

Paracetamol ist ungefährlich in der Schwangerschaft

Es sind in den letzten Monaten viele sehr interessante Studien erschienen, welche sich alle qualifiziert hätten, in dieser Zeitschrift ausführlich besprochen zu werden. Darunter zählt auch die Stellungnahme der WHO zum Einsatz der CELOX®-Tamponade bei postpartaler Hämorrhagie (siehe OUT in dieser Zeitschrift). Nun, ich habe mich aber für diese Studie entschieden, welche vor Kurzem im JAMA erschienen ist (Ahlqvist VH et al. JAMA. 2024;331[14]:1205–14; doi:10.1001/jama.2024.3172). Dies hat auch damit zu tun, dass in den USA Paracetamol urplötzlich zu einem Thema geworden ist, als das CDC und die FDA eine Warnung erlassen haben bzgl. diesem Analgetikum und einem offensichtlich erhöhten Risiko für neurologische Störungen wie ADHS und dessen Varianten bei Einnahme in der Schwangerschaft. Ich habe diese Publikation gewählt, da sie mir zeigt, dass es in den

Staaten weiterhin normal denkende Wissenschaftler gibt, welche solche Fragen mit Evidenz versuchen zu klären anstatt eines Feldzuges unqualifizierter Aussagen von Pseudowissenschaftlern und Panikmächern (Meinung der Redaktion).

Nun, Paracetamol ist eines der am häufigsten gebrauchten Analgetika in der Schwangerschaft. Es wird deutlich häufiger verwendet als Opioide, NSAR, Aspirin oder Anti-Migraine Medikamente (Abb. 1).

Studien, welche den Zusammenhang zwischen Medikamentenkonsum und Störungen der neuro-kognitiven Verhaltens untersucht haben, sind einer ganzen Reihe von beeinflussenden Faktoren ausgesetzt. So spielen die Dosierung, der Zeitpunkt und Grund der Einnahme entscheidende Rollen. So können Fieber, Infektionen, Schmerzen z. B. bedingt durch Migräne oder Autoimmunerkrankungen entscheidende beein-

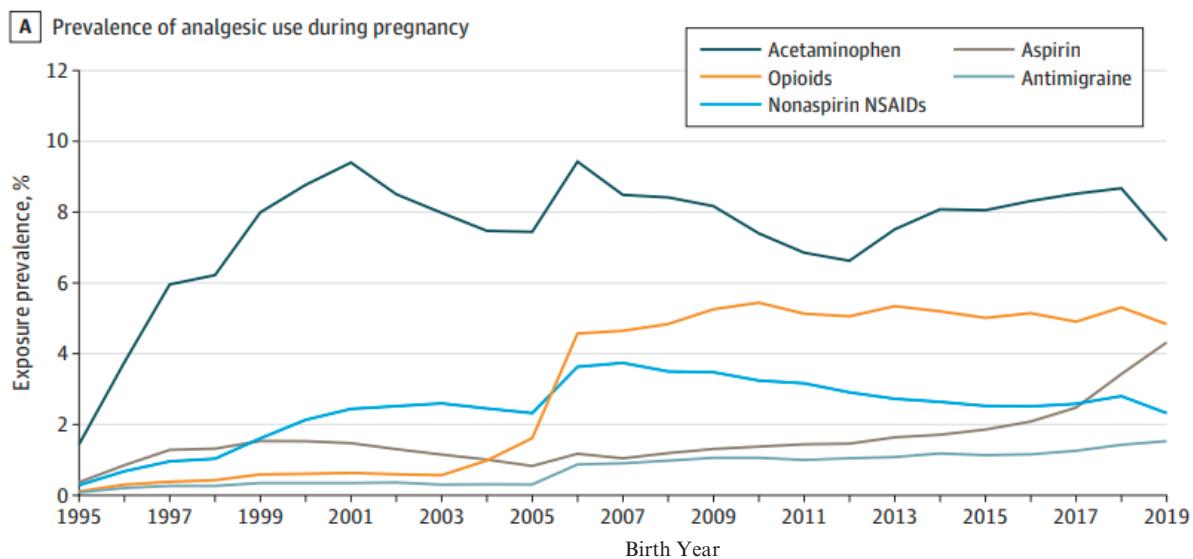


Abb. 1. Analgetikakonsum in der Schwangerschaft (N = 2 480 797 Kinder)

flussende Faktoren sein. Familiäre Faktoren sind ebenfalls ein wichtiger Grund für Verhaltensstörungen von Kindern. In dieser Studie wurden beinahe 2,5 Millionen Kinder in Schweden, welche Analgetika inklusive Paracetamol ausgesetzt waren, untersucht. Es wurden Familien eingeschlossen, wo Geschwister als Kontrolle fungieren konnten mit Diskordanz hinsichtlich Autismus (n = 94 105), ADHD (n = 175 070) oder intellektueller Behinderung (n = 36 899). Also sehr grosse Zahlen.

Die Verwendung von Paracetamol während der Schwangerschaft war in der Geschwisterkontrollanalyse nicht mit dem Risiko von Autismus, ADHS oder geistiger Behinderung bei Kindern assoziiert. Dies deutet darauf hin, dass die in anderen Modellen beob-

Tabelle 1. Zusammenstellung der durchschnittlich täglich verabreichten Paracetamol-Dosis während der Schwangerschaft und des Risikos von Kindern für Autismus, ADHS und geistige Behinderung

| | Sibling analysis^e | |
|--------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| | HR (95% CI) | P value |
| Autism | | |
| No use | 1.00 | |
| Low dose (<166 mg/d) | 0.85 (0.67-1.07) | .17 |
| Medium dose (166-429 mg/d) | 0.96 (0.79-1.16) | .64 |
| High dose (≥430 mg/d) | 0.88 (0.68-1.14) | .33 |
| ADHD | | |
| No use | 1.00 | |
| Low dose (<166 mg/d) | 1.01 (0.84-1.21) | .94 |
| Medium dose (166-429 mg/d) | 1.02 (0.88-1.18) | .81 |
| High dose (≥430 mg/d) | 0.98 (0.79-1.21) | .83 |
| Intellectual disability | | |
| No use | 1.00 | |
| Low dose (<166 mg/d) | 0.87 (0.60-1.24) | .43 |
| Medium dose (166-429 mg/d) | 0.97 (0.74-1.27) | .82 |
| High dose (≥430 mg/d) | 0.93 (0.63-1.38) | .73 |

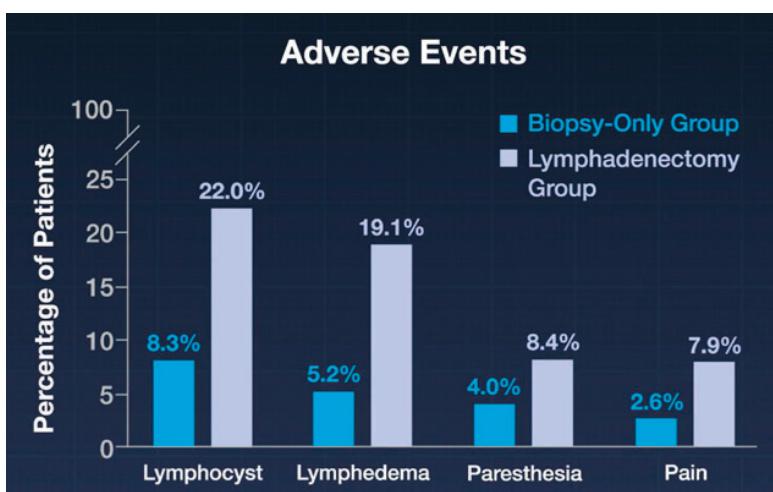
achtete Assoziationen auf familiäre Störungen zurückzuführen sein könnten.

Luigi Raio

Weniger Morbidität ohne onkologische Nachteile: Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim frühen Zervixkarzinom

Der PHENIX-Trial, eine multizentrische, randomisierte, nichtunterlegenheitsbasierte Phase-3-Studie in China, untersuchte den onkologischen Nutzen einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) allein im Vergleich zur pelvinen Lymphadenektomie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (FIGO 2009: IA1 mit LVSI, IA2, IB1, IIA1). 838 Frauen wurden intraoperativ nach negativem SLNB randomisiert: 420 erhielten keine weitere Lymphadenektomie (Biopsie-Gruppe), 418 wurden einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie unterzogen. Alle Patientinnen erhielten eine Hysterektomie und adjuvante Therapie nach einheitlichem Protokoll. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach drei Jahren, sekundäre Endpunkte waren retroperitoneale Rezidive, krebsspezifisches Überleben sowie chirurgische Komplikationen.

Nach einer medianen Nachbeobachtung von 62,8 Monaten lag das 3-Jahres-DFS bei 96,9 % in der Biopsie-Gruppe und 94,6 % in der Lymphadenektomie-Gruppe (Differenz -2,3 Prozentpunkte; 95%-KI -5,0 bis 0,5; p <0,001 für Nichtunterlegenheit), das krebsspezifische Überleben betrug 99,2 % versus 97,8 %. Bemerkenswerterweise traten retroperitoneale Lymphknotenrezidive nur in der Lymphadenektomie-Gruppe auf (2,2 %). Die Komplikationsrate war in der Biopsie-Gruppe signifikant niedriger: Lymphozelen (8,3 % vs. 22 %), Lymphödem (5,2 % vs. 19,1 %), Parästhesien (4,0 % vs. 8,4 %) und Schmerzen (2,6 % vs. 7,9 %).



Die Studie zeigt, dass die alleinige Sentinel-Biopsie im frühen Zervixkarzinom nicht nur onkologisch nicht unterlegen ist, sondern zudem eine geringere Morbidität und bessere Lebensqualität erwarten lässt. Die Ergebnisse legen nahe, dass SLNB einen neuen chirurgischen Standard darstellen könnte [Tu H et al., N Engl J Med (2025); 393:1463–74].

Kommentar

Dieser Artikel ist von hoher Relevanz, da er erstmals in einem ausreichend großen, randomisierten Setting robuste Überlebensdaten zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim frühen Zervixkarzinom liefert. Während die Lymphadenektomie traditionell als Standard galt, zeigt die PHENIX-Studie überzeugend, dass auf sie verzichtet werden kann, ohne onkologische Nachteile zu riskieren – bei gleichzeitiger Reduktion relevanter Komplikationen. Bemerkenswert ist ebenfalls die Tatsache, dass Tumoren bis zu einer Grösse von 3 cm in die SLN Gruppe eingeschlossen wurden und dass die Resultate bei Tumoren ≥ 2 cm gleich gut waren. Damit unterstützt die Arbeit eine potenzielle Leitlinienänderung und einen Paradigmenwechsel in der operativen Therapie. In

Kombination mit dem kürzlich publizierten SHAPE-Trial, der die Sicherheit weniger radikaler Hysterektomien belegt, verstärken sich die Evidenzen für ein substantiell deeskaliertes chirurgisches Vorgehen beim frühen Zervixkarzinom.

Michael D. Mueller

UAO (Verschluss der A. uterina) bei der Myomenukleation: sinnvoll – oder nicht?

In einer prospektiv randomisierten Studie der Uni-Frauenklinik Genf wurden total 58 Frauen, bei denen eine laparoskopische Myomenukleation durchgeführt wurde, verglichen: Bei 29 wurden operativ als erstes beidseits die Uterinarterien mit Clips definitiv verschlossen, bei 29 weiteren erfolgte unmittelbar vor der OP eine Injektion von 20 ml Lidocain/Adrenalin in den Uterus.

Einschlusskriterium war u. a. <4 Myome, das Grösste <9 cm. Zielkriterien waren der intraoperative Blutverlust, aber vor allem die AMH-Werte (Marker der

Ovarialreserve) 1, 3, 6, 12 und 24 Monate nach der OP.

Resultate:

Der intraoperative Blutverlust war signifikant niedriger nach UAO (138 ml \pm 104 versus 436 \pm 497) (in der Adrenalingruppe hatten 1/3 der Pat. einen BV von >500 ml!). Dementsprechend war auch das postop. Hb signifikant niedriger mit Adrenalin.

Die AMH-Werte unterschieden sich nicht signifikant, sanken jedoch in beiden Gruppen innert zwei Jahren. Auch beim AFC (antral follicle count – ebenfalls ein Indikator der Ovarialreserve) fanden sich keine signifikanten Unterschiede. In beiden Gruppen fand man eine Persistenz oder ein Neuaufreten von Myomen in ca 75%! (Ultraschalldiagnostik).

Zehn Spontanschwangerschaften mit acht lebenden Kinder (fünf in der Adrenalin-, drei in der UAO-Gruppe) wurden beobachtet (Streuli T et al.: Impact of definitive uterine artery occlusion on ovarian reserve markers in laparoscopic myomectomy: a randomized controlled trial with 2-year follow-up. Hum. Reprod. 2025; 40:1305–14).

Kommentar

Bei dieser Studie stellen sich schon ein paar kritische Fragen:

1. Die Hauptfragestellung war, ob eine UAO eine negative Auswirkung auf Marker der Ovarialreserve hat. Hatte sie nicht. Doch ist das eine Überraschung? Das Ovar verfügt über eine eigene Blutversorgung (A. und V. ovarica) und durch eine Hysterektomie per se wird wie allgemein bekannt die Ovarialfunktion nicht beeinträchtigt. Wie sollte sich also ein Verschluss der Uterinarterien überhaupt negativ auswirken können?
2. Die chirurgische Occlusion der Uterinarterien ist nicht ganz einfach und dauerte bei diesen erfahrenen Operateuren zusätzliche OP-Zeit. von fast 30 min.

Allerdings war der Blutverlust im Vergleich zur Adrenalingruppe signifikant niedriger. Nur: nach unserer Erfahrung ist Adrenalinlösung in dieser Indikation praktisch wirkungslos, was die in dieser Studie fast inakzeptabel hohen Blutverluste unter Adrenalin ja zeigen. Unsere vieljährige Erfahrung bei laparoskopischen und offenen Myomenukleation bei häufig multipelsten Myomen zeigte uns die frappante Wirksamkeit einer Vasopressinlösung. Wir verwenden Empressin R 40 I. E. in 2 ml; 1 ml mit 30 ml NaCl verdünnen und vorsichtig injizieren, cave: intraarterielle Injektion!!). Falls nötig (bei vielen und grösseren Myomen) kann mehr als 30 ml verdünnte Lösung injiziert werden. Der Trick dabei ist, die Injektion nicht einfach in den Muskel, sondern ins subseröse Perimetrium zu injizieren unter recht grossem Widerstand, der uns zeigt, dass wir am „rechten“ Ort sind, an verschiedenen Stellen des Uterus. Blutverluste über 100 ml waren die grosse Ausnahme. Auf eine Uterinaocclusion mussten wir nur in einem Fall (Totalgewicht >4 kg) zurückgreifen.

3. Die Autoren argumentieren, dass es in der Literatur keine Hinweise einer negativen Auswirkung einer AOU auf eine postoperative Schwangerschaft gäbe. Allerdings ist die Datenlage hier schwach. Hier könnte man auch argumentieren: „Primum nil nocere“.
4. Die Persistenz bzw. das Wiederauftreten von Myomen innert zwei Jahren in ca. 55% in der UAO-Gruppe und 75% in der Adrenalingruppe ist rel. hoch und entspricht in keiner Weise unserer eigenen Erfahrung. Obwohl der Unterschied in den zwei Gruppen nicht signifikant ist (Anzahl Pat.!) deutet er u. U. darauf hin, dass man wegen des höheren Blutverlustes nicht so gründlich hat vorgehen können (spekulativer Kommentar).
5. Was ist nun die „take home message“?

UAO möglich: Ja; aber sinnvoll und nötig? Nicht für uns.
Michael K. Hohl

Mit Biomarkern Zystoskopien vermeiden?

Zystoskopien sind invasiv, teuer und können für Patientinnen und Patienten unangenehm sein. Trotzdem gelten Zystoskopien als Goldstandard für Nachkontrolluntersuchungen bei Harnblasenmalignomen.

Eine publizierte Studie hat untersucht, ob sich die Zystoskopie durch einen marker-gestützten Algorhythmus ersetzen oder reduzieren lässt, dies bei nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs.

In dieser Studie wurden 214 Patienten entweder mittels zystoskopiebasierter Standardnachsorge oder auf einem auf Biomarkern basierenden Marker-algorhythmus (MA Arm) randomisiert nachkontrolliert.

Letzterer kombinierte halbjährige Tests mit Urinbiomarkern und Ultraschall, wobei eine Zystoskopie nur bei positiven Ergebnissen indiziert wurde.

Primärer Endpunkt war die diagnostische Sensitivität hinsichtlich Tumorrezidiven sowie die Sicherheit eines zystoskopischen Aufschubs. Der MA-Arm zeigte eine Sensitivität von 81,5% und erreichte damit den definierten Wert für Nicht-Unterlegenheit (>80%) gegenüber 96,5% im Zystoskopiearm.

Hochgradige oder progressive Tumoren wurden im Markerarm nicht übersehen, und es ergab sich eine deutliche Reduktion der Zystoskopien um 75%. Darüber hinaus wurden signifikant weniger unnötige transurethrale Resektionen beobachtet. Bei den benutzten Biomarkern zeigten EpiCheck und Xpert bladder cancer-Monitor die beste diagnostische Leistung.

Kommentar

Die vorliegende Studie zeigte eine Reduktion der Zystoskopien um 75%, was wirklich die häufigen Zystoskopien infrage stellt und die Verwendung von Biomarkern

unterstützt. Es wurde keine Tumorprogression übersehen. Diese Daten könnten helfen, die Nachkontrollen nach nicht invasivem Blasenkarzinom zu deeskalieren, den Patientenkomfort zu erhöhen und potenziell die Kosten im Gesundheitswesen zu senken.

Ein Kritikpunkt meinerseits ist die relativ kleine Patientengruppe; die Ergebnisse müssen sicherlich noch in grösseren Studien bestätigt werden – dennoch eine spannende, möglicherweise zukunftsweisende Studie.

Literatur

Schmitz-Dräger BJ, Bismarck E, Roghmann F, von Landenberg N, Noldus J, Kernig K et al: Results of the prospective randomized Uro-Follow Trial comparing marker – guided versus cystoscopy based surveillance of patients with low-intermediate risk bladder cancer; Eur Urol Oncol 2025, May7: S2588-9311

Annette Kuhn

Risikobasiertes vs. jährliches Mammographie-Screening (WISDOM-Studie)

Das konventionelle jährliche Mammographie-Screening kann insbesondere bei Frauen mit niedrigem Risiko zu Überdiagnosen und unnötiger Bildgebung führen. Risikoadaptierte Screeningstrategien werden als Alternative diskutiert, es fehlt jedoch bislang prospektive randomisierte Evidenz.

Die WISDOM-Studie ist eine pragmatische, randomisierte klinische Studie mit etwa 28 000 Frauen im Alter von 40 bis 74 Jahren. Die Teilnehmerinnen wurden entweder einem jährlichen Mammographie-Screening oder einer personalisierten, risikobasierten Screeningstrategie zugewiesen, die genetische, klinische und lebensstilbezogene Faktoren berücksichtigte. Die Empfehlungen waren entweder: kein Screening vor 50 Jahren, Mammographie jährlich oder alle zwei Jahre oder alternierend Mammographie und MRI alle

6 Monate. Primärer Endpunkt war die Detektion von Brustkrebs im Stadium ≥IIB.

Das risikobasierte Screening war dem jährlichen Screening hinsichtlich der Detektion fortgeschrittenster Mammakarzinome nicht unterlegen. Frauen mit niedrigem Risiko erhielten weniger Screeninguntersuchungen ohne Zunahme fortgeschrittenster Tumorstadien, während Hochrisikopatientinnen häufiger intensivierte Überwachung oder präventive Maßnahmen erhielten.

Kommentar:

Ein risikoadaptiertes Mammographie-Screening (basierend auf genetischen und lebensstilbezogenen Faktoren) scheint ein sicheres und effektives Konzept für das Screening darzustellen und ermöglicht eine Reduktion der Screeningintensität bei Frauen mit niedrigem Risiko ohne Beeinträchtigung der onkologischen Sicherheit.

Referenz

Esserman LJ, Fiscalini AS, Naeim A, et al. Risk-Based vs Annual Breast Cancer Screening: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025. doi: 10.1001/jama.2025.24865

Cornelia Leo

Alternative Konzepte für die Nachsorge gynäkologischer Tumore

Wie wir die Nachsorge unserer Tumorpatientinnen gestalten, ist zum grossen Teil nicht evidenzbasiert. Dennoch: Tumornachsorge ist wichtig, nicht nur zur frühzeitigen Detektion von Rezidiven, sondern auch, um Folgen der Tumortherapie zu erkennen und auf diese reagieren zu können. Auch der psychologische Aspekt der regelmässigen Betreuung ist nicht zu vernachlässigen. Neben der üblichen ärztlichen Nachsorge gibt es längst andere Modelle. Eine niederländische Arbeitsgruppe hat nun in einer Metaanalyse auf-

gearbeitet, wie solche alternativen Modelle bei der Nachsorge gynäkologischer Karzinome einzuordnen sind.

Das onkologische Outcome, die Lebensqualität, die Patientinnenzufriedenheit und die Kosten für das Gesundheitssystem wurden als Faktoren überprüft. Reduzierte Nachsorgemodelle (übliche Nachsorge, jedoch 2× jährlich, Studien für Endometriumkarzinome), fachpflege-betreute Nachsorge (teils telemedizinisch, übliche Intervalle, Studien mit unterschiedlichen Tumorentitäten) und patientinnen-initiierte Modelle (keine festen Intervalle, Studien für Ovarial- und Endometriumkarzinome) wurden überprüft.

Das Ergebnis der Analyse von 18 Publikationen: vom onkologischen Outcome gab es keine Unterschiede zwischen den Modellen und auch nicht zur Standardnachsorge. Reduzierte oder patientinnen-initiierte Modelle hatten einen positiven Einfluss auf die Patientinnenzufriedenheit im Vergleich zur Standardnachsorge bei geringeren Kosten. Die Lebensqualität und die Patientinnenzufriedenheit waren bei pflege-betreuten Modellen im Vergleich zur Standardnachsorge besser, die Kosten waren vergleichbar.

Kommentar:

Gerade in Zeiten der zunehmend begrenzten Ressourcen kann es vielleicht lohnen, sich mit alternativen Modellen der Tumornachsorge zu beschäftigen.

Literatur

Vermaas EM et al., Reconsidering follow-up care in gynaecologic oncology: A scoping review exploring alternative approaches. *Gynecologic Oncology* 2025; 03;139–50

Martin Heubner

Selektiver Verzicht auf Brustoperation nach neoadjuvanter Therapie

Eine pathologische Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Systemtherapie ist mit einer exzellenten Prognose beim Mammakarzinom assoziiert. Ob in ausgewählten Patientinnen mit aussergewöhnlichem Therapieansprechen auf eine Operation sicher verzichtet werden kann, ist bislang unklar.

In dieser nicht-randomisierten klinischen Studie wurden 50 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom (Alter ≥ 40 Jahre, cT1-2, cN0-1, M0, HER2-positiv oder triple-negativ) eingeschlossen, die nach neoadjuvanter Therapie ein klinisches und bildgebendes Komplettansprechen zeigten. Die Patientinnen erhielten eine Vakuumbiopsie zum Ausschluss residueller Tumoranteile. Bei Erfüllung vordefinierter Kriterien wurde auf eine Brustoperation verzichtet und nur eine Radiotherapie mit Boost durchgeführt.

Nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren traten in der selektierten Kohorte keine lokalen Rezidive auf. Das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben waren exzellent.

Kommentar

Der selektive Verzicht auf eine Brustoperation nach neoadjuvanter Therapie erscheint bei sorgfältig ausgewählten Patientinnen möglich. Vor einer breiten klinischen Anwendung sind jedoch weitere Studien erforderlich, die diese hervorragenden Ergebnisse bestätigen.

Literatur

Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S, et al. Selective Elimination of Breast Surgery in Patients With Exceptional Response to Neoadjuvant Systemic Therapy. *JAMA Oncology*. 2025. May 1; 11(5):529–34. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.0207.

Cornelia Leo