder PGT-M den betroffenen Paaren viel Leid erspart und unbestritten ist, zeigt sich die Situation für ein allgemeines Aneuploidie-Screening anders.

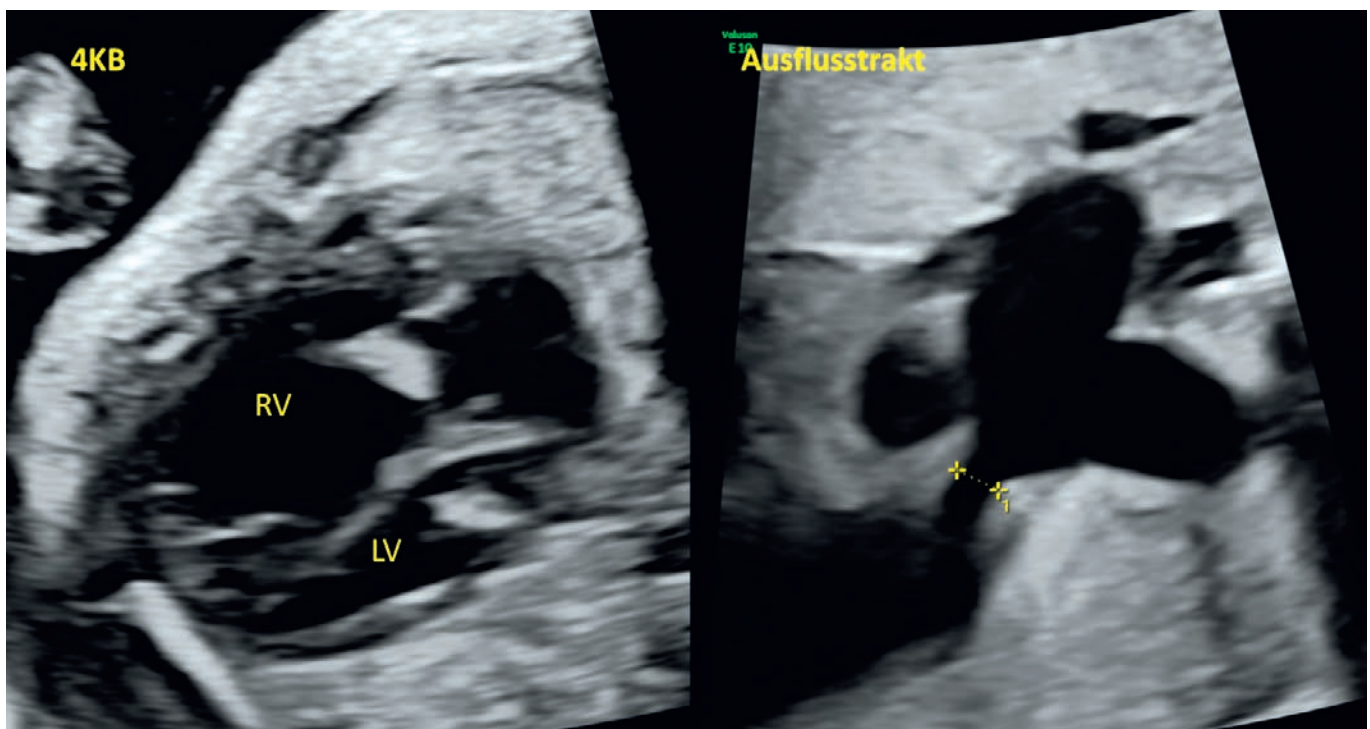
PGT-A hat sich sehr rasch in den USA und in Europa vor allem in Spanien, durchgesetzt, nachdem einige

positive randomisierte Studien veröffentlicht worden sind. Die Kosten einer PGT-A sind erheblich (in den USA erhöhen sich die Kosten für einen IVF-Zyklus von 10 000–16 000 \$ um weitere 3000–6000 \$). In der Schweiz liegen die Zusatzkosten bei ca. 3000–5000 CHF. Der sogenannte STAR trial, der im Dezember in Fertility Sterility publiziert wurde (Munné et al., Fertil Steril 2019; 112: 1071–1078 (1079. e1–e7)), hat nun einen starken Dämpfer gesetzt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fand sich kein Unterschied durch das PGT-A im Gesamtkollektiv und bei Frauen unter 35 Jahren. Eine Subanalyse der Frauen zwischen 35 und 40 Jahren hingegen zeigte signifikant höhere Schwangerschaftsraten nach PGT-A (Transfer eines euploid getesteten Embryos) Die Kommentatoren dieser Studie (Paulsen J. Fertil Steril 2019, 112: 1013-1014 und Schattmann G. L. et al Fertil Steril 2019, 112: 1046-1047) fällen ein negatives Urteil. Auf die PGT-A gehen wir in unserem Artikel „Für sie kommentiert“ (PGT-A: Primum nil nocere!) im Detail ein. Der Schlusssatz eines der Kommentatoren – mit der Empfehlung PGT-A nur im Rahmen von Studien, die von Ethikkommissionen bewilligt werden, durchzuführen – ist eigentlich vernichtend.

Kommentar

Bisher haben wir wegen der heiklen Evidenz die PGT-A-Methode nicht oder nur in ausgewählten Einzelfällen angeboten und fühlen uns mit dieser Haltung heute bestätigt. Wichtig scheint, dass die Patientinnen genauestens informiert sind über die „Pros“ und „Kontras“ und die erheblichen Zusatzkosten. Wenn man davon ausgeht, dass durch die PGT-A (invasive Entfernung von Trophoblastzellen für die Diagnostik) eine relativ hohe Zahl der getesteten Embryonen (50%) so geschädigt werden, dass wir sie nicht mehr implantieren können, oder dass diagnostizierte Mosaik evtl. keine Bedeutung haben, kann man sich schlecht vorstellen, dass informierte Patientinnen für eine PGT-A optieren!

Was ist das?



Die Patientin wird erstmals zugewiesen in der 33. Woche wegen auffälligem Herzen. Bis dahin normaler Schwangerschaftsverlauf und keine anamnestischen Besonderheiten. Sowohl der 4-Kammerblick (4KB) als auch der Ausflusstrakt sind auffällig. Was vermuten Sie? Welche Herzseite ist betroffen?

Antworten an frauenklinik@ksb.ch

Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) bei Escobar Syndrom



Bilder. Postpartale Bilder des Kindes mit diesen multiplen Kontrakturen der Gelenke, Fuss- und Hand/Finger-Fehlstellungen und den bereits pränatal nachgewiesenen Kopfauffälligkeiten

Arthrogryposis multiplex congenita ist eine klinische Entität, welche das Vorhandensein von mindestens zwei Kontrakturen an mindestens zwei Gelenken voraussetzt. Über 400 verschiedene Ursachen sind mit diesem Bild assoziiert worden. Eine alterierte neurologische Entwicklung des Feten/Kindes ist meist verantwortlich für das klinische Erscheinungsbild, welches erheblich variieren kann je nach zugrundeliegender Ätiologie. Im vorgestellten Fall wurden nach unauffäl-

ligem klassischem Karyotyp und Microarrayanalyse nachträglich spezifische Untersuchungen, welche die Arthrogryposis-Syndrome abdecken, durchgeführt. Dabei wurde beim Feten eine Compound-Heterozygotie im CHRNG-Gen nachgewiesen. Dieser Befund ist mit grösster Wahrscheinlichkeit für die klinische Symptomatik verantwortlich und vereinbar mit der Diagnose eines Escobar-Syndroms oder eines Multiplen Pterygium-Syndroms.

Diese, dann auch bei den Eltern nachgewiesenen, unterschiedlichen Varianten (Tabelle) werden als pathogen eingestuft und folgen einem autosomal-

rezessiven Erbgang (OMIM 265000, 253290). Alle folgenden Kinder haben ein Risiko von 25%, ebenfalls an einem Escobar Syndrom zu erkranken.

Tabelle. Darstellung der unterschiedlichen Varianten im CHRNG-Gen beider Elternteile

Gen	Accession-Nr.	Exon	Variante/ cbSNP ID	Zygotie	Ursprung	Erbgang	Klassierung
<i>CHRNG</i>	NM_005199.5	5	c.459dup p.(Val154Serfs*24) rs774279192	het	paternal	AR	pathogen
<i>CHRNG</i>	NM_005199.5	7	c.753_754del p.(Val253Alafs*44) rs767503038	het	maternal	AR	pathogen

AR: autosomal-rezessiv; het: heterozygot; hom: homozygote. Klassierung gemäss Kriterien des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (Richards S. et al. 2015, *Genet Med* 17: 405–424).

Dr. Markus Schmidt¹
 Prof. Martin Heubner¹
 PD Sylvia Stadlmann²
 Frauenkliniken¹
 Institut für Pathologie²
 Kantonsspital Baden^{1,2}

Benignes multizystisches Mesotheliom bei einer jungen Frau

Eine 19-jährige Nulligravida wurde uns von einer niedergelassenen Kollegin bei komplexer Douglaszyste zur operativen Sanierung zugewiesen.

Die Patientin klagte bei der initialen Vorstellung über unspezifische Unterbauchschmerzen von dumpfem, ziehendem Charakter seit einigen Wochen. Der gynäkologische Untersuchungsbefund war unauffällig. In der transvaginalen Sonographie zeigten sich unauffäll-

lige Ovarien beidseits. Im Bereich des Douglasraums konnte eine glattwandige multilokuläre Zyste ohne verbreiterte Septen dargestellt werden, der maximale Durchmesser betrug 4,3 cm. Die breit imponierenden Septen zeigten keine Vaskularisation.

Das von der niedergelassenen Gynäkologin veranlasste MRI des Beckens bestätigte einen multizystischen Befund ohne Hinweis auf Malignität.

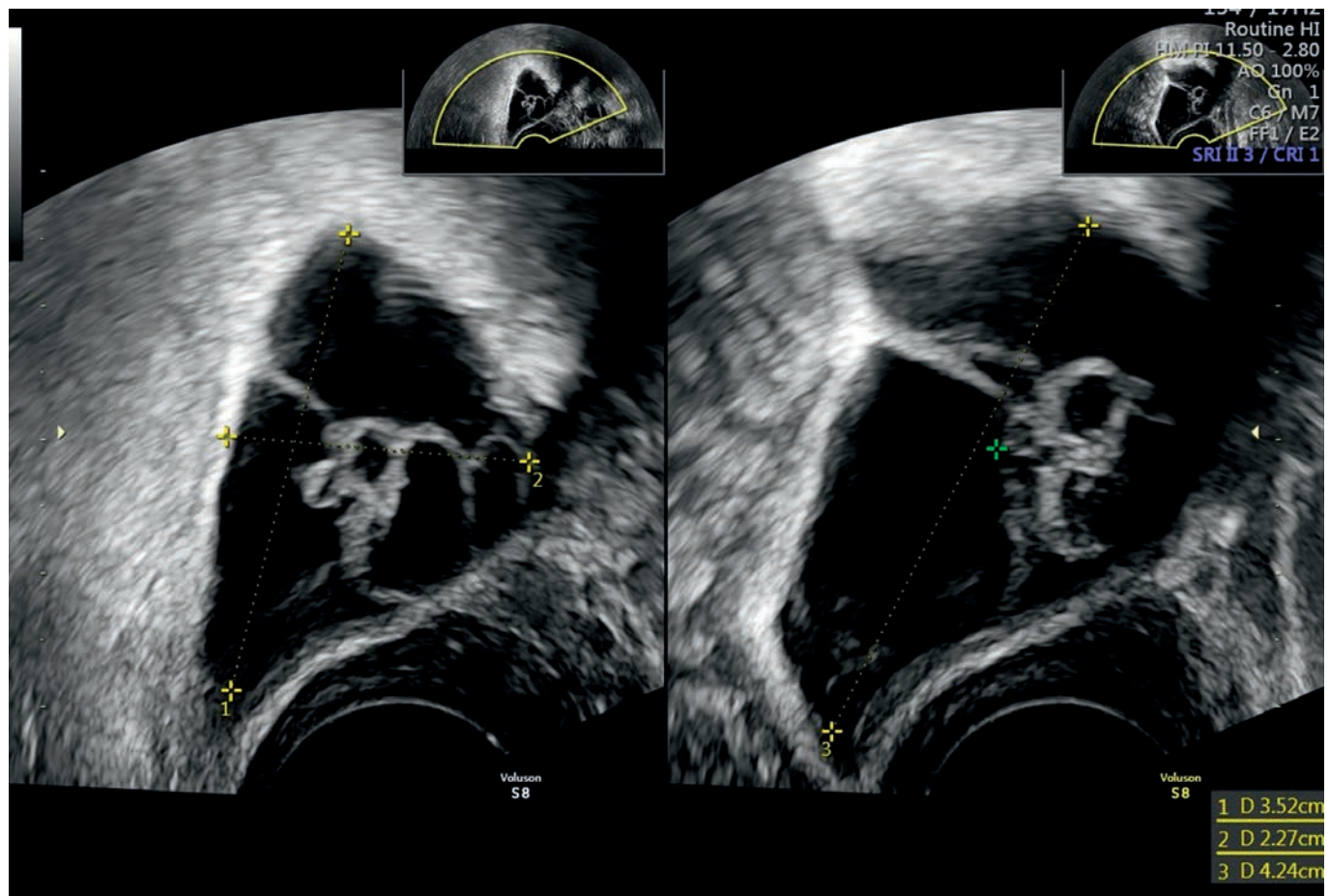


Abb. 1. Sonographisches Bild mit multizystischem Befund. Es erfolgte die komplette Resektion des Befundes per Laparoskopie. Die im Douglas gelegene Raumforderung imponierte klinisch als Peritonealzyste und wurde im Beugebeutel in toto geborgen und zur histopathologischen Befundung übersandt.

Histopathologisch wurde die Diagnose eines benignen multizystischen Mesothelioms (BMPM) gestellt (Abb. 3). Die multilokuläre peritoneale Zyste war ausgekleidet durch einschichtiges flaches bis kubisches Mesothel (Abb. 3A). Die mesothelialen Zellen zeigten sich positiv für Calretinin (Abb. 3B).

Das BMPM ist ein sehr seltener benigner Tumor, dessen Ätiologie noch nicht endgültig geklärt ist. Die klinische Präsentation als multizystischer Tumor und die Tendenz für Lokalrezidive sprechen für einen neoplastischen Prozess. Eine Korrelation zu Asbestexposition besteht nicht [1]. Ross et al, 1989 [2] sind der Auffassung, dass es sich möglicherweise auch um einen lokalisierten reaktiven proliferativen Prozess handelt, der zur Entstehung von multiplen peritonealen Inklusions-

zysten führt. Dafür spricht, dass BMPM gehäuft mit vorhergehenden abdominellen Eingriffen, Endometriose oder pelvinen Entzündungen assoziiert ist. Auch in unserem Fall der sehr jungen Patientin zeigte sich histopathologisch eine zur Zyste assoziierte fibrinoide Entzündungsreaktion.

Eine standardisierte Therapie für das benigne multizystische Mesotheliom existiert nicht, jedoch sollte das BMPM nach Möglichkeit komplett reseziert werden. Einige Autoren [3, 4] empfehlen aufgrund der hohen Rezidivraten von bis zu 50% und der potenziellen, aber sehr seltenen malignen Transformation gar eine zytoreduktive Therapie per HIPAC mit Doxorubicin und Cisplatin.

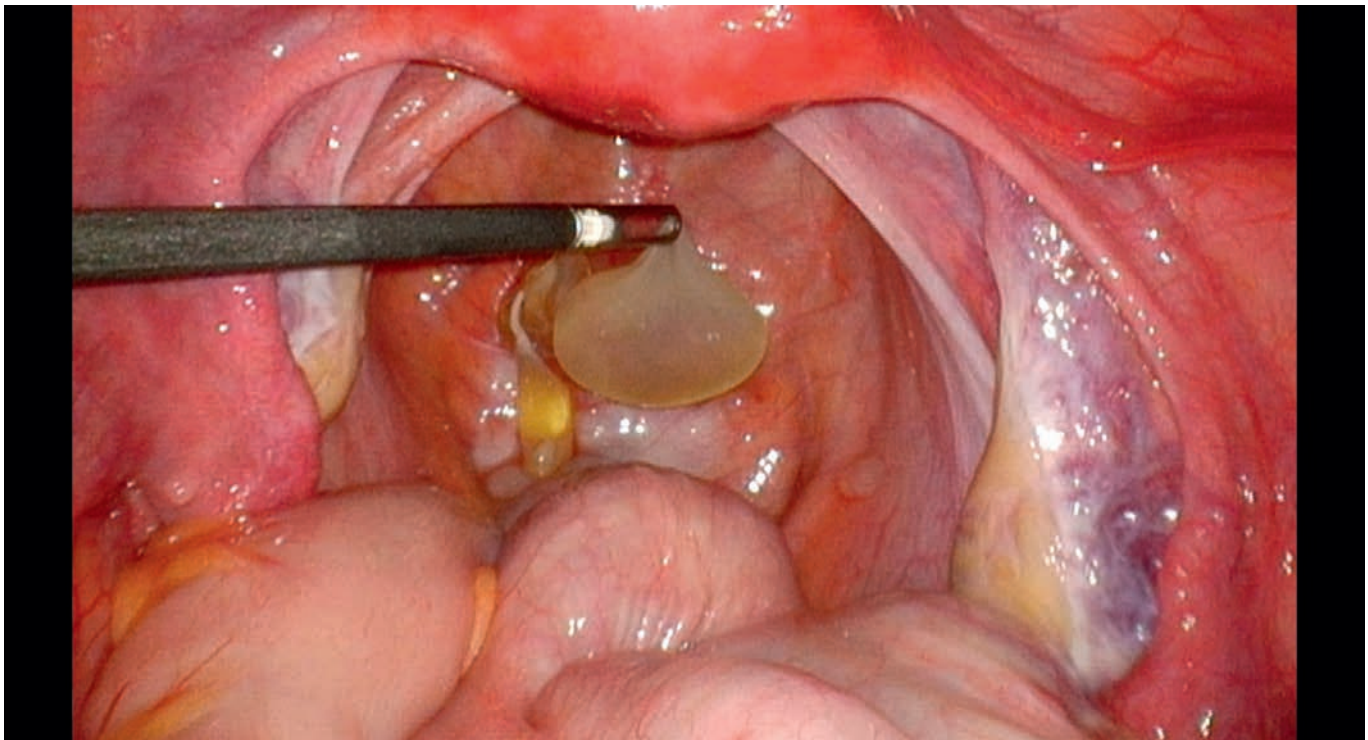


Abb. 2. Intraoperativer Situs.

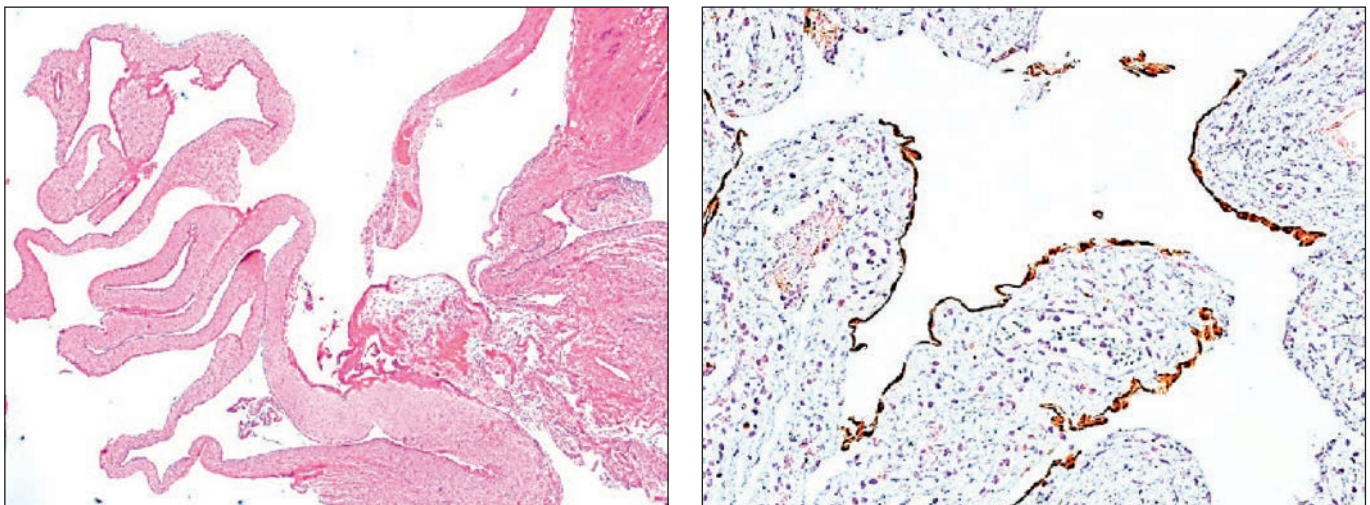


Abb. 3. HE Färbung (A) und immunhistochemischer Nachweis von Calretinin in der mesothelialen Auskleidung der Zyste (B).

Im beschriebenen Fall besprachen wir mit der Patientin die Durchführung regelmässiger klinischer und sonographischer Verlaufskontrollen.

Literatur

1. Noiret B et al. Multicystic peritoneal mesothelioma A Systematic Review of the Literature, Pleura and Peritoneum 2019; 20190024
2. Ross MJ et al. Multilocular Peritoneal Inclusion Cysts (So-Called Cystic Mesotheliomas) *CANCER* 64 (6), 1336-46, 1989 Sep 15
3. Nizri E et al. Multicystic mesothelioma: operative and long-term outcomes with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44:1100-4.
4. Baratti D et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: outcomes and patho-biological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol EJSO* 2010; 36:1047-53.



Das „Beckers Abkürzungslexikon“ ist das umfangreichste auf dem deutschen Buchmarkt und entstand durch jahrelanges Sammeln von Abkürzungen, die dem Autor [Dr. med. Heinz Beckers, Internist und Arbeitsmediziner] im medizinischen Alltag begegneten (Arztbriefe, Befunde, Gutachten, Zeitschriften, diverse Lexika). Die Online-Version des Beckers Abkürzungslexikon listet mittlerweile über 220.000 Abkürzungen auf.

Das Lexikon ermöglicht eine schnelle Suche nach Abkürzungen und verhindert ein zeitraubendes Suchen auf Google oder umständliche Rückfragen beim Verfasser eines Berichtes.

Neben medizinischen Abkürzungen aus dem gesamten deutschsprachigen Raum wurden auch angloamerikanische, französische und lateinische Abkürzungen berücksichtigt, da diese in der Literatur zunehmend Verwendung finden und insbesondere angloamerikanische Abkürzungen bereits „eingedeutscht“ sind (z. B. AIDS). Aus den Randbereichen wurden ebenfalls Abkürzungen aufgenommen: Arbeits- und Umweltmedizin, Sozial- und Versicherungsmedizin, Rechtsmedizin, Zahnmedizin, Pharmakologie, Biologie usw.

Auch wichtige (Berufs-)Verbände/Vereinigungen/Gesellschaften und Institutionen, Abkürzungen aus dem medizintechnischen, juristischen (soweit in Gutachten verwendet), legislativen Bereich sowie wegen ihrer zunehmenden Bedeutung auch wichtige Abkürzungen aus dem Qualitätsmanagement- und Computer-/EDV-Bereich wurden aufgeführt, soweit sie für den medizinischen Bereich Bedeutung haben.

m.d.m.



Das Historische Lexikon der Schweiz (HLS) ist ein wissenschaftlich erarbeitetes, vernetztes, aktuelles und multimediales Fachlexikon zur Schweizer Geschichte. Es versteht sich sowohl als verlässliche Forschungsinfrastruktur für die wissenschaftliche Gemeinschaft wie als umfassende und attraktive Informationsdienstleistung für die breite Öffentlichkeit.

Die HLS-Artikel gliedern sich in vier Kategorien: Themen; Personen; Familien und Orte & Räume.

Fundament und Ausgangspunkt der Online-Version bilden die etwas über 36.000 Artikel der Druckausgabe (publiziert von 2002 bis 2014). Diese werden laufend thematisch erweitert, konzeptionell erneuert, konsequent verlinkt und multimedial an die Anforderungen des neuen Mediums angepasst. Gleichzeitig wird dank enger Zusammenarbeit mit der Forschungsgemeinschaft und konsequenter Orientierung am neuesten Forschungsstand das Lexikonkorpus systematisch ergänzt. Seine (identischen) Inhalte werden in den drei Landessprachen Deutsch, Französisch und Italienisch angeboten.

m.d.m.



Curriculum Vitae

Prof. Andrea Papadia, MD, PhD

Date of birth: 30.04.1974

Current Position: Full Professor and Director of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ospedale Regionale di Lugano, Ente Ospedaliero Cantonale, Università della Svizzera Italiana, Lugano, Switzerland.

Education and academic titles

- | | |
|------------|--|
| 1993 | Graduated with dual degree, Italian and German, from the German School |
| 1999 | Graduated Summa cum Laude from University of Genova Medical School (Italy) |
| 1999–2004 | Resident at the Department of Obstetrics and Gynecology of the University of Genova, Italy |
| 2004 | Graduated from residency program in Obstetrics and Gynecology at the University of Genova Medical School (Italy) scoring 50/50 cum Laude. |
| 2008–2010 | Clinical fellow in the ACGME Gynecologic Oncology fellowship program at Jackson Memorial Hospital, University of Miami Miller School of Medicine (USA) |
| 2007–2011 | PhD in Biology and Pathology of ageing at the University of Genoa and University of Pisa Medical School (Italy) |
| 2011–2012 | Assistant Professor in Obstetrics and Gynecology at the University of Genoa, Italy |
| March 2017 | Privatdozent, Venia Docendi in Gynecology at the University of Bern |
| March 2017 | National Italian academic competence qualification as Associate Professor (MIUR) |
| July 2018 | Full Professor, Facoltà di Bioscienze Mediche, Università della Svizzera Italiana. |

Employment

2004–2007	M.D. at the Department of Obstetrics and Gynecology, San Martino Hospital, University of Genoa (Italy)
2007–2011	Clinical fellow in the ACGME Gynecologic Oncology fellowship program at Jackson Memorial Hospital, University of Miami Miller School of Medicine (USA)
2011–2012	Assistant Professor in Obstetrics and Gynecology and Faculty at the University of Genoa, Italy
2012–2014	Faculty at the Department of Gynecologic Oncology at the National Cancer Institute, Milan, Italy
2015–2019	Stv. Chefarzt Gynäkologie, Leitender Oberarzt gynäkologische Onkologie Department of Obstetrics and Gynecology, Inselspital, University Hospital and University of Berne, Berne, Switzerland.
Since April 2019	Professor and Director of the Department of Obstetrics and Gynecology. Ospedale Regionale di Lugano, Ente Ospedaliero Cantonale, Università della Svizzera Italiana, Lugano, Switzerland.

Editor

2008–2012:	Member of the editorial board of PLOS one
12.2017–now:	Member of the editorial board of Archives in Obstetrics and Gynecology
06.2018–now:	Member of the editorial board of Gynecology and Pelvic Medicine

And additionally 8 Book Chapters, 2 Monographies and 94 Scientific Papers.

Fragebogen

1. Was ist ihr Lieblingsessen?
Spaghetti con le vongole
2. Wer bereitet das meistens zu?
Ich, meine Frau kocht nicht sehr viel ...
3. Was trinken Sie am liebsten dazu?
Weisswein
4. Was sind Ihre HeldInnen in der Geschichte?
Hannibal, der seine Soldaten und Elefanten über die Alpen geführt hat.
5. Was ist Ihre grösste Stärke?
Die Ausdauer.
6. Was ist Ihre grösste Schwäche?
Einige sagen, dass ich nicht sehr geduldig bin.
7. Welchen Artikel, den Sie in den letzten 12 Monaten gelesen haben, hat den grössten Eindruck auf Sie gemacht, und warum?
Die Publikation von der LACC-Studie. Diese randomisierte Studie hat gezeigt, dass Zervixkarzinom-Patientinnen eine längere Überlebenserwartung haben, wenn sie per offene Chirurgie anstatt minimalinvasiv operiert werden. Diese Publikation ist zwar etwas mehr als 12 Monate alt, aber es ist ein „practice changing“-Artikel, der sofort einen direkten Einfluss auf unsere Arbeit gehabt hat.
8. Welche Herausforderungen sehen Sie für die Medizin/Frauenheilkunde der nächsten 20 Jahre?
Die Medizin entwickelt sich mit einer zunehmenden Beschleunigung. Wir gehen in die Richtung zu einer personalisierten Medizin, die sich auf genetische Kenntnisse stützt und die neuen wirksamen Medika-

mente benutzt. Die Herausforderung ist, diese Entwicklung zu unterstützen und gleichzeitig die Kosten der Medizin unter Kontrolle zu halten.

9. Welche Herausforderungen sehen sie für sich für die nächsten 20 Jahre?

Ich wurde vor etwa einem Jahr zum Ordinarius und Department Direktor hier im Tessin ernannt. Im September fange ich den Master in Medizin an der USI (Universita' della Svizzera Italiana) an und ein Department der Gynäkologie und Geburtshilfe wurde in April 2019 gegründet. In den nächsten Jahren werde ich mich mit diesen Projekten beschäftigen. Diese werden meine Herausforderungen sein.

10. Wann und warum sind Sie das letzte Mal rot geworden?

Meine Haut ist dunkel, man merkt es nicht, wenn ich rot werde.

11. Auf diesen Rat hätten Sie hören sollen ...

Ich höre normalerweise zu und entscheide dann selber, ob ich dem Rat folgen soll oder nicht.

12. Wie definieren Sie Erfolg?

Einen Zustand zu erreichen, mit dem man zufrieden ist.

13. Was war das erste, auf das Sie richtig stolz waren?

Als ich die Stelle als Clinical Fellow an der University of Miami gewonnen habe.

14. Bei welchem Lied im Radio singen Sie laut mit?
Whiskey in the Jar von Metallica

15. Mit wem würden sie gerne mal einen Tag tauschen?

Vasco Rossi, einem italienischen Sänger. Vor zwei Jahren hat er ein Konzert vor 100 000 Personen gegeben. Das Gefühl, vor so vielen Personen zu singen, muss sehr schön sein.

16. Welche Stadt würden Sie immer wieder besuchen?

Miami. Ich habe da fünf Jahre gewohnt und kehre sehr gerne immer wieder zurück. Miami ist eine Stadt, die schon seit vielen Jahren ständig wächst und es ist sehr interessant, diese Entwicklung zu erleben.

17. Was machen Sie, wenn Sie nicht einschlafen können?

Meistens bin ich abends sehr müde und habe keine Probleme einzuschlafen. Die Frage sollte eher lauten, was ich mache, um nicht einzuschlafen, wenn ich müde bin ...

18. Sie gewinnen eine Zeitreise – wohin geht es?

In die Zukunft! Immer. Man weiss schon, was in der Vergangenheit passiert ist.