



Leiden vermeiden – was man in der frauenärztlichen Praxis über Osteoprotektion wissen sollte

weitere Themen

KI und wir	2
„Woman on Fire“	17
FHA Persönlich	24
Sonoquiz	26
Im Dialog: Neues zur Detektion des Endometriumkarzinoms	31

in

- Fitnesstraining behandelt Depressionen erfolgreich (BMJ; 384: e075847)
- Schrittweise zunehmende Autonomie während der Facharztausbildung (*Choi S Urol Pract Nov 2023, 531–3*)
- Therapie der bakteriellen Vaginose mit intravaginaler Applikation von Dequaliniumchlorid (10 mg 1x tgl für 6 Tage): im Vergleich zu oralem Metronidazol (500 mg 2x tgl für 7 Tage) in randomisierter Studie nicht unterlegen (*JAMA Network Open. 2024;7[5]: e248661*)

out

- Antibiotikaprophylaxe bei vesikoureteralem Reflux (*Hari PPediatr Nephrol. 2024 May;39[5]: 1639–68. doi: 10.1007/s00467-023-06173-9*)
- 300 mg Aspirin täglich bei nicht metastasiertem Hochrisiko-Mammakarzinom: verbessert krankheitsfreies Überleben nicht (*JAMA; doi:10.1001/jama.2024.4840*)
- Urin und Blut PCR für CMV bei IgG und IgM positiven Frauen in der Frühschwangerschaft (*Leruez-Ville M, et al. The Lancet Regional Health – Europe 2024;40: 100892*)

Impressum

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

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

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

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

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

Abonnementspreis

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

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

Betrifft	KI und wir <i>Für die Herausgeber; Prof. Martin Heubner</i>	2
Thema	Osteoprotektion <i>Prof. Martin Heubner/Prof. Cornelia Leo</i>	3
Für Sie kommentiert	Verzicht auf Axilladisektion bei Sentinel-Node-Metastasen/ PARP-Inhibitoren bei Ovarialkarzinom/Hämorrhagische Zystitis/ Bitte Platz nehmen!/Nachsorgeintervalle nach frühem Zervixkarzinom	10
Wussten Sie schon ...	Langzeitmorbidity und Mortalität nach peripartaler Cardiomyopathie/ Genetische Beratung durch ChatGPT/Assoziation zwischen nächtlicher Hitzewallung und M. Alzheimer? Verhinderung von Polyspermie/Hilfsmittel bei HWI zur Verhinderung von Katheterisierungen/Uterusmyomen bei Frauen mit afrikanischer Abstammung/Covid-Infektion in der Frühschwangerschaft/ Einfluss auf das Lipidprofil bei Einnahme von Aromataseinhibitoren/ Hämatogene Metastasierung des Mamma-Ca: beim Schlafen?	14
Endokrinologie	„Woman on fire“: aktuelles Management der Perimenopause <i>Dr. Karin Camastral, Dr. Andrea Dobosi, Prof. Michael K. Hohl</i>	17
FHA Persönlich	Der elektronische Propf im Ohr <i>Prof. Michael D. Mueller</i>	24
Sonoquiz	Was ist das? <i>Prof. Luigi Raio, PD Dr. Beatrice Mosimann</i>	26
Auflösung Sonoquiz	Komplette Blasenmole bei dichorialer Geminischwangerschaft <i>Prof. Luigi Raio, PD Dr. Franziska Siegenthaler</i>	29
Im Dialog	Neues zur Detektion des Endometriumkarzinoms <i>Prof. Michael D. Mueller im Gespräch mit Prof. Martin Widschwendter</i>	31

KI und wir ...

Künstliche Intelligenz (KI) hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht und mischt nun kräftig in der Arbeitswelt mit. Man könnte sagen, KI ist die neue Mitarbeiterin an unserer Seite. Und sie wird bleiben – die Entwicklungen der letzten Jahre sprechen eindeutig dagegen, dass es sich lediglich um ein Zeitphänomen handelt.

Kreative Blockaden beim Schreiben? Der Computer übernimmt gerne. Dank KI-Modellen wie GPT-4 braucht man nur ein paar Stichworte einzugeben und zack – der Text schreibt sich wie von selbst. Mehr Zeit mit kreativen Ideen verbringen und weniger mit dem mühsamen Tippen, das ist doch mal was. Und wenn es um Rechtschreib- und Grammatikfehler geht, ist die KI der Superheld mit rotem Cape. Schüler und Studenten lieben diese Helferlein – schließlich möchten sie mehr Zeit für Netflix haben und weniger für das Schreiben von Hausarbeiten. Doch KI kann noch mehr: Sie analysiert Texte wie ein literarischer Sherlock Holmes. Sie durchforstet Datenberge, findet Muster und spuckt die wichtigsten Infos aus – im Handumdrehen.

Natürlich bringt dieser schreibende Roboterfreund auch Herausforderungen mit sich. Wer hat wirklich den Text verfasst? Mensch oder Maschine? Was ist mit Fake News? Ist den höchst effizienten Recherchen wirklich zu vertrauen und genügen sie den Ansprüchen, die ich sonst an mich selbst stellen würde? Und wie entwickeln sich die eigenen Fähigkeiten, wenn wir regelmässig zur KI als Hilfsmittel greifen?

Eine gesunde Grundskepsis ist sicher angesagt, noch wichtiger aber ist es, sich kritisch-konstruktiv mit dem Thema zu beschäftigen. Denn so oder so – KI ist bereits Teil unseres Alltags und ihr Einfluss wird stärker werden.

*Für die Herausgeber
Prof. Martin Heubner,
erstellt mit Hilfe von GPT-4*

Dr. Thomas Kurz
 Prof. Cornelia Leo
 Prof. Martin Heubner
 Kantonsspital Baden

Leiden vermeiden – was man in der frauenärztlichen Praxis über Osteoprotektion wissen sollte

Osteoporose ist eine häufige Erkrankung, die viel Leid bei den betroffenen Patientinnen verursachen kann. Darüber hinaus hat sie auch eine gewaltige sozio-ökonomische Relevanz. In der frauenärztlichen Praxis wird das Thema Osteoprotektion verhältnismässig häufig angesprochen. Zu Recht: in einer gross angelegten Studie lag die Prävalenz einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50–60 Jahren bei etwa 15%, im Alter von mehr als 70 Jahren sogar bei 45%. In einer deutschen Studie zeigte sich eine Gesamtprävalenz der Osteoporose von 4.4%, davon waren 82% Frauen. Osteoporose ist also vordringlich, wenn auch nicht ausschliesslich, ein Frauenproblem. Die Aufmerksamkeit in der Vorsorgearbeit auch auf die Knochendichte zu lenken, erscheint daher nur konsequent und logisch. Insbesondere auch bei steigender Lebenserwartung unserer Patientinnen. Aber wie gehen wir hierbei zeitgemäss vor? Reicht die grosszügige Vitamin D3-Supplementierung und die gelegentliche Statuserhebung mittels DXA, wie sie in der täglichen Praxis häufig durchgeführt wird, wirklich aus? Wann und bei wem müssen wir intervenieren? Und wie? Im Folgenden sollen die aktuellen Empfehlungen für die tägliche Praxis zusammengefasst werden.

Definition/Diagnostik

Die WHO definiert Osteoporose als eine Krankheit, die durch Verlust an Knochenmasse und Zerstörung der Mikroarchitektur der Knochen einhergeht. Damit verbunden ist das ansteigende Risiko von Frakturen der Wirbelsäule oder an den Extremitäten. Vor allem bei Frakturen mit inadäquatem Trauma wie beispielsweise Sturz aus Stehhöhe kommt dann schnell der klinische Verdacht einer relevanten Knochendichteminderung auf, der noch stärker wird, wenn im Befundbericht der Radiologie eine osteopore Knochenstruktur beschrieben wird. Man spricht von

Fragilitätsfrakturen. Bei Frauen sinkt häufig nach der Menopause die Knochendichte ab. Daher gilt das besondere Augenmerk der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen.

Das Untersuchungsverfahren der Wahl zur Diagnose und später auch zur Verlaufskontrolle ist die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA oder auch DXA). Nach aktuellen Leitlinien sollte eine Knochendichtemessung mittels DXA an der LWS und am proximalen Femur Teil der Basisdiagnostik bei erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko sein.

Einzig mittels DXA kann eine manifeste Osteoporose diagnostiziert werden und daher sollte die Indikationsstellung grosszügig gestellt werden. Da Frauen schon perimenopausal von einem Absinken der Knochendichte betroffen sind, ist es sinnvoll, bereits zu diesem Zeitpunkt eine DXA durchzuführen. Auch wenn bei der ersten DXA noch keine relevante Knochendichteminderung festzustellen ist, so gibt dies eine Orientierung, wie es um die Knochendichte der betroffenen Frau bestellt ist und wann die nächste DXA-Kontrolle durchgeführt werden sollte. Bei einem Gesamt-T-score an der LWS im Bereich von L1–L4 von beispielsweise $-2,0$ sollte die nächste DXA in zwei Jahren erfolgen, wenn der Gesamt-T-score jedoch bei $-1,5$ liegt, so genügt es, in 3–4 Jahren erneut zu messen. Das Ziel ist die Frakturvermeidung. Dies gilt nur für den Fall, dass ausser dem Alter ab 50 keine weiteren Risikofaktoren vorliegen. Die Risikofaktorbewertung kann über die weiter unten erwähnten Risikorechner „FRAX“ und „TOP“ erfolgen.

Die Interpretation der Ergebnisse ist manchmal nicht ganz einfach und in Zweifelsfällen ist die Überweisung zum Spezialisten (Rheumatologie oder Endokrinologie) sinnvoll, da die Entscheidung über eine medikamentöse Osteoporosetherapie wesentlich vom Ergebnis der DXA abhängt. Üblicherweise werden bei einer

DXA LWK1–4 und die linke Hüfte, manchmal auch beide Hüften, gemessen. Als Bezugsgrösse wird die Knochendichte junger Erwachsener (30-Jährige) herangezogen. Angegeben wird auch noch der altersbezogene Wert als Z-score. Dieser Wert spielt bei der Risikobewertung jedoch keine Rolle. Ausgewiesen wird der T-score. Dieser Wert gibt an, um wie viele Standardabweichungen der aktuelle Knochendichtewert von den 30-Jährigen abweichen. Gemäss der Definition der WHO gilt ein T-score von kleiner als $-2,5$ als Osteoporose. Von Osteopenie spricht man bei einem T-score im Bereich von $-1,00$ bis $-2,4$. Für den Fall, dass im LWS-Bereich eine Spondylodese durchgeführt wurde oder sich dort anderes röntgendichtes Material befindet, wird entweder auf den Vorderarm oder die andere Hüfte ausgewichen. Im Wirbelsäulenbereich kann die Knochendichte zudem auch nur durch degenerative Veränderungen falsch hoch ausfallen, sodass zwar messtechnisch nur eine Osteopenie vorliegt, in Wirklichkeit aber doch eine relevante Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko besteht. Insbesondere wenn in der radiologischen Bildgebung zusätzlich typische Keil deformitäten eines oder mehrerer Wirbelkörper diagnostiziert wurden. Dies sind dann die Fälle, bei denen eine Beurteilung und auch die Einleitung der Therapie durch den Spezialisten (der Endokrinologie oder Rheumatologie) erfolgen sollte. Insbesondere Wirbelfrakturen nach inadäquatem Trauma bedürfen einer osteoanabolen Therapie mit Teriparatid (Parathormon-Analogen) und die Indikationsstellung dazu muss von Fachärzten der Endokrinologie oder Rheumatologie gestellt werden (Limitatio).

Grundlagen

Wie auch sonst beim Wachstum des menschlichen Körpers können beim Knochenwachstum drei Phasen unterschieden werden: Aufbau, Plateau und schliesslich Abbau. Diese drei Phasen sind zwar bis zu einem

gewissen Grad vorgegeben, lassen sich jedoch unabhängig von vorbestimmten Faktoren wie der genetischen Veranlagung auch individuell beeinflussen.

Jede Frau kann selbst zum Erreichen einer guten Knochenmasse (Peak bone mass) und entsprechend hohen Knochendichte aktiv beitragen. Ein ganz entscheidender Faktor: körperlich aktiv sein. Der Knochen lässt sich auch mit einem Muskel vergleichen. Körperliche Aktivität und die damit verbundene mechanische Beanspruchung fördern nicht nur einen Zuwachs an Muskelmasse, sondern auch eine gute Knochenqualität. Bei Frauen spielt allerdings auch die Hormonsituation, insbesondere das Östrogen, eine besondere Rolle. Die frühzeitige oder vorzeitige Menopause ist ein massgeblicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose und sollte daher entsprechend behandelt werden. In dieser Situation kann die individuell adaptierte Hormonersatztherapie sehr gute Dienste leisten.

Zudem gilt es, sekundäre Ursachen einer Osteoporose zu erkennen und nach Möglichkeit zu beseitigen oder zu therapieren. Eine der häufigsten Ursachen für eine sekundäre Osteoporose ist die lang andauernde Steroidtherapie, die zu einer glucocorticoid-induzierten Osteoporose führen kann. Nicht immer ist ein vollständiger Verzicht auf Steroide möglich, aber in der Rheumatologie existieren mittlerweile eine ganze Reihe von steroidsparenden Therapieformen. Eine Brustkrebserkrankung erfordert häufig eine endokrine adjuvante Therapie. Die Therapie mit Aromatasehemmern kann – muss aber nicht – eine Osteoporose auslösen bzw. die Knochendichte verschlechtern. Empfehlenswert als Standortbestimmung vor Beginn einer solchen Therapie ist auch in diesen Fällen die Durchführung einer DXA. Auch Tamoxifen ist bei prämenopausalen Frauen mit einem erhöhten Risiko für Knochenmasseverlust assoziiert, nicht jedoch in der Postmenopause.

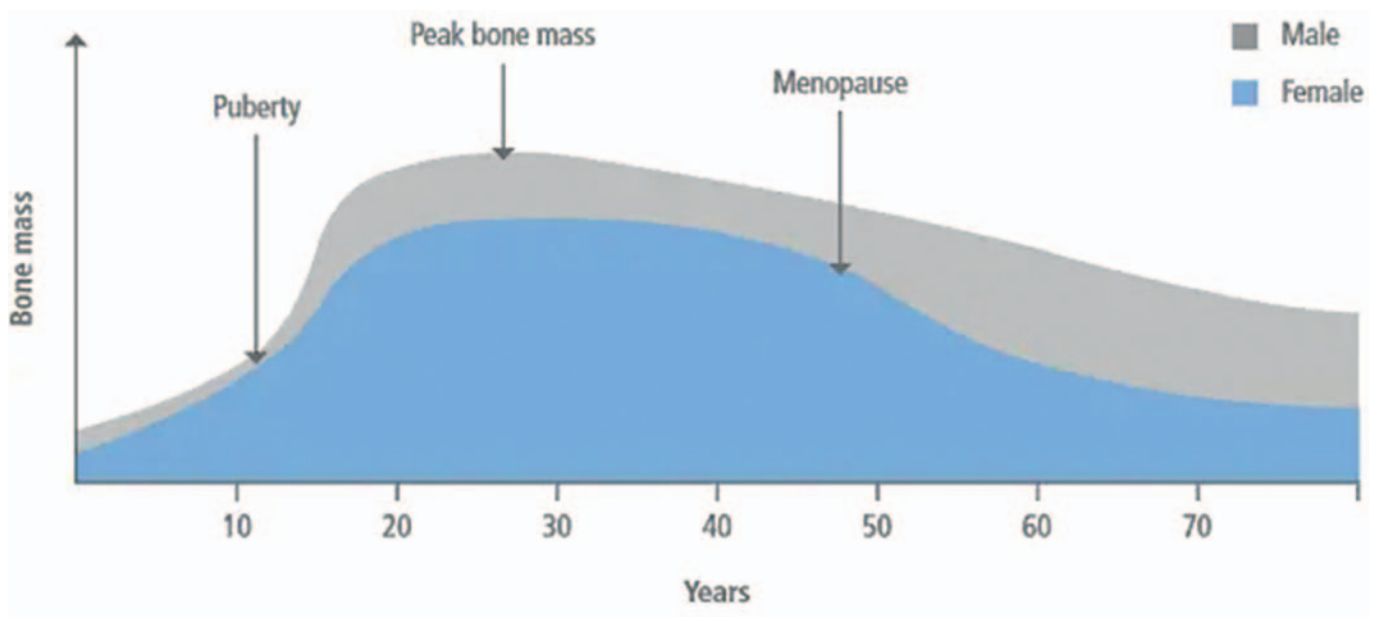


Abb. 1. Knochenmasse nach Alter bei Frauen und Männern (Quelle: <https://www.osteoporosis.foundation/patients/prevention>)

Das Anstreben einer möglichst hohen Peak bone mass hat das Ziel, eine Osteoporose nach der Menopause zu vermeiden und damit assoziierte Frakturen zu verhindern. Eine erste osteoporotische Fraktur gilt als zusätzlicher Risikofaktor für weitere Frakturen, da es meist nicht bei einer Fraktur bleibt. Es konnte gezeigt werden, dass 50% der Zweitfrakturen nach vorausgegangener osteoporotischer Fraktur bereits in den ersten zwei Jahren auftraten.

Therapie

Zur Behandlung einer primären Osteoporose stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung, zusätzlich muss auch weiterhin auf eine ausreichende körperliche Aktivität hingewiesen werden. Insbesondere Krafttraining ist geeignet, den Knochen zu stärken.

Wie bereits oben beschrieben, ist Prävention essenziell als Grundlage für das Erreichen einer guten Knochenqualität, damit im späteren Lebensabschnitt keine relevante Knochendichteminderung oder gar osteoporotische Frakturen auftreten. Falls trotzdem eine Osteoporose diagnostiziert werden sollte, fällt das Ausmass der Knochendichteminderung gegebenenfalls weniger gravierend aus und es muss möglicherweise nicht so lange medikamentös behandelt werden.

Die schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose hat im Jahr 2020 Empfehlungen zur Einschätzung des osteoporotischen Frakturrisikos veröffentlicht: https://www.svgo.ch/userfiles/downloads/2020_recommandations_6039.pdf.

Zur Berechnung des Frakturrisikos existieren zwei Risikorechner. Einerseits der FRAX-Rechner (<https://>

frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=de) der University of Sheffield in Grossbritannien und andererseits das Tool Osteoporose-Plattform (TOP) des Vereins Osteoporose-Plattform (<https://www.osteorheuma.ch/top/>). Beide Risikorechner basieren auf wissenschaftlichen Grundlagen und Daten. Das schweizerische Pendant zum FRAX-Rechner lässt mehr Risikofaktoren zu. Beide kommen zu vergleichbaren Ergebnissen. Die Entscheidung über eine medikamentöse Therapie sollte im klinischen Gesamtkontext getroffen werden. Der T-score ist hierbei der wichtigste Parameter für eine Therapieentscheidung.

Die Entscheidung für eine medikamentöse Therapie hängt direkt vom Wert des T-score ab. Ein T-score von weniger als $-2,5$ gilt per WHO-Definition als Osteoporose und sollte mit einem Bisphosphonat, z. B. mit Alendronat 70 mg 1×/Woche, behandelt werden. Die Basistherapie mit Calcium und Vitamin D3 gehört selbstverständlich dazu. Der T-score von $-2,5$ oder weniger hat auch Bedeutung als Begründung der Therapie gegenüber der Krankenkasse, da in der Spezialitätenliste gefordert wird: **Dokumentierte Osteoporose (Reduktion um mehr als 2,5 Standard-Abweichungen bei der Osteodensitometrie oder bei Fraktur)**. Der entscheidende Zusatz in diesem Text (entnommen aus dem Text bei Compendium.ch zur Indikationsstellung bei Bonviva) lautet: ... oder bei Fraktur! Das heisst: auch bei einem T-score von $-2,0$, aber mit einer oder sogar mehreren radiologisch dokumentierten osteoporotischen BWK-Frakturen mit typischer Keilwirbeldeformation oder Deck- und Bodenplatten-einbrüchen der Wirbelkörper sollte unbedingt eine medikamentöse Therapie, in dieser Konstellation dann allerdings osteoanabol, begonnen werden.

Die medikamentöse Therapie ist zunächst eine Basistherapie mit Calciumsubstitution von 500 mg/Tag sowie auch der grosszügigen Gabe von Vitamin D3. Dies geschieht meist in Form von Kombi-Präparaten

wie z. B. Kalcipos-D3[®] 1× täglich zum Essen, da Vitamin D fettlöslich ist und mit dem Essen besser resorbiert wird. Vitamin D3 trägt wesentlich zur Resorption von Calcium und Phosphat aus dem Darm sowie dem anschliessenden Einbau in den Knochen bei. Der Tagesbedarf von 1000 mg Calcium ist unbestritten. Zu berücksichtigen hierbei ist zudem die Zufuhr an Calcium über die Nahrung beispielsweise durch stark calciumhaltiges Mineralwasser, damit die Gesamtmenge von 1000 mg Calcium nicht deutlich überschritten wird. Zur Berechnung der zugeführten Menge an Calcium über die Ernährung gibt es einen Calciumrechner der Rheumaliga: <https://www.rheumaliga.ch/calciumrechner>.

Die empfohlene Tagesmenge an Vitamin D wird jedoch teilweise kontrovers diskutiert. Evidenzbasiert werden täglich 1000 I. E. Vitamin D empfohlen. Zu beachten gilt, dass Vitamin D durch Einwirkung von UV-Strahlen auf die Haut aktiviert wird. Ein hoher Sonnenschutz verhindert die Aktivierung von Vitamin D. Eine Versorgung von Vitamin D über den Verzehr von wildlebendem fettigem Fisch, z. B. Lachs oder Hering, ist zwar möglich, aber es müssten täglich unrealistisch hohe Menge verzehrt werden. Die notwendige Menge an Vitamin D3 kann allerdings auch deutlich höher ausfallen, beispielsweise bei entzündlichen Darmerkrankungen.

Der zweite Teil einer medikamentösen Therapie der Osteoporose besteht in der antiresorptiven Behandlung mit Bisphosphonaten (Alendronat, Ibandronat, Risedronat sowie Zoledronat) oder dem RANKL-Antikörper Denosumab (Prolia[®]). Mit diesen Substanzen werden die Osteoklasten inhibiert und Osteoblasten bleiben unbeeinflusst. Auf der anderen Seite stehen die osteoanabolen Substanzen wie Teriparatid, einem Parathormon-Analogen, oder Romosuzumab, einem monoklonalen Antikörper (Anti-Sklerostin). Beide Substanzen wirken fördernd auf die Osteo-

blasten und damit osteoanabol. Beide Medikamente müssen subcutan appliziert werden. Romosuzumab 1× im Monat und Teriparatid täglich. Dies kann für einige Patientinnen ein unüberwindbares Hindernis darstellen, sodass dann nur die anti-resorptiven Medikamente als Option bleiben.

Eine sehr seltene Nebenwirkung ist das Auftreten von Kieferosteonekrosen unter laufender anti-resorptiver Osteoporose-Medikation (Bisphosphonate genauso wie Denosumab). Eine solche kann vor allem infolge einer Zahnextraktion oder einer Implantation (Zahnimplantat setzen oder erneuern) auftreten. Bei diesen Prozeduren liegt der Kieferknochen offen und durch die Bakterien des Mundraums kann es zu lokalen Infektionen und in der Folge davon zu Kieferknochennekrosen kommen. Die Patientinnen sollten ihren Zahnarzt daher über eine geplante oder laufende Osteoporose-Therapie informieren. Die meisten Zahnärzte arbeiten in diesem Fall unter antibiotischer Abschirmung. Dentalhygiene oder zahnerhaltende Eingriffe bergen kein erhöhtes Risiko für eine Kieferosteonekrose. Die Patientin sollte darüber informiert werden, dass das Risiko für eine solche Komplikation sehr viel geringer als das osteoporotische Frakturrisiko ist. Eine Osteoporose-Behandlung sollte daher unbedingt durchgeführt werden. Das Risiko für eine Kieferosteonekrose unter einer Bisphosphonat-Therapie ist sehr gering, bei guter zahnärztlicher Vorsorge beträgt es etwa 1:10 000.

Wer soll bzw. darf eine medikamentöse Osteoporose-Therapie verschreiben? Hier kann auf die Bestimmungen der Spezialitätenliste verwiesen werden. Ein Bisphosphonat oder Denosumab kann jede/r Arzt/Ärztin rezeptieren. Bisphosphonate sind kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min. Osteoanabole Medikamenten (Teriparatid und Romosuzumab) dürfen nur von Endokrinologen oder Rheumatologen rezeptiert werden.

Empfehlenswert ist nach erstmaligem Beginn einer medikamentösen Osteoporose-Therapie bereits nach einem Jahr eine Kontroll-DXA durchzuführen, damit das Ansprechen der Therapie bzw. der Verbesserung der Knochendichte erkannt wird. Dann kann auf Kontroll-Abstände von zwei Jahren gegangen werden. Die Krankenkasse muss die Kosten dieser Kontroll-DXA übernehmen, da dies keine Vorsorge mehr ist, sondern eine Therapiekontrolle.

Nach langjähriger medikamentöser Therapie stellt sich bei entsprechend verbesserter (in der Regel dann osteopener) Knochendichte die Frage nach dem Therapieende. Bei einem Bisphosphonat kann einfach gestoppt werden. Man geht davon aus, dass Bisphosphonate eine Nachwirkzeit von mindestens zwei Jahren aufweisen. Daher stellt eine vergessene Anwendung eines Bisphosphonates auch kein Problem dar. Im Allgemeinen wird eine Behandlungsdauer von fünf Jahren für Bisphosphonate empfohlen. Anders sieht es bei Denosumab aus. Nach Absetzen nach mehr als einer Dosis Denosumab kann die Knochendichte sehr rasch wieder stark absinken, teilweise sogar unter das Ausgangsniveau. Dieses als Rebound-Phänomen bezeichnete Problem geht mit einem erhöhten Frakturrisiko einher. Besonders gefährdet sind Patientinnen mit bekannten Wirbel- oder Hüftfrakturen. Dr. Olivier Lamy aus Lausanne hat für das Absetzen von Denosumab ein in der Praxis mittlerweile etabliertes Therapieschema entwickelt: Bereits fünf Monate nach der letzten Denosumab-Injektion soll mit Aledronat 70 mg als Wochentherapie oder auch mit 5 mg Zoledronat als Jahresinfusion die Therapie für weitere ein bis zwei Jahre fortgeführt werden. Empfohlen wird zudem die Bestimmung von Beta-Cross-Laps (BCTX, Aussage über Knochenabbau) und Prokollagen Typ 1 N-terminals Propeptid (P1NP, Aussage über Knochenformation) im Serum. Diese Werte können auch unter einer laufenden Behandlung mit Denosumab als Verlaufskontrolle bzw. als Compliance-

Kontrolle eingesetzt werden. Empfehlenswert ist die Fortführung der Gabe von Calcium und Vitamin D als Basistherapie im Anschluss an eine Denosumabtherapie. Ausserdem trägt auch die ausreichende körperliche Bewegung wesentlich zum Erhalt der Knochendichte bei. Nach zwei Jahren sollte eine neuerliche DXA erfolgen, um rechtzeitig ein erneutes Absinken der Knochendichte zu erfassen.

Osteoporose als Systemerkrankung bedarf der lebenslangen Beachtung damit es nicht zu bösen Überraschungen mit erneuten Frakturen kommt.

Exkurs - Osteoprotektion in der Onkologie

Die antihormonelle adjuvante Therapie mit Aromataseinhibitoren und/oder GnRH Analoga, aber auch die vorzeitige Menopause durch therapeutische (bei Tumorerkrankungen) oder prophylaktische Adnexektomie (z. B. bei pathogener BRCA-Mutation) stellen besondere Situationen dar, in denen der Osteoprotek-

tion besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte. Abbildung 2 zeigt den jährlichen Knochendichteverlust unter verschiedenen Brustkrebs-Therapien im Vergleich mit der postmenopausalen und prämenopausalen Situation.

Patientinnen mit Mammakarzinom sollten begleitend zu einer Therapie mit Aromataseinhibitoren (AI) auch eine Calcium- und Vitamin D-Supplementierung erhalten. Auch bei den prämenopausalen Patientinnen unter Tamoxifen ist die Calcium- und Vitamin D – Gabe sinnvoll. Vor Beginn der AI-Therapie ist die Durchführung einer DXA empfohlen, die dann – je nach Befund – alle 1–2 Jahre wiederholt werden sollte. In dieser Indikation wird die DXA Messung auch von den Krankenversicherungen übernommen. Denosumab ist als einziges antiresorptives Präparat als Adjuvans zur Osteoporoseprophylaxe – also auch ohne das Vorliegen einer Osteoporose - unter Therapie mit Aromatasehemmern zugelassen. Daher kann im Einzelfall, z. B. bei bereits fortgeschrittener Osteopenie oder auch starkem Abfall der Knochendichte im Ver-

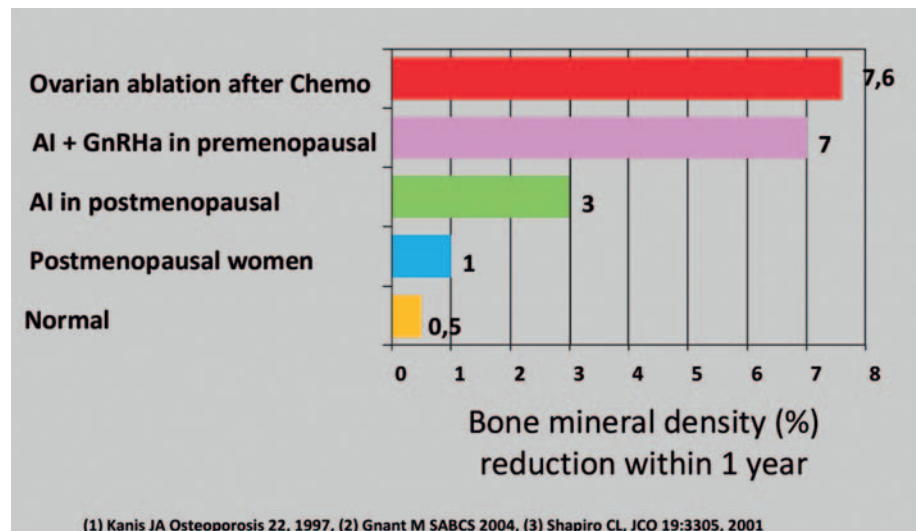


Abb. 2. Abnahme der Knochendichte unter verschiedenen Therapien beim Mammakarzinom (Quelle: Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, Version 2024)

lauf, eine Therapie mit Denosumab erfolgen. Eminent wichtig ist es, dass auch in dieser Indikation eine Anschlussbehandlung mit einem Bisphosphonat nach Therapieende zur Vermeidung eines plötzlichen Knochenmasseverlustes (s. o.) durchgeführt werden sollte. Wenn bereits zu Beginn der endokrinen Therapie mit einem AI eine Osteoporose vorliegt oder sich eine solche im Behandlungsverlauf entwickelt, dann stehen dieselben Substanzen zur Verfügung, die oben im Text schon genannt wurden (also neben Denosumab auch Bisphosphonate und in speziellen Fällen auch die osteoanabolen Substanzen).

Für Patientinnen mit gynäkologischen Tumorerkrankungen, die mit vorzeitiger Menopause einhergehen, sei es durch Radiotherapie (z. B. nach Zervixkarzinom) oder durch chirurgische Massnahmen (z. B. nach Ovarialtumoren), muss je nach individueller Konstellation ein Konzept für die Osteoprotektion erarbeitet werden. Nicht nach jeder Tumorerkrankung ist eine HRT kontraindiziert und gerade bei sehr jungen Patientinnen sollte diese daher auch aufgrund anderer Faktoren (kardiovaskuläre Gesundheit) diskutiert oder gar empfohlen werden. Allgemeine Massnahmen und die grosszügige Vitamin-D3-Supplementierung sollten ebenfalls erwogen werden.

Fazit

Osteoporose ist häufig, sollte konsequent therapiert werden und bedarf der lebenslangen Beobachtung. In der frauenärztlichen Praxis sehen wir häufig Patientinnen mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko (Postmenopause, endokrine Therapie nach Mammakarzinom, vorzeitige Menopause etc.). Der Knochengesundheit unserer Patientinnen sollten wir daher unbedingt die nötige Aufmerksamkeit widmen. Prävention, Früherkennung und konsequente Therapie können viel Schaden abwenden.

Literatur

- Dimai HP, Redlich K, Peretz M, Borgström F, Siebert U, Mahlich J. Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. *Health Econ Rev.* 2012; Jun 27;2(1):12. doi: 10.1186/2191-1991-2-12.
- O'Neill TW and the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(12), 2214–21.
- Hadji P, Hardtstock F, Wilke T, Joeres L, Toth E, Möckel L, Gille P. Estimated epidemiology of osteoporosis diagnoses and osteoporosis-related high fracture risk in Germany: a German claims data analysis. *Arch Osteoporos.* 2020 Aug 12;15(1): 127. doi: 10.1007/s11657-020-00800-w. PMID: 32783079.
- Bischoff Ferrari, HA; Stähelin, HB (2009). Muskulatur und Knochen – die Rolle des Vitamin D. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin (SZE)*, (4): 22–4.
- Khan A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Can Fam Physician.* 2008 Jul;54(7): 1019–21. PMID: 18625828; PMID: PMC2464788.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1): 3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Jan;31(1): 209. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4): 801. PMID: 30324412; PMID: PMC7026233.
- Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. Stopping Denosumab. *Curr Osteoporos Rep.* 2019 Feb;17(1): 8–15. doi: 10.1007/s11914-019-00502-4. Erratum in: *Curr Osteoporos Rep.* 2022 Oct;20(5): 363. PMID: 30659428.
- AWMF S3-Leitlinie 183-001 „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr“. Registernummer 183 – 001

Verzicht auf Axilladisektion bei Brustkrebs mit Sentinel-Node-Metastasen

Im SENOMAC Trial wurde untersucht, ob bei Patientinnen mit klinisch nodal-negativem Mammakarzinom im Stadium T1 bis T3 mit ein oder zwei Makrometastasen im Sentinel auf eine komplettierende Axilladisektion verzichtet werden kann. Die Patientinnen wurden in einer 1:1 Ratio randomisiert: entweder erhielten sie eine axilläre Lymphonodektomie (ALND) oder es wurde auf die Komplettierung verzichtet (alleinige Sentinellymphonodektomie, SLNE). Alle Patientinnen erhielten adjuvante Therapien und Radiotherapie gemäss nationaler Guidelines. Sowohl Patientinnen mit brusterhaltender Operation als auch mit Mastektomie wurden in den Trial aufgenommen. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) angeschaut. Sekundärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben.

Gesamthaft wurden 2766 Patientinnen eingeschlossen, die Per-Protokoll-Gruppe umfasste 2540 Patientinnen: 1335 erhielten eine alleinige SLNE, 1205 erhielten die komplettierende ALND. In der SLNE-Gruppe erhielten 89.9% und in der ALND-Gruppe 88.4% eine Radiotherapie inkl. regionalem Lymphabfluss. Das mediane Follow-up lag bei 46.8 Monaten. 191 Patientinnen hatten ein Rezidiv oder verstarben. Das 5-Jahres rezidivfreie Überleben lag bei 89.7% (95% CI, 87.5–91.9) in der alleinigen SLNE-Gruppe und bei 88.7% (95% CI, 86.3–91.1) in der ALND-Gruppe. Die Nicht-Unterlegenheit der alleinigen SLNE konnte damit klar gezeigt werden. Dies galt auch für alle vordefinierten Subgruppen (wie z. B. Patientinnen mit Mastektomie) (Jana de Boniface et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N Engl J Med* 2024;390:1163–75, doi: 10.1056/NEJMoa2313487).

Kommentar

Im SENOMAC Trial konnte klar gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit klinisch nodal-negativem Brustkrebs mit 1–2 Makrometastasen der Verzicht auf eine komplettierende ALND der ausgedehnteren Axilladisektion nicht unterlegen war. Wichtig ist, dass knapp 90% der Patientinnen eine adjuvante Radiotherapie mit Einschluss der regionalen Lymphabflusswege erhielten. Zu dieser Thematik gab es bisher schon einige Trials (der wichtigste: ACOSOG Z0011 Trial, Giuliano AE et al., 2017), die aber alle statistische Schwächen aufwiesen oder hinsichtlich der angewendeten Art der adjuvanten Radiotherapie keine klaren Aussagen treffen konnten. Auch Subgruppen (wie z. B. Patientinnen, die eine Mastektomie erhielten, oder Betrachtung des extrakapsulären Wachstums der LK-Metastasen) waren bisher zahlenmässig klein oder gar nicht vertreten. Mit dem statistisch sauber konzipierten SENOMAC Trial können nun diese bisher bestehenden Unsicherheiten ausgeräumt werden.

Cornelia Leo

Lebensqualität unter Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren bei Ovarialkarzinompatientinnen

In einer Subanalyse der PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012-Studie wurden nun Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life, erfasst mit standardisierten Fragebögen) veröffentlicht. Die PRIMA-Studie, von der wir ebenfalls bereits in dieser Zeitschrift berichtet haben, untersuchte die adjuvante Gabe des PARP Inhibitors Niraparib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und hatte die Wirksamkeit des Präparates bestätigt.

Die Patientinnen wurden im Laufe der Therapie zu potenziellen Nebenwirkungen und zur Lebensqualität befragt. In der Analyse zeigte sich keine Verschlechterung.

zung der Lebensqualität unter dem Studienpräparat. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Appetitlosigkeit und Obstipation wurden unter dem Studienpräparat verstärkt beobachtet. Diese Nebenwirkungen führten jedoch nicht zu einer signifikanten Abnahme der Lebensqualität. Zudem nivellierten sich diese Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum zwischen Placebo und Studienmedikament grösstenteils innerhalb des ersten Behandlungsjahres. Lediglich Obstipation war auch über das erste Jahr ein häufigeres Problem unter Niraparib (Pothuri B et al., Gyn Oncol 2024;184: 168–77).

Kommentar

Dass PARP-Inhibitoren die Therapielandschaft des Ovarialkarzinoms massgeblich verändert haben, ist unbestreitbar. Bei allen positiven Ergebnissen der Studien zu Überlebensdaten spielen jedoch gerade bei mehrjährigen Erhaltungstherapien das langfristige Nebenwirkungsspektrum und die Lebensqualität eine herausragende Rolle – insbesondere bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Deshalb sind Analysen wie die vorliegende extrem wichtig. Sie bestätigen, dass die Erhaltungstherapie mit einem PARP Inhibitor eine gute Option für unsere Patientinnen darstellt, auch in puncto Lebensqualität.

Martin Heubner

Neues zum Thema hämorrhagische Zystitis

Wir kennen es alle aus der Sprechstunde: Patientinnen mit hämorrhagischer Zystitis. Ein Artikel hat sich mit einer Spezialgruppe auseinandergesetzt, der hämorrhagischen Zystitis nach Strahlentherapie oder Chemotherapie, die im Extremfall zu lebensbedrohlichen Blutungen führen können.

Die Inzidenzraten variieren von 11.1% nach Tumoren und Strahlentherapie im Beckenbereich (Zervix-Ca 3–6.7%, Prostata Ca 11.1%, Harnblase 2–10%) und bis 18% nach systemischer Cyclophosphamid- oder Ifosphamidtherapie, und ätiologisch kommt eine Störung des Urothels infrage.

Der Onset der Erkrankung kann entweder unmittelbar nach Therapie oder viele Jahre später auftreten.

Risikofaktoren für das Auftreten sind eine hohe Strahlendosis und eine grosse bestrahlte Fläche, z. B. bei Blasen Tumoren (Li KD Jones CP Hakam N Erickson BA Vanni AJ Chancellor MB Breyer BN Hemorrhagic cystitis: a review of management strategies and emerging treatments BJU Int 2023, Dec; 132 (6): 631–637).

Kommentar

Der Artikel betont die Wichtigkeit einer sorgfältigen Aufarbeitung der Fälle mit hämorrhagischer Zystitis, dies vor allem, um Karzinome oder Steinerkrankungen auszuschliessen.

Der Artikel fasst die Krankheitsentstehung und Häufigkeit der hämorrhagischen Zystitis sehr gut und übersichtlich zusammen und spricht verschiedene Behandlungsziele an. Da es keine Standardbehandlung gibt, werden verschiedene Behandlungsaspekte wie Fulguration, hyperbare Sauerstofftherapie, Botoxinjektionen und andere intravesikale Therapien beleuchtet.

Diese Therapien haben in Kohortenstudien kurzfristige Effizienz gezeigt, Therapieansätze zur Prävention und Rezidivprophylaxe fehlen.

Innovative Therapieformen wie liposomales Tacrolimus werden aktuell evaluiert, eine kollegiale Zusammenarbeit mit der Urologie ist obligat.

Annette Kuhn

Bitte Platz nehmen!

Was Anlass gab zu einer randomisierten Studie, sollte eigentlich eine Selbstverständlichkeit sein. Im „Visual Abstract“ (Abb. 1) ist alles Wesentliche dargestellt.

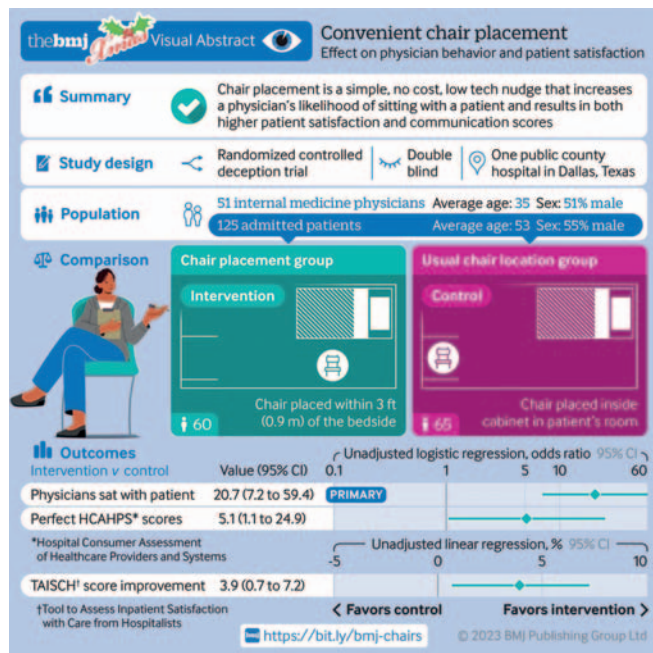


Abb 1. Visual Abstract

In einem texanischen Spital wurde ohne Wissen der Ärzteschaft randomisiert, entweder ein Stuhl vor dem Bett (60 Ärzte) oder etwas „versorgt“ aufgestellt. (Kontrollgruppe, 65 Ärzte) (Abb. 2)

38 von 60 Ärztinnen in der Stuhlgruppe setzen sich, aber nur fünf von 65 in der Kontrollgruppe ($P < 0.001$). Die Zufriedenheit-Scores der Pat. (TAISCH) waren bei der Sitzgruppe höher, obwohl die Visiten in beiden Gruppen mit durchschnittlich 10.6 Minuten gleich lang waren. (Layer, R. et al.: BMJ 2023;383 doi:<https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076309>)



Abb 2. Stuhlplatzierung

Kommentar

Diese Intervention gehört in den Bereich des derzeitigen „In-Begriffs“ „Nudging“, das heisst jemanden zu einer Handlung anstupsen (Stuhl direkt vors Bett stellen), damit die Ärzteschaft absitzt.

Das übergeordnete Thema heisst, so meine ich, Empathie im Spital. Man darf sich auch einmal erlauben, auf den Betrand zu sitzen (Achtung: Hygieniker-Alarm!) oder seinen Arm auf den der Patientin zu legen. Auf so

einfache Art menschliche Nähe zu schaffen, ohne aufdringlich zu werden, verbessert – das ist wissenschaftlich untermauert – die Kommunikation zwischen Pat. und Arzt. Das mag nicht für alle Kulturen gelten, aber sicher für unsere. Nonverbale Kommunikation (Nonverbal ist z. B. Augenkontakt, Modulation der Stimme Haltung etc.) lehren und dann auch anwenden. Immerhin soll die nonverbale Kommunikation auch beim Mensch 80% der interpersonalen Kommunikation ausmachen (Littlejohn, S.W., Foss, K.A. Encyclopedia of Communication Theory. Sage 209, ISBN-13:978-14129593770).

Die vorliegende Studie: Ein Reminder für das, was sogenannte Kleines bewirken kann: ad repetandum!

Michael K. Hohl

Nachsorgeintervalle nach frühem Zervixkarzinom

Frühe Zervixkarzinom (Stadien 1A1 und 1A2) werden rein chirurgisch durch Konisation oder Hysterektomie therapiert. Dass die Prognose in diesen Frühstadien sehr günstig ist, war bekannt. In einer britischen Studie wurde nun untersucht, welche Befunde in der Nachsorge von 98 Patientinnen erhoben werden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug elf Jahre, innert

derer insgesamt 510 zytologische Abstriche entnommen wurden. Von diesen zeigten lediglich sieben Auffälligkeiten (5 LSIL, 2 HSIL). Es wurden keine invasiven Tumorrezidive detektiert. Die Autoren schlussfolgern, dass die Intensität der Nachsorge bei diesen Patientinnen durchaus reduziert werden könnte (Ashmore AA et al., Eur Jour Obst&Gyn and Reprod Biol 2024; 296:307–10).

Kommentar

Die Studie bestätigt die sehr gute Prognose nach chirurgischer Exzision eines Frühkarzinoms mit einem sehr langen Nachbeobachtungszeitraum. Die Nachsorge kann nach diesen Ergebnissen sicher liberaler gestaltet werden, allerdings sollten wir uns auch vor Augen halten, was die Ziele der onkologischen Nachsorge sind. Neben der Detektion von allfälligen Rezidiven und Zweitumoren (z. B. Vulvakarzinom) sind auch das Erkennen und die Behandlung von Therapiefolgen (medizinisch, z. B. CK-Stenosen, aber auch psychosozial) wichtige Aspekte, die nicht vernachlässigt werden sollten. Viele Patientinnen sind froh um eine engmaschige Begleitung, die ihnen ein Gefühl der Sicherheit gibt.

Martin Heubner

... dass Frauen nach peripartaler Cardiomyopathie (PPCM) eine sehr hohe Langzeitmorbidity und Mortalität aufweisen und sich der linken Ventrikel auch nach zehn Jahren nur in 76% der Fälle erholt?

Jackson AM et al. EHJ 2023;44: 5128–41

Kommentar

Das ist eine grosse, retrospektive Studie, welche Frauen nach PPCM definiert als linksventrikuläre Dysfunktion mit einer EF $\leq 50\%$ oder einer qualitativen systolischen Dysfunktion, nachdem vorbestehende Herzprobleme ausgeschlossen wurden. Die Inzidenz in Schottland liegt bei 1:4950. Es konnten 225 Frauen eingeschlossen werden. 82% wurden postpartal diagnostiziert und 30% mussten auf die Intensivstation verlegt werden. Risikofaktoren sind Adipositas, Gestationshypertonie, Präeklampsie, PPH, Multiparität und Mehrlingsschwangerschaften. Diese Risikofaktoren zeigen, dass es Frauen sind, welche chronisch oder akut einer übermässigen kardiovaskulären Belastung ausgesetzt sind. 8% der Frauen sind innerhalb von 8.3 Jahren verstorben und 75% mussten aus verschiedenen Gründen mindestens einmal hospitalisiert werden. Auch die Kinder dieser Frauen zeigen eine fünffach höhere Mortalität

als Kontrollen und 3.3-fach höhere kardiovaskuläre Morbidity.

Luigi Raio

... dass ChatGPT eine genaue genetische Beratung für gynäkologische Krebsarten durchführen kann?

Die Genauigkeit von ChatGPT Version 3.4 wurde bei der Beantwortung gängiger Fragen zu Gentests und Beratung bei gynäkologischen Krebserkrankungen bewertet. Vierzig Fragen, die sich auf genetische Beratungsrichtlinien und spezifische genetische Störungen bezogen, wurden durch gynäkologischen Onkologen formuliert. ChatGPT lieferte korrekte und umfassende Antworten auf 82,5% der Fragen, 15% waren korrekt, aber nicht umfassend, und 2,5% waren teilweise falsch. Keine Antwort war völlig falsch. In der Kategorie der genetischen Beratung beantwortete ChatGPT alle Fragen mit 100% Genauigkeit und umfassenden Antworten. Bei spezifischen genetischen Erkrankungen lag die Genauigkeit bei 88,2% für erblichen Brust- und Eierstockkrebs und bei 66,6% für das Lynch-Syndrom. Die Studie kommt zum Schluss, dass ChatGPT eine nützliche Ressource für Patienten sein kann, die Informationen über genetische Beratung suchen (Patel JM et al., Gynecol Oncol 2024;183: 115–9).

Kommentar

Im klinischen Alltag könnten Betroffene jedoch mehr Input von gynäkologischen Onkologinnen und Onkologen für die Aufklärung über genetische Syndrome benötigen.

Michael D. Mueller

... dass das Auftreten nächtlicher Hitzewallungen mit einem erhöhten Risiko für M. Alzheimer assoziiert sein könnte?

In einer Studie zeigten sich Assoziationen mit Beta-Amyloiden, die in der Pathogenese der Demenz eine Rolle spielen (Thurston RC et al., AJOG 2024; 230(3): 342E1–342E8

Martin Heubner

... wie die Eizellen verhindern, dass sie von mehreren Spermien befruchtet werden (Polyspermie)?

Nach der Fertilisation einer Eizelle durch eine Samenzelle verhärtet sich die Eihülle (Zona pellucida, ZP). Ein Eindringen weiterer Spermatozoen wird somit verhindert. Forschende der Karolinska Universität in Schweden weisen nun nach, dass dies mit einer Abspaltung der N-Terminal Region (NTR) des Glykoproteins (ZP2) zu tun hat. Dies führt zu einer ausgedehnten Verkettung der ZP-Filamente mit anderen Molekülen, was zu einer Verhärtung der ZP führt und weiteren Spermatozoen so das Eindringen verwehrt (Nishio, S et al., Cell 2024;187: 1440–9).

Graphical abstract

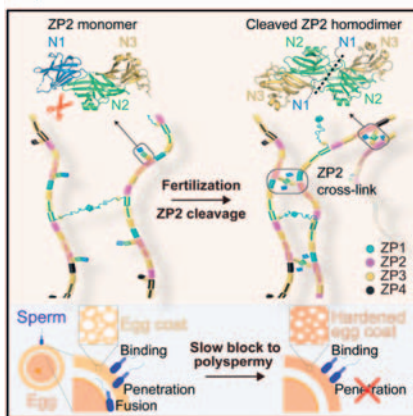


Abb. 1. Grafisches Abstrakt

Kommentar

Verschiedene Mutationen in ZP-Genen wurden mit Infertilität assoziiert und immer mehr solcher Mutationen werden entdeckt. Diese neuen Erkenntnisse könnten die Sterilitätsursache: „Nicht penetrierbare Eizellen“ aufklären helfen.

Michael K. Hohl

... dass Frauen afrikanischer Abstammung häufiger eine Mutation in der Untereinheit 12 des Mediator Komplexes aufweisen als Frauen kaukasischer Abstammung?

Bekanntlich ist die Inzidenz von Uterusmyomen bei Frauen afrikanischer Abstammung höher als bei Frauen kaukasischer Abstammung. Erstere haben auch häufiger mehr Myome und in einer früheren Lebensphase als Letztere. In einer Multi-omics-Analyse wurden die molekularen Unterschiede von Uterusmyomen zwischen Frauen

afrikanischer Abstammung (n = 42) und Frauen kaukasischer Abstammung (n = 47) untersucht. In den Myomen von Frauen mit afrikanischer Abstammung konnten mehr Mutationen der Untereinheit 12 des Mediator Komplexes (MED12) nachgewiesen werden. Im Vergleich zu Myomen des Wildtyps gingen diese Myome auch mit einer verstärkten Fibrose einher und waren grösser (Bateman NW et al., doi.org/10.1016/j.ajog.2024.04.051).

Kommentar

Protein-kodierende Gene werden von der RNA-Polymerase II abgelesen, dem zentralen Enzym der Genexpression. Der sogenannte Mediator Komplex bildet die Brücke zwischen transkriptionellen Regulatoren und dieser RNA-Polymerase II. Solche Studien vertiefen das Verständnis der Myom-Entwicklung und werden in Zukunft auch gezieltere medikamentöse Therapien ermöglichen.

Michael D. Mueller

... dass eine Covid-Infektion in der Frühschwangerschaft das Risiko eines fetalen situs inversus erhöhen kann, zumindest in China?

(Wang Y et al., N Engl J Med; 2023: 389;18)

Kommentar

Von Januar bis Juli 2023 wurden 56 Fälle diagnostiziert. Im Vorjahr

waren es 18 Fälle in zwölf Monaten. Die Erklärung dieser deutlichen Zunahmen der Inzidenz von Lateralisierungsfehlbildungen korrelierte stark mit der Epidemiologie der Covidinfektion in diesen chinesischen Regionen. Auch wenn eine virale vertikale Covid-Transmission in der Frühschwangerschaft noch Gegenstand von Spekulation ist, kann die SARS-Cov-2-induzierte maternale Inflammation den Lateralisierungsprozess beim Embryo stören. Mir ist nicht bekannt, dass wir in der Schweiz eine ähnliche Inzidenz verzeichnet haben.

Luigi Raio

... dass die Einnahme von Aromataseinhibitoren das Lipidprofil ungünstig beeinflussen kann?

Bereits mehrere Studien haben einen solchen Effekt gezeigt. In einer aktuellen Metaanalyse (acht randomisierte Studien) konnte dies am Beispiel von Exemestan erneut bestätigt werden. Bei signifikanter Erhöhung des LDL-Cholesterins sinkt gleichzeitig das HDL-Cholesterin. Östrogene haben bekanntermaßen einen günstigen Einfluss auf das Lipidprofil, sodass die Ergebnisse nicht überraschen. Eine Sensibilisierung für diesen Effekt ist jedoch, insbesondere bei langen Therapiedauern >5 Jahre, sicher begrüssenswert (Yang LJ et al., Eur Jour Obst&Gyn and Reprod Biol 2024; 295: 25–33).

Martin Heubner

... dass die hämatogene Metastasierung des Mamma-Ca sich beim Schlafen intensiviert?

Forschende der Universität Basel und der ETH Zürich publizierten ihre Untersuchungen an Frauen und Mäusen im Nature (Diamentopoulos, Z et al Nature 2022–607: 160 50).

Zirkulierende Tumorzellen (CTC) wurden im Blut von Frauen mit Mammakarzinom jeweils um 4 Uhr morgens und 10 Uhr morgens, das heisst in der Ruhephase und Aktivphase des Tages, entnommen. 21 Patientinnen hatten ein Frühstadium (keine Metastasen), neun waren im Stadium IV (metastasiert). CTC wurden in 78,3% während der Ruhephase festgestellt, hingegen nur 22% in der Aktivphase (Abb. 1).

Diese Erkenntnisse wurden an vier Mäusemodellen getestet, wobei

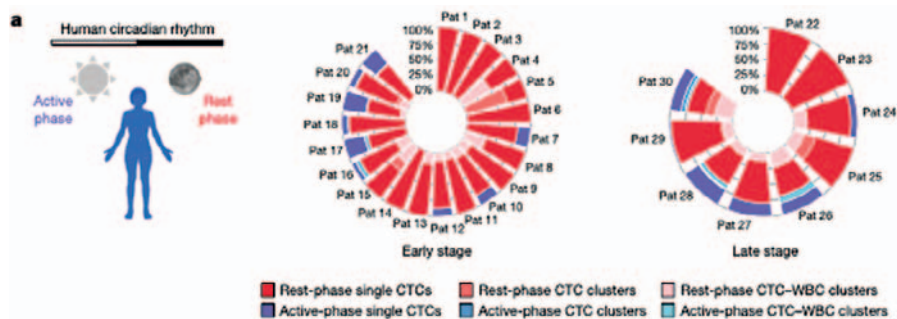


Abb. 1. CTC im circadianen Verlauf bei Frauen

menschliche Mamma-Ca-Zellen in die Mäuse verpflanzt wurden. Nachdem der transplantierte Tumor Wachstum zeigte, wurde auch bei den Mäusen CTC zirkadian untersucht. 90% der CTC fanden sich während der Ruhephase (Blutentnahme durch Punktion der Mäuseherzen) alle vier Stunden. Die CTC's zeigten ein klares zirkadianes Muster (Abb. 2).

Im Weiteren zeigte die Mäusestudie, dass CTC's in der Ruhephase ein hohes Metastasenpotenzial nachwiesen, diejenigen der Aktivphase jedoch praktisch keins.

Kommentar
Überraschende Erkenntnisse, die sicher durch weitere Untersuchungen bestätigt werden sollten. Falls eine zirkadian sich abspielende Tumorzellabsonderung tatsächlich

vorhanden ist, hätte dies wahrscheinlich praktische Auswirkungen. Zum Beispiel müsste dann eine Chemotherapie besser nachts gegeben werden. Viele Fragen noch offen! Zum Beispiel, ob dies auch für andere Karzinome zutrifft.

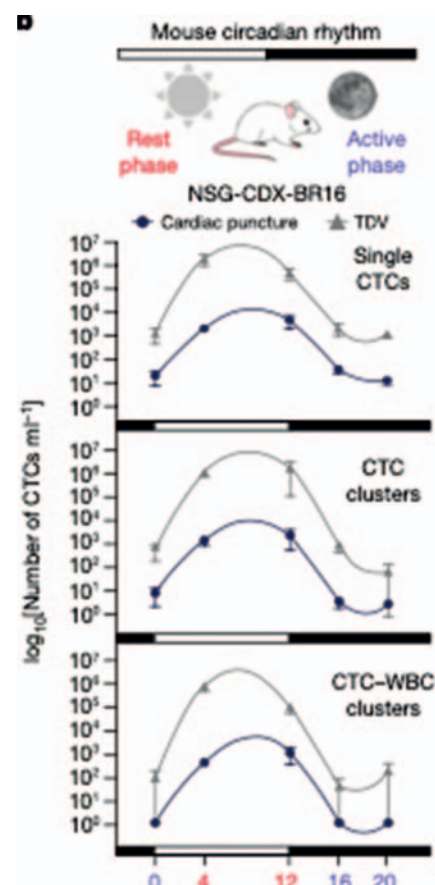


Abb. 2. CTC im circadianen Verlauf bei Mäusen

Michael K. Hohl

Dr. Karin Camastral
 Dr. Andrea Dobosi
 Prof. Michael K. Hohl
 Kinderwunschzentrum Baden

Woman on Fire

Das Sachbuch „Woman on Fire“ von Sheila de Lix (Abb. 1) hat es in die Spiegel-Bestsellerliste für Sachbücher geschafft. Das Interesse an der Menopause ist gross und die Frauen sind glücklicherweise immer besser informiert.

Derzeit befinden sich in der Schweiz etwa eine Million Frauen zwischen 45 und 58 Jahren in den Wechseljahren. Etwa 60% dieser Frauen haben behandlungsbedürftige Symptome. Ihre Beschwerden reichen von

den klassischen Hitzewallungen über Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, vaginale Trockenheit zu Libidoverlust. Die Bandbreite und Ausprägung der Symptome sind gross.

Was können wir diesen Frauen nun anbieten? Insbesondere, jedoch nicht ausschliesslich auf die Möglichkeit einer Testosterontherapie möchten wir in diesem Artikel eingehen.

Initial steht eine genaue Erhebung der **Symptome** im Vordergrund. Welche Symptome sind für die Frau besonders belastend? Mit dem Menopause Rating Scale (MRS) (1) können die Symptome standardisiert erhoben werden (Abb. 2).



Abb. 1. „Woman on Fire“

Menopause Rating Scale (MRS)

Welche der folgenden Beschwerden haben Sie zur Zeit?
 Kreuzen Sie bitte jede Beschwerde an und wie stark Sie davon betroffen sind. Wenn Sie eine Beschwerde nicht haben, kreuzen Sie bitte „keine“ an.

Beschwerden:	keine	leicht	mittel	stark	sehr stark
	0	1	2	3	4
1. Wallungen, Schwitzen (Aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzerasen, Herzstolpern, Herzbeklemmungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Schlafstörungen (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Reizbarkeit (Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ängstlichkeit (innere Unruhe, Panik)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Körperliche und geistige Erschöpfung (allgemeine Leistungsminderung, Gedächtnisminderung, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sexualprobleme (Veränderung des sexuellen Verlangens, der sexuellen Betätigung und Befriedigung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Harnwegsbeschwerden (Beschwerden beim Wasserlassen, häufiger Harndrang, unwillkürlicher Harnabgang)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Trockenheit der Scheide (Trockenheitsgefühl oder Brennen der Scheide, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheuma-ähnliche Beschwerden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abb. 2. Menopause Rating scale

Auf einen **Hormonstatus** bzw. die Bestimmung von FSH im Serum kann bei typischer Symptomatik bei Frauen über 45 Jahren verzichtet werden. Wenn die Patientin mindestens ein Jahr keine vaginale Blutung mehr hatte (und auch keine Eingriffe, welche eine Amenorrhö verursachen), spricht man von der Menopause. Auch bei hysterektomierten Frauen über 45 Jahren mit typischen vasomotorischen Beschwerden braucht es keine FSH-Bestimmung (2).

Ist die Patientin jedoch unter 45 Jahren oder gar unter 40 mit vasomotorischen Beschwerden und Zyklusveränderungen sollte ein Hormonstatus gemacht werden (2).

Falls eine Hormonanalyse durchgeführt wird, sollte diese im Serum erfolgen. Hormonanalysen im Speichel erlauben aktuell keine ausreichende sensitive und spezifische Analytik. (3)

Hormonersatztherapie (HRT)

Eine sehr weitgehende Verunsicherung fast aller Patientinnen, aber auch der Ärzteschaft durch die „WHI“-Studie hat ein mehrheitlich negatives Licht auf eine Hormonersatztherapie geworfen. Über 20 Jahre später ist diese zum grössten Teil durch zahlreiche weitere Erkenntnisse „rehabilitiert“ worden. So ist eine differenzierte Betrachtungsweise möglich. Das Informationsbedürfnis der Betroffenen ist dadurch sicher noch grösser geworden.

Alle Patientinnen sollten über **hormonale** und **nicht-hormonale Therapieoptionen** aufgeklärt werden.

Bei der Hormonersatztherapie (HRT) fragen die Patientinnen häufig nach **bioidentischen Hormonen**. Hierbei handelt es sich um Substanzen, welche die gleiche chemische und molekulare Struktur aufweisen

wie die vom menschlichen Körper produzierten Hormone, zum Beispiel Östrogen, Progesteron oder Testosteron. Daneben stehen die klassischen synthetischen Hormone wie Dydrogesteron, Medroxyprogesteron oder Norethisteron. Essenziell wichtig ist, dass Frauen mit einer Gebärmutter zum Endometriumsschutz eine kombinierte HRT aus Östrogen und einem Gestagen erhalten. (4) Dies kann auch lokal geschehen (z. B. Mirena-IUD).

Eine HRT mit bioidentischen Hormonen erfolgt klassischerweise mit einer transdermalen Gabe von Estradiol, entweder als Gel oder als Patch plus-Progesteron bei Frauen mit Gebärmutter. Bei Schlafstörungen empfehlen wir das Progesteron abends per os.

Kontraindikationen für eine HRT (2)

St. n. Mammakarzinom	St. n. Endometriumkarzinom
ungeklärte vaginale Blutungen	unbehandelte Endometriumshyperplasie
St. n. venösen oder arteriellen Thromboembolien	unbehandelte Hypertonie
akute Lebererkrankung	Porphyria cutanea tarda

Alternativen zur HRT

Auch Frauen mit Kontraindikationen für eine HRT oder solchen, welche keine Hormone einnehmen möchten, können wir etwas anbieten.

Nichtmedikamentös

Die körperliche Aktivität sollte in der Peri- und Postmenopause gefördert werden, insbesondere da sie auch für die langfristige Gesundheit Vorteile bietet. Es gibt wenige Studien dazu ob Ausdauersport die vasomotorischen Beschwerden senken kann. Im Vergleich zur HRT ist der Sport sicherlich unterlegen (2). Somit sollte die sportliche Betätigung nicht als Akuttherapie

gesehen werden, sondern als langfristige Präventionsstrategie.

Akupunktur kann Frauen mit vasomotorischen Beschwerden empfohlen werden, da sie signifikant die Hitzewallungen senkt (5).

Medikamentös

Häufig und mit gutem Erfolg verwendet wird aus dem Bereich der Phytotherapie die Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*, Cimifemin). Hierbei ist zu beachten, dass die volle Wirkung erst nach zwei bis drei Monaten eintritt.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) wie Paroxetin sowie selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) wie Venlafaxin reduzieren signifikant Hitzewallungen. Startdosis ist hier 10 mg/Tag Paroxetin oder 37.5 mg/Tag Venlafaxin. Der Wirkungseintritt ist innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen.

Eine Ganglion Stellatum-Blockade kann nach Therapieversagen o.g. Methoden bei Frauen mit starken vasomotorischen Beschwerden besprochen werden (5).

Seit Dezember 2023 ist der Neurokinin 3 Rezeptor Antagonist **Fezolinetant (Veoza)** zur Therapie von Hitzeattacken in der Schweiz erhältlich (6). Fezolinetant wirkt als Antagonist des NK3-Rezeptors im Thermoregulationszentrum des Hypothalamus. Er reduziert die vasomotorischen Beschwerden um ca. 65% und es ist mit einem Wirkungseintritt nach zirka einer Woche zu rechnen. Die tägliche Dosis Fezolinetant beträgt 45 mg. Kontraindikationen sind mittlere und schwere Leberinsuffizienz sowie gleichzeitige Einnahme von CYP1A2-Inhibitoren. Laut FDA sollen vor Therapiebeginn und nach 3, 6 und 9 Monaten die Transaminasen und Bilirubin bestimmt werden (7). Patientinnen mit bestehendem oder früherem Mammakarzinom wurden in den aktuell vorliegenden Studien mit Fezolinetant nicht untersucht. Somit gibt es für diese Patientinnen aktuell noch keine Daten zur Sicherheit des Einsatzes der Therapie. Dies gilt insbesondere für Patientinnen unter antihormoneller Therapie. Die Entscheidung, diese Patientinnen zu behandeln, sollte individuell erfolgen (8).

Testosterontherapie bei menopausalen Frauen

Die Testosterontherapie erfährt neben der klassischen Hormonersatztherapie zunehmende Aufmerksamkeit.

Androgene

Androgene werden im Ovar, in der Nebennierenrinde und peripher, vor allem im Fettgewebe, aus steroidalen Vorstufen produziert (Abb. 3).

Die Hauptandrogene im Blutkreislauf sind Androstendion und Dehydroepiandrosteron (DHEA) bzw. Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S), welche als relativ schwach potente Androgene gelten, sowie Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT). Letzteres ist das potenteste Androgen (9).

Die Androgenproduktion bei Frauen variiert mit dem Alter. Während der Pubertät steigt sie an, im weiteren Lebensverlauf nimmt sie langsam bis auf etwa 50% des Maximalniveaus ab (10).

Die Androgensynthese im Ovar wird durch LH stimuliert. Postmenopausal hohe LH-Spiegel führen zu relativ stabilen Testosteronspiegeln. Im Gegensatz zur ovariellen Östrogenproduktion, welche nach der Menopause (manchmal auch in der Perimenopause) rasant abfällt. Insgesamt kommt es in der Menopause zu einem relativen Übergewicht der Androgene, auch wenn die Androgenspiegel, absolut gesehen, nicht erhöht sind (11) (Abb. 4).

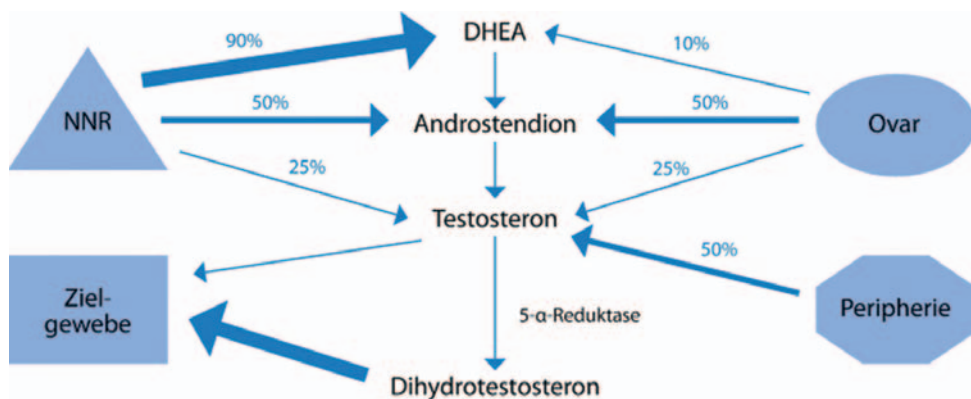


Abb. 3. Androgene (9)

Evidenzbasierte Empfehlung 1.E6		
Evidenzgrad 1b	Empfehlungsgrad 0	Konsensusstärke ++
Bei Frauen mit Libidoverlust in der Peri- und Postmenopause kann nach psychosexueller Exploration ggf. eine Testosterontherapie erwogen werden, wenn eine HRT nicht wirksam ist. Auf den off-label-use soll hingewiesen werden.		
Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/hg23/evidence/full-guideline-pdf-559549261		

Abb. 4. Empfehlung für Testosterontherapie

Testosteron

Der Hauptvertreter der Androgene ist in der Menopause das Testosteron. Da es ein lipophiles Steroidhormon ist, bindet es sich an Proteine, insbesondere an das sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) und an Albumin. Dadurch ist nur etwa 1–2% des Testosterons frei und aktiv. Der freie Androgenindex (FAI), der aus dem Verhältnis von SHBG und Gesamttestosteron berechnet wird, liefert eine zuverlässige Aussage über die freien Androgene (12).

Der Östrogenmangel in der Postmenopause führt zu einer Abnahme der SHBG-Bildung in der Leber. Somit kann freies Testosteron in der Menopause höher ausfallen.

So kann eine orale Östrogentherapie die SHBG-Konzentration erhöhen und damit die Konzentration des freien Testosterons senken.

Bei Libidoverlust wird eine transdermale Östrogen-gabe bevorzugt, die einen geringeren Effekt auf SHBG hat (13).

SHBG wird ebenfalls durch Trijodthironin (T3) stimuliert, somit kann eine Hypothyreose in der Postmenopause zu einer relativen Hyperandrogenämie und entsprechend zu Kopfhhaarverlust und Hirsutismus

führen. Ebenso kann bei Diabetes mellitus aufgrund hoher Insulinkonzentrationen eine Reduzierung des SHBGs auftreten, was ebenfalls zu einer erhöhten Verfügbarkeit von freiem Testosteron führen kann (14).

Unter den Optionen der Hormonersatztherapie bietet Tibolon ebenfalls eine gute Alternative. Als selektiver Estrogenrezeptormodulator (SERM) wirkt Tibolon nicht nur an den Östrogenrezeptoren, sondern auch an den Androgenrezeptoren, was eine androgene Wirkung ermöglicht.

DHEA

Dehydroepiandrosteron (DHEA) ist hauptsächlich ein Produkt der Nebenniere. Die Regulation dessen unterliegt dem adrenokortikotropen Hormon (ACTH). DHEA schwankt somit nicht mit dem Zyklus und zeigt eine kontinuierliche Abnahme mit den Lebensjahren.

DHEA fungiert als Vorläufer für die periphere Synthese potenterer Androgene, es kann davon sowohl Testosteron wie auch Östrogen gebildet werden. Wenn es lokal in Form eines vaginalen Präparats angewendet wird (z. B. Intrarosa®), kann es direkt auf die Vaginalschleimhaut wirken und ist ebenso effektiv wie Estriolpräparate zur Bekämpfung der vulvovaginalen Atrophie (15).

Testosterontherapie

Auch wenn einer Testosterontherapie eine Vielzahl an positiven Wirkungen zugeschrieben wird, ist die Behandlung der Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) bei postmenopausalen Frauen die einzige On-label Indikation (11).

Erwiesen ist, dass Androgene das sexuelle Verhalten modulieren: Libido, Erregungs- und Orgasmusfähig-

keit können signifikant gesteigert werden. In dieser Indikation bleibt die Testosterontherapie ein Off-label-Use (2) (Abb. 4).

Die Datenlage einer Testosterontherapie bei prämenopausalen Patientinnen ist generell unzureichend.

Bei der **Evaluation** sexueller Probleme sollte besonderes Augenmerk auf vaginale Trockenheit gelegt werden, da Dyspareunie häufig die Ursache für Libidoverlust oder eingeschränkte Orgasmus- und Erregungsfähigkeit ist. Es ist wichtig zu verstehen, dass hinter Libidoverlust oft komplexe Faktoren wie Beziehungsprobleme, gesundheits- und soziokulturelle Aspekte stehen können, wobei eine psycho- oder sexualtherapeutische Behandlung hilfreich sein kann. Nach gründlicher Evaluation kann bei Verdacht auf Testosteronmangel eine Testosterontherapie als off-label-Behandlungsoption angeboten werden (13).

Allgemein gilt, dass zur Diagnostik einer HSDD (oder sexuellen Beschwerden) per se eine routinemäßige diagnostische Testosteronbestimmung nicht zwingend erforderlich ist.

Im Falle eines Therapieentscheids wird jedoch empfohlen, vor Therapiebeginn das Gesamttestosteron, SHBG und den freien Androgenindex (FAI) zu bestimmen. Eine Bestimmung des freien Testosterons ist nicht sinnvoll (16).

Bei einem niedrigen Ausgangs-SHBG-Spiegel besteht schnell die Gefahr einer Überdosierung.

Wenn der Testosteronspiegel bereits vor Therapiebeginn im oberen Normbereich liegt, ist ein Therapieversuch wenig sinnvoll. Kontraindiziert ist der Therapiestart bei erhöhten Androgenwerten oder wenn bereits Androgenisierungserscheinungen vorliegen.

Für Frauen wird eine Testosterondosis von 300 µg/d transdermal empfohlen. Diese kann in ausgewählten Apotheken als Magistralrezeptur hergestellt werden. (Abb. 5.)

Die **transdermale Anwendung** soll an Körperstellen erfolgen, wo ein verstärktes Haarwachstum ästhetisch nicht relevant ins Gewicht fällt. Gut geeignete Anwendungsstellen sind zum Beispiel die Wade oder der Oberschenkel.

Eine transdermale Gabe von 300 µg Testosteron pro Tag wird als sicher eingestuft.

Im Gegensatz zur oralen Testosterongabe hat eine transdermale Gabe keinen negativen Einfluss auf den Lipidhaushalt.

Ebenfalls wurden keine negativen Effekte auf das kardiovaskuläre System oder die Endometriumdicke festgestellt. Langzeitdaten zum Mammakarzinomrisiko liegen zwar nicht vor, jedoch sollte eine kurzzeitige Therapie das Risiko nicht erhöhen. Von einer Testosterontherapie bei St. n. Mammakarzinom wird abgeraten.

Eine **Therapieüberwachung** sollte das Gesamttestosteron, SHBG und den FAI umfassen, um supraphysiologische Dosen zu vermeiden. Die Überwachung wird initial nach 6 und nach 12 Wochen empfohlen. Sind die Werte stabil eingestellt, kann die Überwachung seltener, beispielsweise alle 6 Monate, erfolgen.

Eine Verbesserung des klinischen Bilds ist nach ungefähr 6–12 Wochen zu erwarten. Wenn keine Besserung

Mikronisiertes Testosteron auf Liposomengrundlage	3 mg/Hub	Dosierspender
---	----------	---------------

Abb. 5. Magistralrezept

nach 6 Monaten spürbar wäre, sollte die Therapie abgesetzt werden.

Häufigste **Nebenwirkungen** einer Testosterontherapie sind Akne/Seborrhö oder vermehrte Körper-/Gesichtsbehaarung. Falls die monitorisierten Blutwerte durchgehend im physiologischen Bereich liegen, treten im Regelfall keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Alopezie, Klitoromegalie oder Stimmveränderungen gehören zu den schwerwiegenderen, aber seltenen Nebenwirkungen (16, 17).

Die Risiken und Nutzen müssen individuell betrachtet werden.

Kernaussagen

- Bei der Betreuung klimakterischer Frauen ist das Management der Symptome wichtig aber keineswegs auf diese beschränkt.
- Eine kausale Therapie (Hormone) ist nach neueren Erkenntnissen in den meisten Fällen möglich.
- Eine massgeschneiderte Therapie führt zu grösster Patientinnenzufriedenheit.
- Das Informationsbedürfnis der Betroffenen hat zugenommen.

Literatur

1. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). Health Qual Life Outcomes. 2003 Jul 30;1:28. doi: 10.1186/1477-7525-1-28. PMID: 12914663; PMCID: PMC183844
2. S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0621_S3_HT_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2021-01.pdf
3. Fiedler, GM. Sinn und Unsinn von Speicheltests auf Hormone. Gynäkologische Endokrinologie 2017;15: 171–5 (<https://doi.org/10.1007/s10304-017-0124-4>)
4. SGGG Expertenbrief No 42: „Aktuelle Empfehlungen zur menopausalen Hormon-Therapie“
5. SGGG Expertenbrief No 51 „Nicht-hormonelle Therapie von menopausalen Hitzewallungen“
6. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/veozatm-filmtabletten-fezolinetantum.html>
7. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216578s000lbl.pdf
8. <https://compendium.ch/product/1601543-veoza-filmtabl-45-mg/mpro>
9. Dietrich, K, Ludwig, M. 2020. Reproduktionsmedizin. Springer, S. 55–7
10. Simon, JA. Estrogen replacement therapy: effects on the endogenous androgen milieu. Fertil. Steril 2002; 77–82
11. Weidlinger, S. Die Menopause und ihre Auswirkungen auf Haut und Haare. Gynäkol. Endokrinol 2023, S. 290–7.
12. Burger, HG. Androgen production in women. Fertil. Steril.2002; S. 3–5
13. Schwenkhagen, A, Schaudig, K. Hormonsprechstunde. Frauenarzt 2023. S. 528–32
14. Dittrich, R. Assoziation von subklinischer Hypothyreose und Insulinresistenz bei Patientinnen mit Hyperandrogenismus – Hypothyreose und Hyperandrogenismus. Geburtshilfe Frauenheilk. 2008; S. 68
15. Stute, Die Rolle von vaginalem DHEA bei der Behandlung des genitourinären Syndroms der Menopause. Menopause 2022, S. 87–100
16. Davis, SR. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. CONSENSUS 2019 S. 429–34
17. Weidlinger, S. Testosteron bei verringerter Libido in der Postmenopause. Rosenfluh 2024, S. 32–3

Der elektronische Propf im Ohr

Der Homunkulus stellt die anatomische Unterteilung des primären motorischen und des primären somatosensorischen Kortex visuell dar. Das Wort „Homunculus“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „Männchen“. Es beschreibt, wie unser Körper im Gehirn wahrgenommen wird und wie die Nervenzellen in diesen Bereichen verteilt sind, um diese Wahrnehmung zu erzeugen. Die Größe eines Körperbereichs ist nicht proportional zu seiner Repräsentation im kortikalen Homunkulus.

Als Student hatte es mich immer fasziniert, dass bestimmte Bereiche wie Hände, Lippen und Gesicht aufgrund der Bedeutung der Feinmotorik und der starken Innervation dieser Bereiche unverhältnismäßig große Bereiche des Kortex einnehmen. Wahrscheinlich müsste der Homunkulus in den Anatomiebüchern neu gezeichnet werden, um einen neuen Körperteil, den Kopfhörer oder Ohrstöpsel, darstellen zu können.

Dieser Körperteil würde wahrscheinlich den größten Teil des Homunkulus ausmachen, denn immer mehr Menschen flüchten sich, sobald sie das Haus verlassen, in ihre kabelgebundenen oder bluetooth-verbundenen Kokons. Wir leben in einer Zeit, in der das Abspielen von Spotify-Playlists und Podcasts das Orchester des Lebens zu übertönen scheint.

Einmal aufgesetzt, werden die Kopfhörer zu einem Schutzschild gegen die Grausamkeit der Gesellschaft, zu einer Schallmauer, die das Individuum vor den Schrecken des zwischenmenschlichen Kontaktes schützt.

Es ist ein Phänomen, welches nicht nur die Jugendlichen betrifft, sondern sich wie eine ansteckende Krankheit auf alle Altersgruppen ausbreitet. Ein Blick in die Welt da draußen zeigt uns die absurde Realität. Es beginnt schon beim morgendlichen Gassigehen mit

dem pelzigen Freund an der Leine. Anstatt die frische Luft zu genießen und die Geräusche der Natur aufzusaugen, sind die meisten Hundebesitzerinnen und Hundebesitzer damit beschäftigt, die neueste Playlist zu kuratieren. Denn warum sollte man die Vögel zwitschern hören, wenn man stattdessen die neuesten Chart-Hits durch die Ohren gepresst bekommen kann?


Beim Spazieren mit dem Kinderwagen sind die Eltern lieber damit beschäftigt, ihre Lieblingspodcasts zu hören oder mit den Stöpseln zu telefonieren, anstatt mit dem Kind zu interagieren und die Bindung zu stärken. Und dann ist da noch das Joggen. Menschen joggen mit Ohrhörern, als ob sie versuchen würden, vor ihren eigenen Gedanken wegzurennen.

Selbst im öffentlichen Verkehr, wo die Möglichkeit besteht, mit Fremden zu interagieren und vielleicht sogar eine geistige Verbindung zu knüpfen, werden die Ohrhörer fest eingeklinkt. Es ist, als ob die Angst vor den realen Geräuschen so überwältigend ist, dass sie sogar die dröhnenden Geräusche der Eisenbahn oder des Trams übertönen muss. Die Ohrhörer dienen nicht nur dazu, Musik zu hören, sondern auch als subtile Botschaft: „Sprich mich nicht an, ich bin beschäftigt, auch wenn ich gerade nur auf Instagram surfe.“

Die Kopfhörer sind so sehr zu einem Teil des Körpers geworden, dass es immer wieder vorkommt, dass Patientinnen vergessen, sie während der Sprechstunde abzunehmen. Die Patientinnen betreten den Raum mit den Stöpseln in den Ohren und man weiß nicht, ob sie einem zuhören, noch mit einer anderen Person telefonieren oder nur den neuesten Podcast über mysteriöse Krankheiten hören. Nach ein paar Handzeichen und der höflichen Bitte, die Fremdkörper zu entfernen, kommt die überraschende Antwort: „Oh, das hatte ich ganz vergessen!“ oder noch erstaunlicher: „Oh, stört Sie das?“

Ja, denn ich möchte direkt mit Ihnen kommunizieren und bin dankbar, wenn ich weiß, dass Sie akustisch hören, was ich sage. Es scheint, als seien die Kopfhörer zu einer verlängerten Realität geworden, zu einer Art Matrix, in welche sich die Menschen vor den Widrigkeiten des Lebens flüchten können. Doch während sie

sich in ihrem akustischen Kokon verstecken, verpassen sie vielleicht die wahren Klänge des Lebens: das Lachen eines Freundes, das Rascheln der Blätter im Wind oder sogar das leise Pochen des eigenen Herzens.



Prof. Luigi Raio
 PD Dr. med. Beatrice Mosimann
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Inselspital Bern

Was ist das?

Zuweisung in der 20.+4. Woche bei Hydrops fetalis und einer ACM PSV weit über 1.5 MoM. Das Kind zeigte einen Aszites mit echogenem Darm, einen Perikarderguss und ein generalisiertes Oedem (Abb. 1, QRC 1). Die Plazenta war auch echogen verdickt und die fetale Hämodynamik unschön mit AEDF, biphasischen Pulsationen in der NS-Vene und dieses doppelgipflige DV-Flussmuster mit erhöhter Pulsatilität (Abb. 2). Biometrisch fiel eine frühe, symmetrische Wachstumsrestriktion auf (Abb. 3). Die Koronararterien waren dilatiert (QRC 2) und die AV-Klappen,

v. a. die Tricuspidalis, insuffizient. Auch das Gehirn des Kindes war auffällig (QRC 3).

Das Bild war sehr suspekt für eine schwere fetale Anämie und da wir uns aktuell in einer Parvovirus-B19-„Epidemie“ befinden, war es naheliegend, dies als Ursache zu nehmen. Eine Cordozentese mit intrauteriner Transfusion wurde durchgeführt (Grafik 1). In der Grafik 2 sieht man den Verlauf der ACM PSV und auch der MoM-Werte. Das Ausgangs-Hb war 8.2 g/dl und nach Transfusion von 10 ml stieg dieser Wert auf



Abb. 1. (A) BIP-Ebene mit angedeutet erweiterten Hirnseitenventrikel; (B) Aszites; (C) echogener Darm; (D) verdickte Plazenta

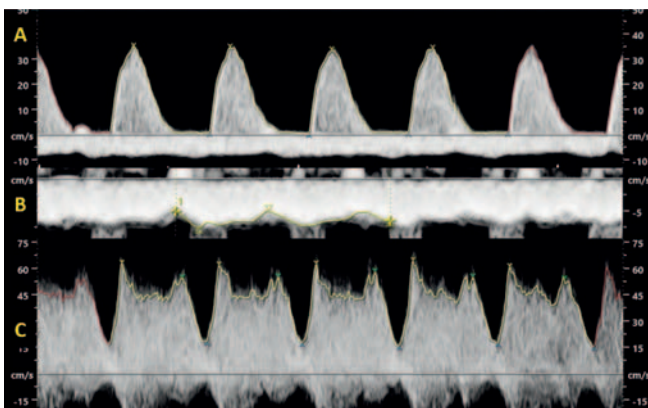


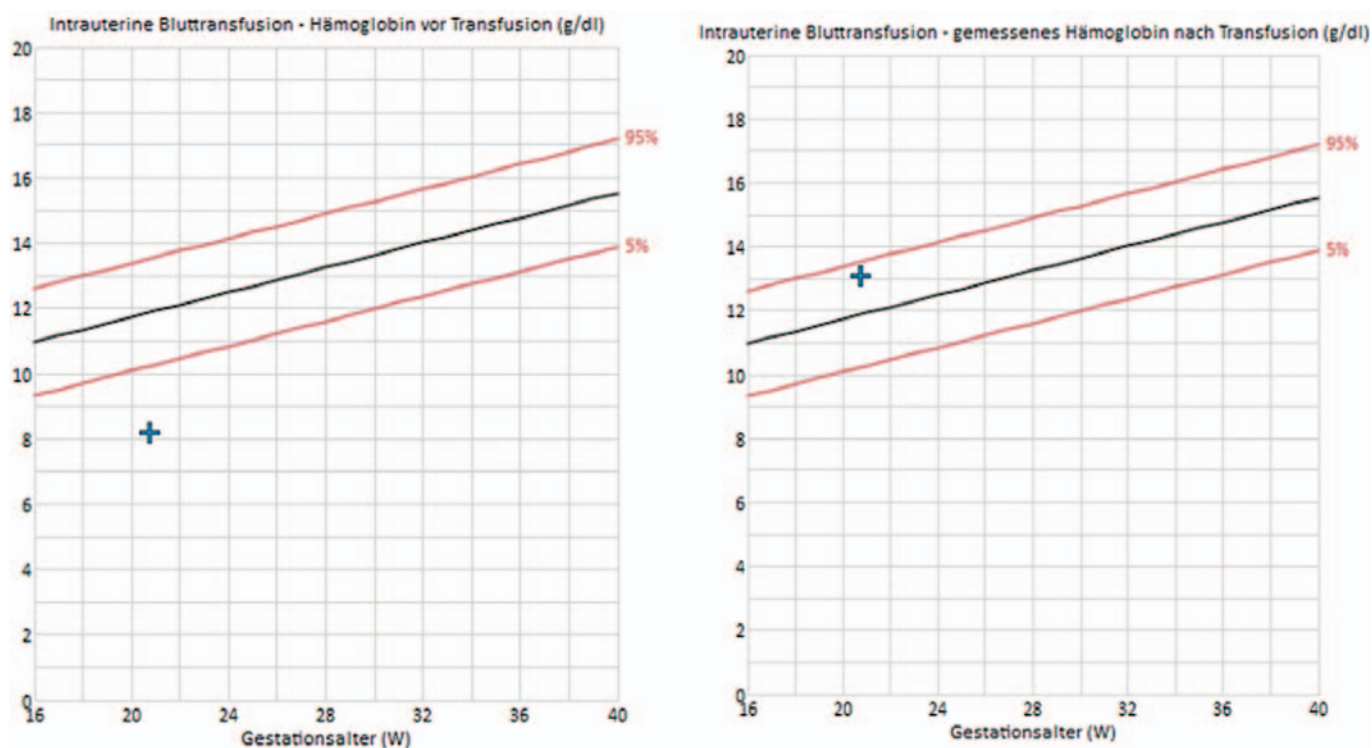
Abb. 2. (A) AEDF in der Nabelschnurarterie; (B) biphasische Pulsationen in der NS-Vene; (C) Ductus venosus mit diesem typischen zweigipfligen Flussmuster



QRC 1. Leicht hypertrophes Myokard mit deutlichem Perikarderguss



QRC 2. Auffällige Darstellung der A.coronaria (dort wo das Dopplerfenster positioniert ist)



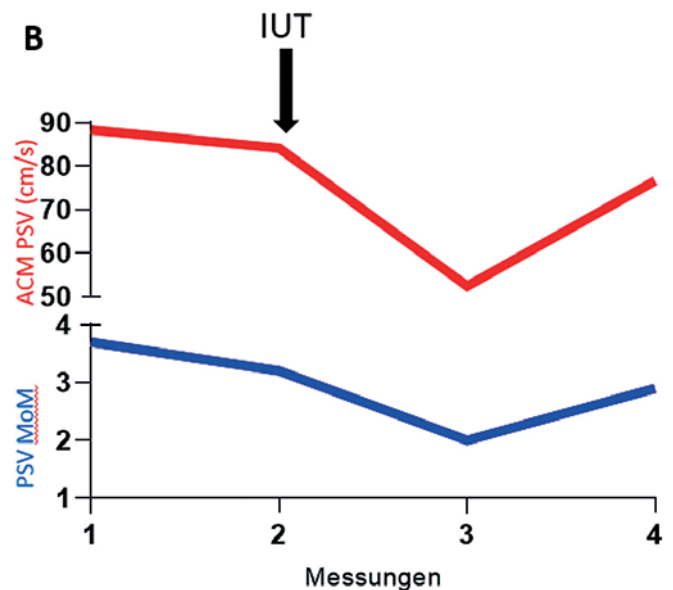
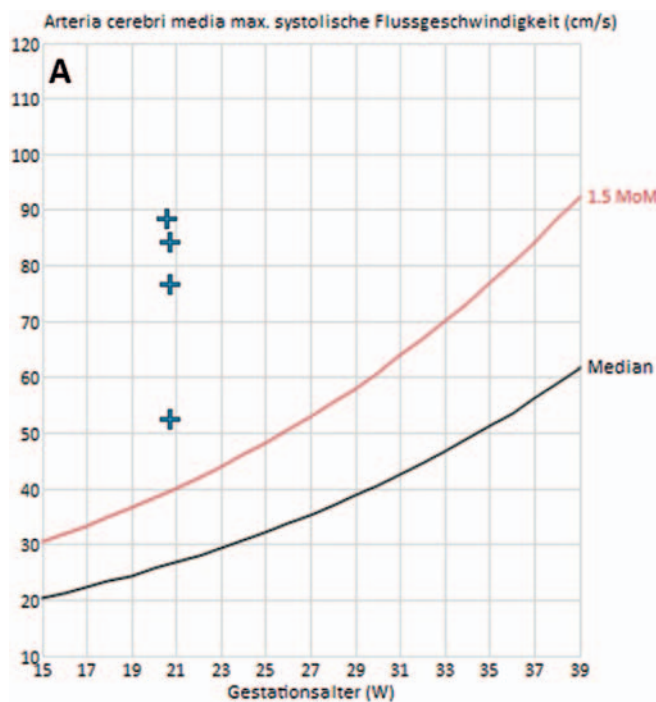
Grafik 1. Fetales Hämoglobin vor und nach intrauteriner Transfusion.

BPD	42.0	mm	↕	1%
FOD	58.0	mm	↕	2%
KU	158.0	mm	↕	<1%
TCD		mm		
Nackenfalte		mm		
APAD		mm		
TAD		mm		
AU	134.2	mm	↕	4%
Femur	24.7	mm	↕	<1%
Humerus		mm		
KU / AU	1.2		↕	66%
Gewicht	232	g	↕	<1%



QR 3. Detailaufnahme der Hirnseitenventrikel

Abb. 3. Fetale Biometrie mit symmetrischer Wachstumsrestriktion



Grafik 2. (A) Alle gemessenen ACM Geschwindigkeiten lagen deutlich >1.5 MoM; (B) nach IUT ist die PSV kurzfristig abgefallen um dann am folgenden Tag wieder anzusteigen

13.1 g/dl an (Grafik 1). Die Thrombozyten lagen bei 12G/l, waren somit schwer erniedrigt. Nach der Transfusion lag auch die Serologie vor und ParvoB19 IgG und IgM waren positiv. Das Kind hat den Eingriff gut toleriert.

Ich weiss, dass die folgende Frage nicht so einfach zu beantworten ist, aber schauen Sie sich die Bilder gut an und auch die Laborwerte. Was passt denn nicht ganz zusammen?

Prof. Luigi Raio
 PD Dr. med. Franziska Siegenthaler
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Inselspital Bern

Komplette Blasenmole bei dichorialer Geminischwangerschaft

Wir haben viele Antworten erhalten, welche aber nur partiell richtig waren. Ich betone das Wort „partiell“ speziell, da alle auf eine Blasenmole getippt haben. Das stimmt prinzipiell, aber in diesem Fall handelt es sich um eine Zwillingsschwangerschaft, wo sich der zweite Geminus gar nicht entwickelt hatte, sondern wir eine komplette Blasenmole neben einer normalen Plazenta hatten.

Wegen den somatischen Auffälligkeiten beim Co-Zwilling erfolgte eine Chorionzottenbiopsie, welche einen unauffälligen Karyotyp und CGH Array zeigte. Innerhalb von drei Tagen kam es zu einem Anstieg des β HCGs auf 635'700 U/L mit einer sonographisch progressiven Volumenzunahme der Blasenmole und diskreten Lösungszeichen der Plazenta. Zudem bestand eine hCG-induzierte Hyperthyreose. Initial war die Patientin asymptomatisch, im Verlauf kam es jedoch zu einer leichten vaginalen Blutung. Nach ausführlicher Diskussion über die Risiken und Chancen bei Fortführen der Schwangerschaft entschloss sie sich schlussendlich zu einer Beendigung. Die Saugcuretteage wurde komplikationslos durchgeführt, intraoperativ zeigte sich das typische Bild einer Plazenta durchsetzt mit kleinen Zysten (Abb. 1). In der definitiven Histologie bestätigte sich unser Verdacht bei Nachweis von Gewebe zweier morphologisch und immunphänotypisch unterschiedlicher Chorionzotten. Bei den morphologisch auffälligen Zotten mit p57-Verlust waren die molekularen Ergebnisse vereinbar mit einer kompletten Blasenmole bzw. einer Triploidie. Bei den morphologisch unauffälligen Zotten mit erhaltener Expression für p57 handelte es sich um ein männliches Individuum ohne Hinweise auf eine Blasenmole. In den darauffolgenden wöchentlichen β HCG-Kontrollen kam es initial zu einer adäquaten Verringerung des β HCGs. 14 Wochen postoperativ zeigte jedoch ein Wiederanstieg des β HCGs über zwei konsekutive Werte auf 179 U/l mit der Diagnose einer postmolaren GTN (Gestational Trophoblastic Neoplasia) analog

der FIGO-Kriterien (Grafik 1). Das daraufhin durchgeführte Staging ergab keine Hinweise auf Lungenmetastasen, sonographisch kein Hinweis auf Plazentaresten. Bei einem FIGO-Stadium I und einem FIGO risk score von 0 entschieden wir uns, mit einer Monotherapie Methotrexat zu beginnen.

Zwillingsschwangerschaften mit kompletter Blasenmole und Koexistenz eines normalen Feten sind äusserst selten. Die Prävalenz beträgt 1:22 000–1:100 000. Die Fortführung der Schwangerschaft birgt ein hohes Risiko für geburtshilfliche Komplikationen (Blutung, Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit, Abort, intrauteriner Fruchttod, Hyperthyreoidismus) (1, 2). In einer kürzlich publizierten, retrospektiven Studie aus Frankreich wurden 141 Fälle beschrieben (1). 108 Patientinnen entschieden, die Schwangerschaft fortzuführen. Von diesen kam es bei 37% zu einem Spontanabort und bei 16% zu einer Beendigung der Schwangerschaft aus mütterlicher Indikation. Die neonatale Überlebensrate am 8. postnatalen Tag

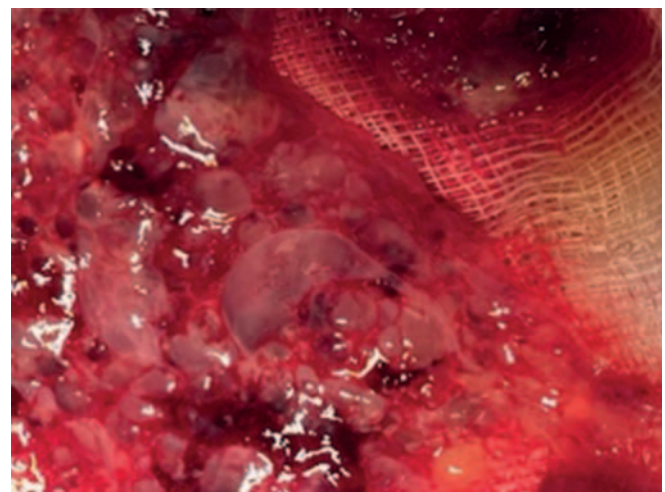
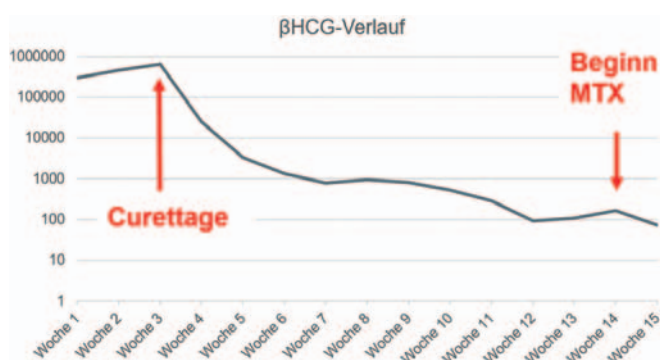
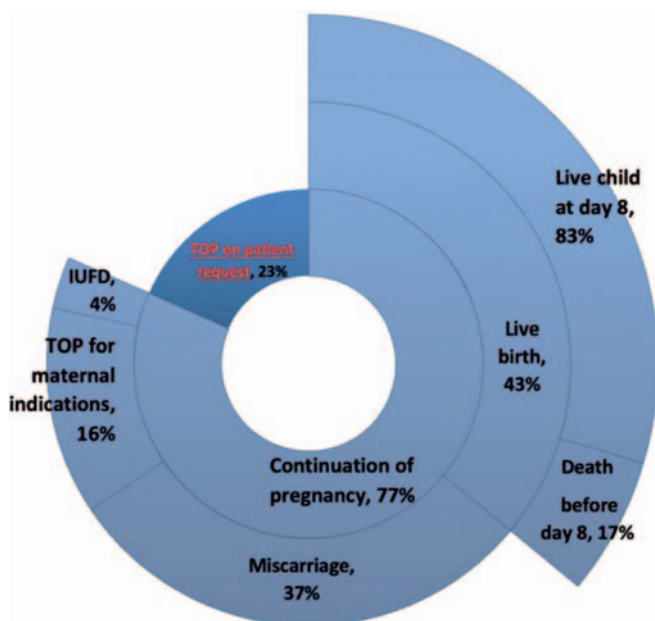


Abb. 1. Choriales Material nach Saugcuretteage. Man sieht Gewebe welches diffus mit kleinen Zysten durchsetzt ist. Dieses Gewebe entspricht der moligen Plazenta

betrug 36% nach Ausschluss der Patientinnen mit elektiver Schwangerschaftsbeendigung (Grafik 2). Die Höhe des β HCGs korrelierte signifikant mit dem neo-



Grafik 1. β HCG-Verlauf vor und nach Curettag

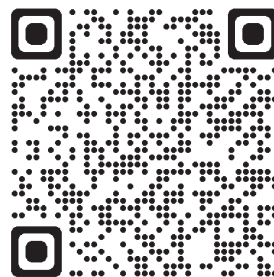


Graphik 2. Outcome der Fälle aus Ref 1

natalen Überleben. Zu den mütterlichen Komplikationen gehörten Präeklampsie in 18 (17%) und postpartale Blutungen in 32 von 141 Fällen (23%). In einem Viertel der Fälle kam es im Verlauf zur Entwicklung einer postmolaren GTN mit der Notwendigkeit einer Chemotherapie. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der hohen geburtshilflichen Risiken sind eine ausführliche Aufklärung der Patientin mit gemeinsamer Entscheidungsfindung sowie eine engmaschige Betreuung durch ein spezialisiertes Team von zentraler Bedeutung.

Literatur

1. Hajri T et al. Multiple pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting normal fetus in a retrospective cohort of 141 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(3): 362.e1-362.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2023.09.006
2. Sebire NJ et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet.* 2002;359(9324): 2165–6. doi:10.1016/S0140-6736(02)09085-2
3. Lok C et al. Clinical Working Party of the EOTTD. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer.* 2020;130:228–240. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.011



QR-Code: GTD Zentrum Deutschweiz

Neuigkeiten bei der Detektion des Endometriumkarzinoms

Prof. Michael Mueller im Gespräch mit Prof. Martin Widschwendter, Direktor des Institutes für Prävention und Screening (EUTOPS)

Curriculum Vitae Martin Widschwendter



Martin Widschwendter, geboren 1968, arbeitete nach seiner Ausbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universität Innsbruck 2001 am Norris Comprehensive Cancer Center in Los Angeles (USA) und hat im Anschluss das erste in Österreich zertifizierte Brustgesundheits-

zentrum mitbegründet und geleitet. 2005 wechselte er an das University College in London (UCL), wo er eine Ausbildung als Spezialist in gynäkologischer Onkologie absolvierte und eine große Forschungsgruppe aufgebaut hat, die sich mit der Rolle der Früherkennung, Risikoprädiktion und Prävention von Brust- und gynäkologischen Krebserkrankungen befasst. Von 2010 bis 2020 leitet er das UCL Department of Women's Cancer. 2017 bekam er als erster österreichischer Arzt den „Advanced Grant“, die höchste Auszeichnung des European Research Council (ERC). Seit 2020 leitet Martin Widschwendter das vom Land Tirol gegründete Institut für Prävention und Screening (EUTOPS) in Hall in Tirol, das auch in Kooperation mit der Universität Innsbruck umgesetzt wird. Neben seiner Professur am UCL und einer Gastprofessur am Karolinska Institutet in Stockholm hat Martin Widschwendter hier seit Januar 2020 eine Professur für Krebsprävention und Screening inne. Die Forschungsarbeit von Martin Widschwendter

konzentriert sich auf die Früherkennung, Risikoprädiktion und Prävention von Krebs und hier vor allem auf gynäkologische Malignome und Brustkrebs.

Prof. Michael Mueller: Lieber Professor Widschwendter, vielen Dank, dass Sie bei diesem Interview mitmachen. Warum interessieren Sie sich für die Diagnostik des Endometriumkarzinoms?

Prof M. Widschwendter: Das Endometriumkarzinom ist das häufigste gynäkologische Malignom, und besonders besorgniserregend ist die rasch ansteigende Inzidenz der nicht-endometrioiden Korpuskarzinome, die eine schlechtere Prognose haben.

Gibt es derzeit ein Screening-Verfahren für das Endometriumkarzinom?

Nein, ein spezifisches Screening für das Endometriumkarzinom existiert bislang nicht und nur in 3–13% der Fälle mit postmenopausaler Blutung besteht tatsächlich ein Endometriumkarzinom.

Und bei abnormen Blutungen in der Prämenopause?

In der Prämenopause sind nur ca. 0.5% der Blutungen durch ein Endometriumkarzinom bedingt.

Was sind denn die Folgen einer verzögerten Diagnose eines Korpuskarzinoms?

Eine Verzögerung der Diagnose hat bei Korpuskarzinomen, wie bei anderen Malignomen, direkte Auswirkungen auf das Überleben. Beispielsweise würde eine Verzögerung der Diagnose und Therapie um nur einen Monat in England zu 10, 81 und 117 zusätzlichen Todesfällen pro Jahr durch Zervix-, Ovarial- und Korpuskarzinome führen. Eine Verzögerung von sechs Monaten würde zu 75, 464 und 939 zusätzlichen Todesfällen pro Jahr führen.

Welche Methoden empfehlen die derzeitigen Leitlinien zur Diagnose eines Endometriumkarzinoms bei abnormer Blutung?

Die aktuellen awmf-S3-Leitlinien empfehlen bei abnormaler Blutung eine klinische Untersuchung, Zytologie und transvaginale Ultraschalluntersuchung. Diese Verfahren sind jedoch subjektiv und stark vom Erfahrungsstand der Untersucher abhängig.

Was sind die Einschränkungen dieser diagnostischen Methoden?

Eine klinische Untersuchung kann beispielsweise ein Zervixkarzinom erkennen, jedoch nicht ein Endometriumkarzinom. Die Zytologie hat bei symptomatischen Frauen eine Sensitivität von nur 45% für die Detektion des Endometriumkarzinoms. Mittels transvaginaler Sonographie wird die Endometriumsdicke

erfasst, jedoch variiert die Detektionsrate bei unterschiedlichen Ethnien und die Spezifität ist mit Werten zwischen 25.7% und 42.1% eher gering.

Wie könnte die Diagnostik des Endometriumkarzinoms verbessert werden?

Es braucht einen Test, der einfach durchzuführen ist und automatisiert rasch analysiert werden kann und verlässliche Resultate gibt. Dieser Test sollte eine dem Ultraschall vergleichbare Sensitivität haben, aber eine deutlich verbesserte Spezifität aufweisen.

Gibt es denn so einen Test?

Ja, es gibt einen neuen Test, den WID-qEC, auch WID-easyTest genannt. Die exzellenten Resultate des Tests wurden kürzlich im Lancet Oncology veröffentlicht.

Können Sie uns mehr über diesen Test erzählen?

Der WID-qEC Test wurde von Herzog C. und Mitarbeiter primär am UCL entwickelt und im J Clin Oncol publiziert. Er basiert auf der Analyse der DNA-Methylierung in zervikovaginalen Abstrichen. Zwei Regionen der Gene ZSCAN12 und GYPC sind beim Vorhandensein eines Karzinoms vollständig methyliert. Der Test zeigt eine hohe Sensitivität und Spezi-

fität und ist für einen raschen Durchsatz klinischer Proben geeignet.

Wie effektiv ist der WID-qEC Test in der Praxis?

In der oben erwähnten Studie, von Evans et al. letztes Jahr im Lancet Oncology publiziert, wurde der Test an ≥ 45 Jahre alten Frauen mit abnormalen Blutungen validiert. Der Test zeigte eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 97%, was deutlich besser ist als die Ergebnisse des transvaginalen Ultraschalls. Der WID-qEC Test könnte die Anzahl unnötiger operativer Eingriffe drastisch reduzieren.

Was könnten die praktischen Implikationen der Einführung des WID-qEC Tests sein?

Frauen mit einem positiven WID-qEC Test sollten schnell einer histologischen Diagnose und entsprechenden Therapie unterzogen werden. Im Gegensatz dazu können Frauen mit einem negativen Test vorerst konservativ behandelt und überwacht werden. Insgesamt könnte der Test die Rate unnötiger operativer Eingriffe um über 90% reduzieren und somit die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms erheblich verbessern.

Herzlichen Dank für dieses spannende Interview, wir sind gespannt auf die Einführung dieses wichtigen Tests!!!