



## Fortpflanzungsmedizin – Up to Date

### weitere Themen

Mac-Gyn, Mac-Gebh oder Mac-Reprod?	3
Weihnachtsspezial	28
Probiotika, Präbiotika, Synbiotika und Mikrobiota	30
Therapierefraktäre Ulzera der Vulva	32
Sonoquiz	38
Im Dialog: Hormonsubstitution bei Trans-Menschen – wie, was, wie lange?	39

**gynécologie  
suisse**

Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique  
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

Daten Fakten Analysen

## in

- Mammakarzinom: Tumorstadium bleibt ein wichtiger Prognosefaktor.  
(*BMJ 2015 doi: 10.1136/bmj.h4901*)
- Täglich ein Glas Rotwein für Typ-2-Diabetiker.  
(*Ann. Intern. Med. 2015; 163:569–579*)
- Erdnüsse gegen Herzinfarkt.  
(*JAMA Intern. Med. 2015; 175:755–766*)

## out

- Prophylaktische Progesterongabe bei Status nach habituellen Aborten.  
(*N. Engl. J. Med. 2015; 373:2141–8*)
- Keine Radiation nach Resektion eines Duktalen Carcinoma In Situ.  
(*J. Clin. Oncol. 2015; 33:3938–44*)
- Erhöhte Kalziumzufuhr zur Erhöhung der Knochendichte.  
(*BMJ 2015; 351: h4183*)

### 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

PD Nik Hauser  
Kantonsspital Baden  
5404 Baden  
Tel.: +41 56 486 35 02  
Fax + 41 56 486 35 09  
frauenklinik@ksb.ch  
www.frauenklinik.ch

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

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

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

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



#### Abonnementspreis


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

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

Titelbild: Wunschkind (Autor: Stéphanie von Roten)

# Inhalt 24/4/2015

---

<b>Betrifft</b>	Mac-Gyn, Mac-Gebh oder Mac-Reprod? <i>Die Herausgeber</i>	3
<b>Thema</b>	Fortpflanzungsmedizin – Up to Date <i>Prof. Michael K. Hohl</i>	4
<b>Für Sie kommentiert</b>	Screening nach Plazentainsuffizienz im 3. Trimenon / Doch lieber Tee als Kaffee?	15
<b>Wussten Sie schon...</b>	..., dass Mammakarzinome nach vorangegangenem benignem Brustbefund meist duktal-invasiv und Hormonrezeptor-positiv sind? / ..., dass die Hochdurchsatzmethode eine neue Technik zur Analyse von Krebsgenen ist?	17
<b>Zur Erinnerung</b>	Prof. Alfonso Castano-Almendral <i>Prof. Michael K. Hohl</i>	19
	EGONE / Die SGGG Arbeitsgruppen stellen sich vor ... / Neue Chefärztinnen und Chefarzte	23
<b>Internet-News</b>	Center of Excellence for Transgender Health / Indiegogo	27
<b>Weihnachtsspezial</b>	Alle Jahre wieder: Was wir uns wirklich wünschen! <i>Prof. Annette Kuhn</i>	28
<b>Forum</b>	Probiotika, Präbiotika, Synbiotika und Mikrobiota <i>Prof. Luigi Raio</i>	30
<b>Der spezielle Fall</b>	Therapierefraktäre Ulzera der Vulva <i>Dr. Adriana Schwander, Dr. Helmut Beltraminelli, Dr. Christine Marthaler</i>	32
<b>Auflösung Sonoquiz</b>	Rhabdomyosarkom <i>Prof. Luigi Raio</i>	37
<b>Sonoquiz</b>	Was ist das? <i>Prof. Luigi Raio</i>	38
<b>Im Dialog</b>	Hormonsubstitution bei Trans-Menschen – wie, was, wie lange? <i>Dr. Niklaus Flütsch / Prof. Annette Kuhn</i>	39

## Mac-Gyn, Mac-Gebh oder Mac-Reprod?

---

Medizinische Behandlungen müssen in der Schweiz, entsprechend den Sozialversicherungsgesetzen, wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein. Gegen diese sogenannten WZW-Kriterien ist prinzipiell nichts auszusetzen, es kommt jedoch darauf an, wie sie interpretiert werden. Bei abnormen uterinen Blutungen sind zum Beispiel sowohl die endometriale Ablation wie die laparoskopische Hysterektomie wirksam und zweckmässig. Viel schwieriger ist es, die Wirtschaftlichkeit zu prüfen, da hier viele unterschiedliche Faktoren eine Rolle spielen und die Resultate von verschiedenen Studien differieren. Wir können also mit der Patientin sehen, was die beste Lösung für sie ist, ohne die WZW Kriterien zu verletzen. Immer mehr kommt es aber zu einer „Mc-Donaldisation“ der Medizin. Die Politik versucht die vier Prinzipien des „Fast-Food“ Giganten: Vorhersagbarkeit, Effizienz, Wirtschaftlichkeit und Kontrolle im Gesundheitswesen zu implementieren.

Im Gegensatz zur Herstellung von unseren frittierten „lieblings Pommes frites“, wo dank des Verbrauches der gleichen tiefgefrorenen Kartoffel-Sorte das Endresultat weltweit ähnlich aussieht und schmeckt, ist es oft nicht möglich, die Vorhersagbarkeit einer Therapie zu garantieren. Auch ist es möglicherweise sinnvoll, in verschiedenen Bereichen der Medizin die Effizienz zu steigern, aber nur wenn Qualität und Sicherheit nicht gefährdet werden. Ein „drive-through“ Fenster ist eine sehr effiziente Art und Weise Essen auszugeben, die Anzahl Fehler in der Bestellungen-Aufnahme bzw. Essens-Abgabe nimmt aber proportional zur Länge der Autoschlange und dementsprechend der Anzahl der Kunden zu. Die Wechselzeiten in einem Operationsaal könnten oft reduziert werden, die Schwierigkeit ist jedoch zu definieren, wie kurz diese Zeit sein kann, ohne die Patientinnen zu gefährden. Oft könnten auch Konsultationszeiten reduziert werden, aber dann entstehen möglicherweise Fehldiagnosen weil die Ärztin oder der Arzt sich zu wenig Zeit genommen hat, um der Patientin zuzuhören oder die Patientin richtig zu untersuchen. Möglicherweise entstehen auch Zusatzkosten, weil es manchmal einfacher ist ein Ganzkörper-CT, gefolgt von einem MRI und anderen teuren Labor-Untersuchungen zu verordnen als sich Zeit zu nehmen und der Patientin zu zuhören. Die Effizienz zu steigern kann also mehr Konsequenzen haben als das Ausliefern eines Cheeseburgers anstelle eines Hamburgers. Es ist oft sehr schwierig die Wirtschaftlichkeit in der Medizin zu berechnen. Hier besteht auch die Gefahr, einer Mengenausweitung ohne Qualitätskontrolle. Es gibt Eingriffe wo eine Mindestzahl pro Einheit definiert werden kann, aber oft fehlen die Angaben über die maximal mögliche Anzahl dieser selben Eingriffe pro Institution. Eine Mengenausweitung ist in der Medizin oft mit vielen personellen und organisatorischen Konsequenzen verbunden, die zuerst abgeklärt und überlegt werden müssen. Das Prinzip der Kontrolle ist in der Medizin problematisch. Es macht Sinn, dass Maschinen die Kochzeiten kontrollieren, aber es ist sinnlos, wenn Maschinen unseren klinischen Alltag auch immer mehr kontrollieren. Ärztinnen und Ärzte verbringen heutzutage schon bald mehr Zeit mit dem Computer als mit den Patientinnen, und es gibt fast keine Operationsindikation mehr, welche von mindestens zwei bildgebenden Verfahren bestätigt wird. Auch wenn es in unserem Fachgebiet noch keine einzige Studie gibt, welche die Vorteile der Roboterchirurgie beweisen kann, wird sie heutzutage immer mehr angewandt und als Marketingargument gebraucht.

Wenn wir als Individuum und unsere Fachgesellschaft dem „McDonaldisations“-Trend nicht entgegen wirken, werden viele unserer geschätzten Werte in der Arzt-Patientinnen Betreuung, wie individualisierte und situationsbedingte Therapien, in Zukunft nicht mehr möglich sein. Die vier Prinzipien „Vorhersagbarkeit, Effizienz, Wirtschaftlichkeit und Kontrolle“ mögen in der Fastfood Industrie sehr gut funktionieren, wir müssen unseren Patientinnen aber auch in Zukunft eine „Gourmet-Medizin“ anbieten können.

*Die Herausgeber*

Prof. Dr. Michael K. Hohl  
 Dr. med. Cornelia Urech-Ruh  
 Dr. med. Mischa Schneider  
 Kinderwunschzentrum Baden  
 Dr. med. Peter Fehr  
 OVA IVF-Clinic, Zürich

## Fortpflanzungsmedizin – Up to Date

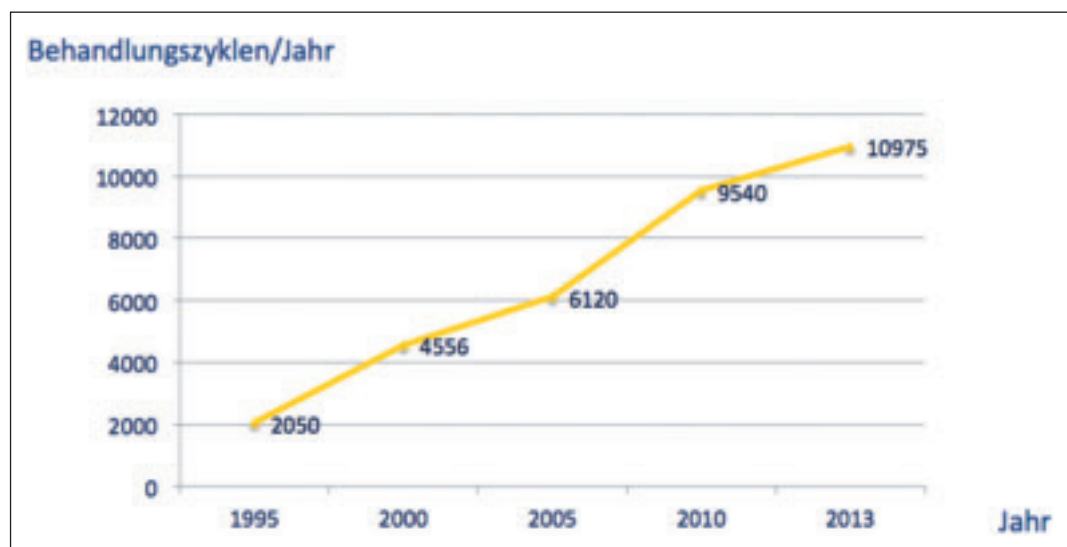
**Nach einigen Jahren der Stagnation ist das Gebiet der Fortpflanzungsmedizin zur Zeit geprägt durch einen Innovationsschub, der eine erhebliche praktische Bedeutung hat.**

**Nicht alle Neuerungen konnten wegen der bisher geltenden restriktiven Gesetzgebung in unserem Land zum Nutzen der betroffenen Paare umgesetzt werden. Nun scheint sich das Blatt aber zu wenden.**

**Die hohe Zustimmung von über 60 % der Schweizer Bevölkerung zur Änderung des Bundesverfassungsrartikels zur Fortpflanzungsmedizin darf hoffen lassen, dass trotz Referendum das neue liberalere Fortpflanzungsmedizingesetz bald in Kraft gesetzt werden kann. So können bedeutsame Verbesserungen der Fortpflanzungsmedizin auch in der Schweiz Realität werden. Der vorliegende Artikel greift einige besonders interessante Themen auf, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.**

Ca. 2,2% der in der Schweiz geborenen Kinder entstehen als Folge einer In-vitro-Fertilisation (IVF oder ICSI) (De Geyter, C. et al. Swiss Med Weekly 2015; 145:w14087).

Abb. 1. Entwicklung der In-vitro-Fertilisation in der Schweiz: FIVNAT – und Bundesamt für Statistik Daten



Im Jahr 2014 unterzogen sich 5453 Frauen einer ART-Therapie mit 9923 Therapiezyklen (5448 Frisch- und 4475 Kryozyklen). Die Zahl der Therapiezyklen hat zwar im letzten Jahr etwas abgenommen, sich aber über die letzten zehn Jahre fast verdoppelt (Abb. 1).

Das Durchschnittsalter der Frauen, welches über die Jahre ebenfalls angestiegen ist, liegt derzeit bei 36,2 Jahren. Die Anzahl der unter 35-jährigen liegt bei 37%, der 35–39-jährigen bei 42%, der über 40-jährigen bei 21%. (FIVNAT-Statistik 2014).

Die Schwangerschaftsrate pro Transfer lag im Schweizer Durchschnitt bei 29% im Frischzyklus, beziehungsweise 22% bei Kryozyklen.

Die Ergebnisse sind über die Jahre nur wenig besser geworden. So besteht mit Sicherheit ein Verbesserungspotenzial.

Der Erfolg einer In-vitro-Fertilisation hängt von mehreren Faktoren ab:

- Fähigkeit des Ovars befruchtungsfähige Oozyten bereitzustellen

- Chromosomale „Ausstattung“ des Embryos
- Embryotransfertechnik
- Rezeptivität des Endometriums
- Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften durch einen Single Embryo Transfer (SET) mit hohem Entwicklungspotenzial

In den letzten Jahren sind grosse Fortschritte auf verschiedenen Gebieten erzielt worden, auf die wir in der Folge eingehen.

### **Wie erkennt man einen Embryo mit hohem Entwicklungspotenzial?**

Die menschliche Fortpflanzung ist notorisch ineffizient. Im natürlichen Zyklus beträgt die Fekundabilität einer jungen Frau nur etwa 25%. Chromosomale Anomalien sind ein wichtiger Grund für diese Ineffizienz. Unter diesen stehen die Aneuploidien (zu viele oder zu wenige Chromosomen) an erster Stelle. Die meisten entstehen während der Reifungsteilung (vor allem der Oozyte) und nehmen mit dem Alter der Frau signifikant zu. Grosse Statistiken zeigen, dass im Rahmen einer In-Vitro-Fertilisation weniger als 20% der transferierten Embryonen zur Geburt eines lebensfähigen Kindes führt (Scott T.R. et al. *Fertil. Steril.* 2013; 100:697–703).

### **Präimplantationsgenetisches Screening (PGS): Worum geht es, wie gross ist das Potenzial?**

Es gilt das PGS vom Überbegriff der Präimplantationsdiagnostik (PID) abzuheben. Unter PID im engeren Sinne versteht man eine selektive Diagnostik bei Paaren mit bekanntem schweren vererbbares Leiden (z.B. Duchenne Muskeldystrophie). Diese ist im neuen Fortpflanzungsmedizingesetz zugelassen, betrifft aber nur etwa 50 bis 150 Paare/Jahr in der Schweiz.

Davon abzugrenzen ist das sogenannte „CCS“ (vollständiges

chromosomales Screening) mit dem Ziel, dadurch Embryonen mit hohem Entwicklungspotenzial selektieren zu können (z.B. Embryonen mit einem normalen, das heisst mit einem euploiden, Chromosomensatz). Auch CCS wird im neuen Fortpflanzungsmedizingesetz erlaubt sein.

Frühere Studien beruhten auf der Biopsie des Embryos im frühen Stadium (Tag 3), was nicht selten zu einer Schädigung des Embryos geführt hat.

Im Gegensatz dazu erweist sich die heute am 5. Tag durchgeführte Trophektoderm-Biopsie als schonender (Trophektoderm=Vorläufer des Trophoblasten). Diese Methode ermöglicht es auch, mehrere Zellen zu analysieren, was die Zuverlässigkeit vergrössert.

Das „Comprehensive Chromosomal Screening“ erfolgt heute mittels verschiedener „genetischer Plattformen“:

- Array comparative genomic hybridisation (CGH) (Abb. 2)
- Single nucleotide polymorphism micro array
- Quantitative PCR
- Next Generation Sequencing (NGS)

Die Frage, ob durch die Analytik die Ergebnisse verbessert werden können, wurde in mehreren prospektiven randomisierten Studien geprüft (Übersicht in: Dahdouh, E.M. et al. *Reprod. Biomed. Online* 2015; 30:285–289). In allen Studien (Yang, Z. et al. *Molec. Cytogenetics.* 2012; 5:24, Formann E.J. et al. *Fertil. Steril.* 2013; 100:107; Scott R.T. et al. *Fertil. Steril.* 2013; 100:697; Schoolcraft, W.B. et al. *Fertil. Steril.* 2013; 100:6159) führte die Testung zu einer hochsignifikant; besseren Schwangerschafts- und Geburtenrate, sowie beim Single Embryo Transfer bei hohen Schwangerschaftsraten zu einer fast vollständigen Elimination von Zwillingschwangerschaften.

Einschränkend muss man sagen, dass diese Untersuchungen bei Patienten mit guter Prognose durchgeführt wur-

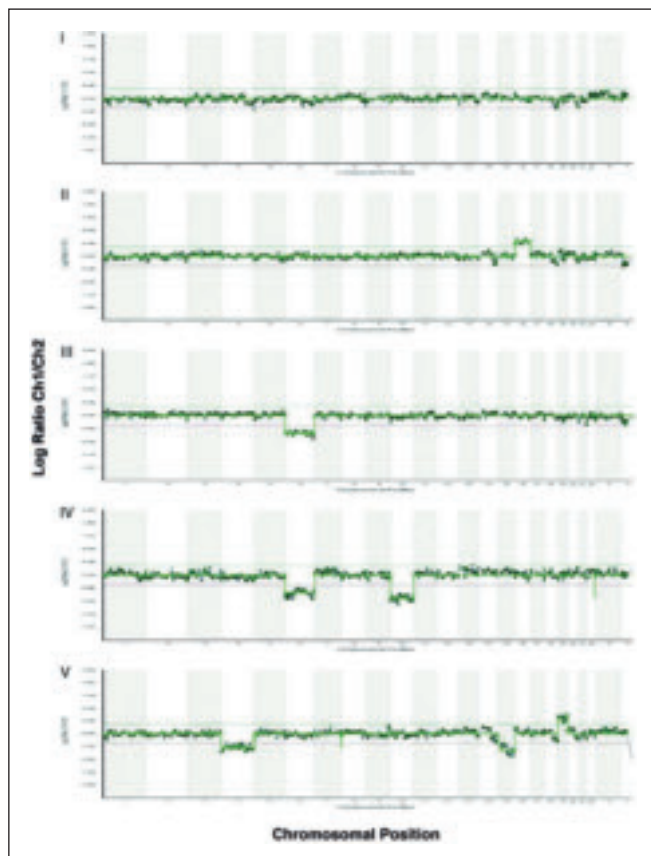


Abb. 2. Beispiel euploider und aneuploider Chromosomen mittels Comprehensive genomic hybridisation (CGH)

- I: Euploides Profil
- II: Trisomie 16
- III: Monosomie 16
- IV: Monosomie Chromosom 5 und 10
- V: Komplexe Anomalie: Trisomie 19 und Monosomie 4 und 15

den. Es bleibt zu prüfen, ob das Gleiche auch bei Frauen mit schlechterer Prognose, eintritt.

In nächster Zeit gilt es, die Indikationen für das CCS zu definieren im Bewusstsein der noch relativ hohen Kosten.

Bereits sind noch modernere Genom-Sequenzierungs-

techniken geprüft worden (Next Generation Sequencing), welche einerseits zu einer Kostenreduktion führen, andererseits neben der Aneuploidie-Diagnostik auch die Erkennung von monogenetischen Erkrankungen und chromosomalen Translokationen erlauben.

#### **Nicht invasive Methoden: Time Lapse Monitoring**

Bei der traditionellen In-vitro-Fertilisation werden Embryonen grob morphologisch analysiert und so die „Besten“ für den Transfer selektiert (Tag 2, 3 oder 5). Auch der Entscheid zum Single Embryo Transfer (SET) basiert auf diesen Kriterien (am Tag 3 zum Beispiel Zellzahl, Ausmass der Fragmentierung, Vorhandensein und Anzahl von Kernen, Grösse und Symmetrie der Blastomeren). Am Tag 5 (Blastozysten-Stadium) werden die Blastozysten-Expansion sowie die Morphologie der inneren Zellmasse (ICM), Embryoblast und Trophektoderm (TE) analysiert.

Diese Analyse erfolgt ausserhalb des Inkubators, was automatisch Gefahren für den Embryo mit sich bringt (Stress durch Veränderung der Homöostase, Temperatur ↓,  $O_2$  ↑, pH ↓ ↑), Im Time Lapse Inkubator wird die Entwicklung der Embryonen kontinuierlich photographisch dokumentiert und mittels spezifischer Software analysiert. (z.B Eeva-System: Nach 3 Tagen Voraussage, wie wahrscheinlich die Entwicklung zu einer Blastocyste mit hohem Entwicklungspotential ist) (Abb. 3). Aufgrund der Wachstumsdynamik sollen Embryonen mit einem hohen Entwicklungspotenzial selektiert werden können. Die Ergebnisse mit dieser Methode sind derzeit noch nicht endgültig zu beurteilen.

Möglicherweise können die Schwangerschaftsraten in Zukunft weiter verbessert werden durch eine Kombination von „Time Lapse“ und CCS.

#### **Zukünftige Methoden**

Es ist denkbar, dass in Zukunft eine Analyse der mitochondrialen DNA oder die Analyse der Kulturflüssigkeit



Abb. 3a. Time Lapse Inkubator mit Auswertungssystem Eeva

(z.B. zellfreie DNA) weitere Hinweise auf das Entwicklungspotenzial geben.

### Das Reinraumlabor oder Clean Room Lab

Wenn man die Statistik (FIVNAT-Register 2013) betrachtet, fällt die grosse Schwankungsbreite der Schwangerschaftsraten zwischen den einzelnen Zentren auf (Abb. 4).

Natürlich spielt die Zusammensetzung des Patientengutes eine Rolle (vor allem das Alter der Patientin!). Mit Sicherheit sind aber auch andere Faktoren von Bedeutung. So sind die örtlichen Bedingungen in den einzelnen Labors sehr unterschiedlich und können über die Zeit stark schwanken.

Die Befruchtungs- und Embryonalperiode *in vivo* findet, von der Umwelt geschützt in einer optimalen, immer konstant gehaltenen (homöostatischen) Umgebung, im Körper der Frau statt. Ausserhalb, d.h. *in vitro* (IVF-Labor), sind Gameten und Embryonen zahlreichen Gefahren ausgesetzt, die diese schädigen können (Temperatur, Feuchtigkeit, pH, schädliches Licht (UV), magnetische Kräfte und vor allem Toxine aus der Luft). Dazu kommt,



Abb. 3b. Ergebnis einer Auswertung



Abb. 4. Schwangerschaftsrate pro Transfer in den einzelnen Schweizer IVF-Zentren 2013

dass in der frühen Embryonalperiode chemische Substanzen praktisch ungehindert in den Embryo eindringen können (Tab. 1 und 2).

Unter den Toxinen spielen neben anorganischen Kleinmolekülen ( $N_2O$ ,  $SO_2$ , Co) vor allem sogenannte „VOCs“ (Volatile Organic Compounds) eine grosse Rolle.



VOC's heften sich direkt an die embryonale DNA und können deren Entwicklung hemmen. Interessant ist die Beobachtung, dass häufig die höchsten Konzentrationen toxischer Substanzen innerhalb des IVF-Labors selbst nachgewiesen wurden (Cohen J. et al. Hum. Reprod. 1997; 12:1742).

Die meisten IVF-Labors versuchen das Problem zu lösen durch eine Reinigung der Luft innerhalb des Labors mittels Carbon aktivierter Gasfiltration (CODA-Filtration; Merton J.S. et al. Theriogenology 2007; 67:1233; Khoudja, R.Y. et al. J. Assist. Reprod. Genet. 2013; 30:69) Es ist bemerkenswert, dass es aber nur wenige Daten über die Effizienz solcher CODA-Filtrationen gibt.

Tab. 1. Umweltverschmutzungen

• Anorganische Kleinmoleküle (N <sub>2</sub> O,SO <sub>2</sub> ,CO)
• VOC (auch aus Geräten, Anästhesie, Pathologie)
• Aus Gebäuden (Wand, Boden)
• Von Menschen
• Aus komprimierten Kulturgasen (z.B. CO <sub>2</sub> )

Tab. 2. Omnipräsente volatile organische Verbindungen (VOC)

Produkte im Haus und Arbeitsbereich	VOCs
Petroldestillate: Farbverdünner, Ölbasierte Farben, Möbelpolituren	BTEX (Benzene, Toluole, Ethylbenzen, Hexanole)
Pflegeprodukte:Nagellack und –entferner, Eau de de Cologne, Haarspray	Aceton, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Methacrylate, Ethylacetate
Gewerbereiniger: Trockenreinigung, Fleckenentfernung	Tetrachloräthane, Perchloretene, Trichlorethene
Kleber: PVC-Kleber, Kontaktkleber	Tetrahydrofuran, Cyclohexan,Methylethyl, Ketone, Toluene, Acetone
Kühlung: Aircondition, Tiefkühler	Freone, 1,4 Dichlorbenzene
Möbelpolster, Teppiche, Pressholz	Formaldehyde

Wenn man an die Omnipräsens möglicher Toxine in der Umgebungsluft, aber auch in den Gebäuden selbst denkt, wäre ein erfolversprechenderes Konzept ein abgeschlossenes Embryologie-Labor mit völlig unabhängiger Belüftung, welches toxische chemische Stoffe möglichst vollständig und Partikel drastisch reduziert.

Zum ersten Mal in der Schweiz wurde dieses konsequente Konzept beim Neubau der OVA-IVF Clinic in Zürich verwirklicht. Beim Neubau des Kinderwunschzentrums Baden folgten wir den überzeugenden Argumenten.

Bei unserer Entscheidung, im Rahmen eines kompletten Neubaus ein kostspieliges aber umfassendes System zu schaffen, das den höchsten Anforderungen entspricht, wurden wir zudem durch die Tatsache motiviert, dass sieben von zehn konstant „high performing“ IVF-Zentren in den USA eine konsequente Filterung (Partikel (HEPA) und chemische Stoffe (VOC's) ) anwenden (Voorhis, B.J. et al. Fertil. Steril. 2010; 94:1346–9).

Schlüsselemente der von uns erstellten „state of the art“ Embryologie-Labors sind (OVA-IVF-Clinic Zürich; Kinderwunschzentrum Baden):



Abb. 5. Clean Room Lab im Kinderwunschzentrum Baden: Grossvolumige Lüftungsanlage mit Kontrollsystem

- Alle verwendeten Baumaterialien (inkl. Farben, Dichtungen etc.), auch jene ausserhalb des Clean Lab-Bereiches wurden vor ihrer Verwendung durch einen externen Berater auf ihre Nicht-Toxizität geprüft (Prof. J. Cohen, New York).
- Völlige Isolierung des Clean Lab-Bereiches mit aufwändiger rund um die Uhr konstant gehaltener Luftqualität (Temperatur, Feuchtigkeit, Luftqualität nach vorgegebenen Standards, Partikelreduktion mittels HEPA-Filtration entsprechend der ISO-Norm 5 (entsprechend EU-Norm Klasse A, welche für das IVF-Labors Gültigkeit hat:  $\geq 5\mu\text{m}$  20 Partikel/ $\text{m}^3$ ;  $\geq 0.5\mu\text{m}$ : 3520 Partikel pro Kubikmeter). Unverständlich ist, dass die EU-Norm für die IVF keine VOC-Norm vorschreibt!!) (Abb. 5).
- State of the art VOC-Filtration (System Purafil)
- Hochvolumige Belüftung, so dass die Raumluft 70 mal pro Stunde erneuert wird
- Überdrucksystem (mit Schleusen zu OP und Garderoberraum) mit restriktivem Zugang (Abb. 6)
- Zusätzlich permanente Filtration der im Labor vorhandenen Luft (zusätzlich zur Frischluft)
- Relativ hohe Raumtemperatur bei konstanter Feuchtigkeit



Abb. 6. Überdruck mit Schleusensystem

- Verwendung von Schutzkleidung im Laborbereich
- Verwendung von Filtern für Gase im Inkubator
- Verwendung von wenig und UV-freiem Licht im Labor
- Verwendung mehrerer Kleininkubatoren um diese so wenig wie möglich öffnen zu müssen (Abb. 7).
- Liste unvollständig

Im Sinne eines Qualitätsmanagement werden regelmässige Kontrollen der verschiedenen Parameter durchgeführt.

Neben einer Verbesserung der Ergebnisqualität (Schwangerschaftsrate) darf man auch damit rechnen, die gefürchteten Schwankungen in der Ergebnisqualität auf ein Minimum zu reduzieren.

Mehrere Zentren beobachteten eine stetige Verbesserung der Schwangerschaftsraten nach Installation eines Luftkontroll-Systems über längere Zeiträume (Jahre) von 7%, 12% bis 18%; (Morbeck, D.E. J. Assist. Reprod. Genet. 2015, 32: 1019–24).

Sowohl in der OVA-IVF-Clinic Zürich wie auch im Kinderwunschzentrum Baden konnten wir bereits im ersten Jahr nach Eröffnung eine Steigerung der bereits vorher über dem Schweizer Durchschnitt liegenden Schwangerschaftsraten im Frischzyklus pro Transfer um ca. +7% konstatieren und belegen damit Spitzenplätze in der Schweizerischen Statistik.

Natürlich haben diese Zahlen noch eine beschränkte Aussagekraft. Es bleibt aber zu betonen, dass ausser der Installation des Clean Lab-Systems alle ART-Prozesse vor und nach der Eröffnung in völlig gleicher Weise geführt wurden (Medien, Materialien etc.). In unseren Zentren hat sich die grosse Investition auf jeden Fall gelohnt.

Eine Analyse über einen grösseren Zeitraum mit Berücksichtigung der Zusammensetzung des Patientengutes (Alter, Ovar-Reserve etc.) wird sicher noch aussagekräftiger sein.

### Vitrifikation statt slow freezing: freeze all?

Bis vor kurzem wurden Zygoten (im Ausland vor allem Embryonen) mittels „slow freezing“ Methode konserviert. Im Vergleich zu Frischzyklen wurden mit dieser Methode auch in der Schweiz (FIVNAT) immer niedrigere Implantationsraten als im Frischzyklus beobachtet.

Eine neue Technik, die Vitrifikation (>15 000 °C /min.; slow freezing: 0,3°C /min.!), bei welcher eine Kristallbildung innerhalb der Zellen verhindert wird, ermöglichte zum ersten Mal die Kryokonservierung von Oozyten. Auch bei Zygoten und Embryonen ist die Überlebenschance nach Wiederauftauen höher als mit der slow freeze-Methode (82% versus 70%, Schwangerschaftsrate 20% versus 12% Levers J. et al. Gynecol. Endocrinol. 2014; 30:202–204). Das Gleiche gilt für Em-



Abb. 7. Clean Room Lab mit mehreren Kleininkubatoren

bryonen und Blastozysten (Lee, Z. et al. Hum. Reprod. 2014; 29:2794–2801). Im prospektiven randomisierten Vergleich zeigten sich zwei Vitrifikationsmethoden dem slow freezing in allen Aspekten überlegen (Überlebenswahrscheinlichkeit nach Auftauen 89,6% nach Vitrifikation, 64% nach slow freezing,  $P < 0,01$ ), die Implantationsrate pro erwärmten Embryo betrug 19,9% gegenüber 16–17% (Fassano, G. et al. J. Assist. Reprod. Genet. 2014; 31:241–407).

Heute ist eine Überlebensrate nach Vitrifikation von mehr als 90% möglich, wie unsere eigenen Zahlen bestätigen. Deshalb haben wir die Kryokonservierung von Zygoten (die embryonale Kryokonservierung ist derzeit in der Schweiz noch nicht gestattet) auf die Vitrifikationsmethode umgestellt. Dabei wenden wir die offene Technik an (Abb. 8).

**„Freeze-all“ statt Frischtransfer?**

Das hohe Überlebenspotenzial nach Vitrifikation ermög-

Tab. 3. Vergleich der Ergebnisse in „freeze-all“ oder Frischtransferzyklen (Roque, M. et al. Fertil. Steril. 2015; 103:1190)

Vergleich der Ergebnisse in „freeze-all“ oder Frischtransferzyklen		
Merkmale	„Freeze-all“-Zyklen n = 179	Frischtransferzyklus n = 351
Alter (Jahr)	35,6 ± 3,5	35,8 ± 4,9
Progesteron-Wert (ng/ml)	1,7 ± 0,1	0,7 ± 0,3
Oozyten	8,9 ± 4	7,4 ± 4
Reife Oozyten	6,3 ± 3,2	5,4 ± 3,10
Fertilisationsrate (%)	77 ± 17	80 ± 17
Überleben nach Auftauen	95,0 ± 9,4	
Transfer Embryos	2,07 ± 0,7	2,27 ± 08
Implantationsrate	27%	20%
Klinische Schwangerschaften	46%	36%
Ongoing Schwangerschaften	40%	31%



Abb. 8. Vitrifikation im offenen System  
Abkühlung: mehr als >15 000 °C /min

licht neue Wege zu gehen, die mit der Implantation der Embryonen zu tun haben. Der Vorgang der Implantation ist von grösster Bedeutung für den Erfolg einer IVF-Behandlung. Trotz sehr viel Forschung auf dem Gebiet der

Implantationsvorgänge bleibt dieser, und vor allem wie man ihn beeinflussen könnte, unklar.

Immer mehr Daten deuten darauf hin, dass die bei der traditionellen IVF gewollte Überstimulation (mit ihren überphysiologischen Hormonspiegeln) die endometriale Rezeptivität negativ beeinflusst. Andererseits weiss man aus der grossen Erfahrung mit Eizellspende-Zyklen, dass die Vorbereitung des Endometriums auf einfachste Weise (zum Beispiel tägliche Gabe von 6mg Estradiol; mindestens zwei Tage vor Embryotransfer zusätzlich Progesteron) äusserst erfolgreich sein kann.

Aus dieser Überlegung heraus wurde die „freeze all“-Strategie entwickelt, bei der alle Embryonen kryokonserviert werden. Der Transfer erfolgt dann später im natürlichen Zyklus oder unter hormoneller Gabe „in Ruhe“ und unter physiologischeren Bedingungen. In einer im Mai diesen Jahres in Fertility Sterility publizierten Studie (Roque, M. et al. Fertil. Steril. 2015; 103:1190–3) wur-

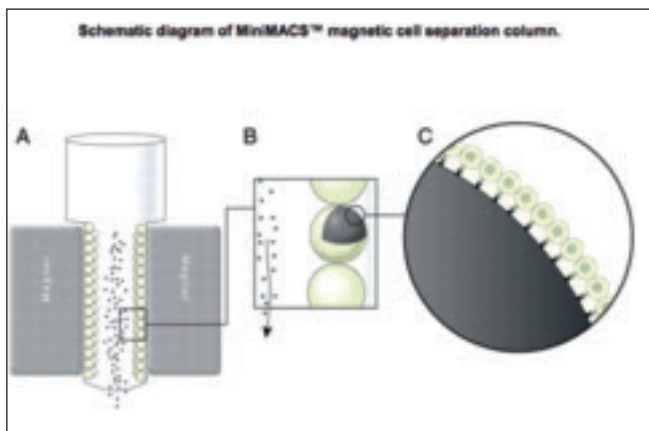


Abb. 9. Aussortierung apoptotischer Spermatozoen mit dem MACS™-System (Tamer M. Said, and Jolande A. Land Hum. Reprod. Update 2011; 17:719–733)

den zwei Gruppen verglichen. In der ersten wurde bei allen Zyklen zum Zeitpunkt der Ovulationsauslösung ein erhöhter Progesteron-Wert ( $P > 1,5 \text{ ng/ml}$ ) festgestellt (ein prognostisch schlechtes Zeichen für eine erfolgreiche Implantation). Deshalb wurden alle Embryonen am Tag 3 vitrifiziert. Der Transfer erfolgte dann unter hormonellem Priming des Endometriums. In der zweiten Gruppe mit Progesteronwerten  $< 1,5 \text{ ng/ml}$  erfolgte der Frischtransfer ebenfalls am Tag 3. Die Ergebnisse dieser Studie gehen aus Tabelle 3 hervor.

Bei allen Parametern zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der „freeze-all“-Gruppe. Da in der „freeze-all“-Gruppe die Ergebnisse (Schwangerschaften) deutlich besser waren als im Frischzyklus – auch mit tiefen Progesteron-Werten vor Ovulationsauslösung – legen diese den nächsten Schritt nahe. In einem prospektiven randomisierten Vergleich sollten freeze-all oder Frischtransfer bei Patientinnen mit „tiefem“ Progesteron-Wert verglichen werden. Sollten sich dann die Vorteile des „freeze-all“ bestätigen, (eher zu erwarten) könnte der Frischtransfer zur Ausnahme werden. Dies setzt natürlich ein ausgezeichnetes Vitrifikations-Programm (Protokoll) voraus.

Unsere eigenen Erfahrungen mit der Vitrifikation sind sehr positiv. Im Vergleich zur herkömmlichen Methode stieg die Auftauration von 66 auf 90% an bei einer Implantationsrate von 25% (Schwangerschaftsrate pro transferiertem Embryo)

Im Kinderwunschzentrum Baden wenden wir derzeit die „freeze all“ Technik bei hohen Progesteronwerten zum Zeitpunkt der Ovulationsauslösung und bei drohender Ueberstimulation an.

### Freeze-all: Weg frei für den Single-Embryo-Transfer? (SET)

Der Transfer von nur einem morphologisch einwandfreien Embryo (SET) mit der Möglichkeit, mehrere Auftauzyklen ohne grossen Aufwand folgen zu lassen, würde das Problem der Mehrlingsschwangerschaft auf einen Schlag lösen bei Erhaltung einer hohen Schwangerschaftsrate (Kumulierung in einzelnen Auftauzyklen!) Wenn nun die Embryotestung (Selektion des Embryos mit hohem Entwicklungspotenzial) mit dem freeze-all Prinzip kombiniert würde, könnte die Erfolgsrate von heute annähernd verdoppelt werden. Voraussetzung ist natürlich, dass genügend Oozyten zur Verfügung stehen (Einschränkung u.a. durch höheres Alter der Frau).

### Moderne Spermiselektion: Ein Beitrag zum ART-Erfolg?

Heute wissen wir, dass Spermatozoen nicht nur die männliche DNA in die Oozyte transportieren, sondern auch verantwortlich sein können für eine abnormale Embryogenese die dann zum Implantationsversagen führt. Die heute praktizierten Spermienaufbereitungsmethoden (Swim-up; Dichtegradient-Zentrifugation, morphologische Beurteilung) können wohl mobile, morphologisch „normale“ Spermatozoen- aber nicht mehr-selektieren.

**Kernaussagen**

- Falls das neue Fortpflanzungsmedizingesetz auch noch die Hürde des Referendums schafft, können in den nächsten Jahren auch Kinderwunschaare in der Schweiz mit signifikant höheren Schwangerschafts- und Geburtsraten rechnen.
- Von grosser Bedeutung ist die Erkennung von Embryonen mit hohem Entwicklungspotenzial durch Testung der Embryonen: Invasiv mittels CCS, nicht invasiv z.B. mit Time Lapse-Monitoring oder einer Kombination.
- Eine optimierte Umgebung durch ein „high tech Clean Room Lab“ bietet trotz hohen Investitionskosten das beste Potenzial für konstant hohe Schwangerschaftsraten ohne die gefürchteten Ergebnisschwankungen.
- Fortschritte in der Kryokonservierung von Oozyten, befruchteten Eizellen und Embryonen durch die Vitrifikationsmethode könnten zu einem „freeze-all-Konzept“ mit höheren Schwangerschaftsraten führen.
- Als Folge der obigen Verfahren könnte das Zwillingsrisiko praktisch eliminiert werden durch einen SET (Single Embryo Transfer) mit hohem Schwangerschaftspotenzial.
- Moderne Spermiselektionsmethoden untermauern die wichtige Rolle der Spermatozoen für eine ungestörte Embryonalentwicklung

Seit einiger Zeit sind Bestrebungen im Gange, durch eine differenziertere Analyse der Spermatozoen die Ergebnisse zum Beispiel nach ICSI-Therapie zu verbessern. Mit Hilfe dieser Methoden versucht man reife, strukturell intakte, nicht apoptotische Spermatozoen mit hoher DNA-Integrität zu selektieren. Untersucht wurden:

- Selektion aufgrund der Oberflächenladung der Spermatozoen (Elektronegativität weist auf eine normale Differenzierung und Präsenz von CD52 hin); mittels Elektrophorese oder ZETA-Potenzial.

- Messung der Spermienmembranreife (Vorhandensein von Spermien mit Hyaluronsäure-Bindungsstellen (PICSI-Dish).
- Selektion basierend auf der Spermatozoen-Ultramorphologie MSOME (Analyse von fünf Organellen der Spermatozoen; sehr zeitaufwändig und kompliziert).
- Besser dokumentiert ist eine Methode, welche versucht nicht apoptotische (d.h. lebensfähige) Spermatozoen zu selektieren. Ein frühes Zeichen der Apoptose ist der Verlust der Membranintegrität, was zu einer Ansammlung des intrazellulären Phosphatidylserin (PS) an der Aussenwand der Spermienzelle führt. PS hat eine hohe Affinität für Annexin-V. Im MACS™-System (magnetisch aktiviertes Zellsortierungssystem) fangen mit Annexin-V konjugierte paramagnetische Mikrokügelchen die apoptotischen (todgeweihten) als solche morphologisch aber nicht erkennbaren Spermatozoen ab.

In einer Meta-Analyse von fünf prospektiven randomisierten Studien mit 499 Patientinnen zeigte sich im Vergleich zu herkömmlichen Spermienaufbereitungsmethoden mittels Swim-up oder Dichtegradient-Zentrifugierung eine statistisch signifikant höhere Schwangerschaftsrate (RR1.50) aber kein Unterschied in der Implantations- und Abort-Rate. (Gil, M. et al., J. Assist. Reprod. Genet. 2013; 30:479).

Die Datenlage ist derzeit noch nicht eindeutig. Gewisse Sicherheitsfragen (mögliche Kontamination der Kulturflüssigkeit mit Eisenkügelchen) und auch die Indikationen zur MACS™-Aufbereitung sind noch nicht abschliessend geklärt.

Bei der Indikation zu MACS™ stehen derzeit Paare nach erfolgloser ICSI-Therapie und Männer, deren Spermien eine hohe DNA-Fragmentationsrate aufweisen, im Vordergrund.

Im Kinderwunschzentrum Baden wenden wir derzeit die magnetische Sortierung bei Männern mit pathologisch erhöhter DNA-Fragmentierungsrate im Spermogramm an.

### Screening nach Plazentainsuffizienz im 3. Trimenon

Das machen wir doch alle obwohl dies von den Kostenträgern nur in indizierten Situationen übernommen wird. Zumindest steht es so in den Leitlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe (SGUMGG). Viele von uns verrechnen das nicht. Die evidenzbasierte Medizin sagt uns, dass ein Screening in einem Niederrisikokollektiv nicht effektiv ist da sowohl die Sensitivität wie auch die Spezifität schlecht sind. Daneben spielt die falsch Positivrate (FPR) ebenfalls eine Rolle. In diesen Fällen könnte man dazu veranlasst werden, unnötige und potentiell gefährliche Interventionen einzuleiten. Entsprechend haben viele andere Gesellschaften ein solches Screening nach small for gestational age (SGA) Feten im dritten Trimenon ebenfalls nicht eingeführt. Ist das richtig? Eine kürzlich erschienene Studie im renommierten Lancet von Sovio et al.<sup>1</sup> konnte nun zeigen, dass ein generelles Screening bei nulliparen Frauen mit Einlingsgravidität die Detektionsrate von SGA Kindern (geschätztes Gewicht <10. Perzentile) von 20% auf 57% schnellen lässt und das SGA-Feten mit einem sogenannten late flattening (abflachender Abdomenumfang <10. Perzentile) mit der höchsten Morbidität belastet sind. Interessanterweise war der einzige Parameter welcher signifikant SGA Feten mit erhöhter Morbidität identifizierte das Verhalten des Abdomenwachstums. Nicht mal der Uterina- oder Nabelschnurarteriendoppler (NSA) waren in dieser Studie fähig signifikant zu diskriminieren. Einschränkend muss man dabei sagen, dass die sog. late IUGR sich weniger über den Doppler der NSA differenzieren sondern mehr über denjenigen der A.cerebri media (ACM) bzw. über die sog. CPR (cerebral placental ratio) dem Verhältnis der Pulsatilität in der ACM und der NSA.

#### Kommentar

*Auch diese Studie zeigt, dass die Frage nach Screening in der Geburtshilfe anders gewertet wird als andere Screeningssituationen in der Medizin. Die beigefügte Tabelle*

*mag hier sicher etwas polemisch erscheinen. Aber ich frage mich wirklich, wieso wir uns in der Geburtshilfe so einschränken müssen. In die gleiche Richtung geht der Kommentar von Roberto Romero<sup>2</sup> in der gleichen Ausgabe von Lancet.*

Test	Number needed to screen (NNS)
PAP für Zervix-Carzinom	1140
Mammographie >50 Jahre	543
Mammographie 40–49 Jahre	3125
PSA für Prostata-Ca	1254
Haemocult (Kolon-Ca)	1374
Kolonoskopie (55–84 Jahre)	19
Zervixlängenmessung (Frühgeburtsprävention)	357
Zervixlängenmessung (neonatale Morbidität/Mortalität)	218

*Diese Studie war keine Interventionsstudie und entsprechend kann die NNS Kennziffer nicht berechnet werden. Die FPR beträgt lediglich 2% d.h. für jeden richtigen Fall werden 2 Fälle falsch als SGA identifiziert. Das tönt nicht nach sehr viel aber es fehlen weiterhin gut geplante Interventionsstudien welche uns eben in diesen belangen helfen zu entscheiden. In diesen prospektiven Studien wird aber sicherlich die Erkenntnis einfließen, dass neben der Diagnose SGA auch das serielle Verhalten des Abdomenumfanges eine entscheidende Rolle spielen wird in der Risikostratifizierung dieser Fälle.*

#### Literatur

1. Sovio U., White IR, Dacey A., et al. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in multiparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. Lancet 2015; 386:2089–97.
2. Romero R. Should serial fetal biometry be used in all pregnancies? Lancet 2015; 386:2038–2040.

Luigi Raio



### Doch lieber Tee als Kaffee?

Betreffend Erhöhung oder Erniedrigung des Krebsrisikos gibt es widersprüchliche Aussagen zum Kaffee- und Teekonsum. Es liegen keine Beweise vor, dass der Konsum das Krebsrisiko steigert, aber einige Untersuchungen konnten einen Schutz für gewisse Krebsarten postulieren.

Eine aktuell von M. Hashibe et al. der Universität von Utah, Salt Lake City im British Journal of Cancer publizierte prospektive Studie untersuchte den Zusammenhang von Kaffee- und Teekonsum und der Inzidenz von Ovarialkarzinom sowie Prostata-, Lungen und Kolorektalkarzinomen.

In die Studie wurden 97 334 Frauen und Männer im Alter zwischen 55 und 74 Jahren eingeschlossen. Die Beobachtungszeit umfasst die Jahre 1998 bis 2011. Von den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern wurde bei 10 399 während der Beobachtungszeit eine Krebserkrankung diagnostiziert. Die grösste Anzahl der Karzinome verteilte sich wie folgt: 1703 Mamma-Karzinome, 257 Endometrium-Karzinome, 162 Ovarial-Karzinome, 3037 Prostata-Karzinome, 1137 Lungen-Karzinome, 318 Nieren-Karzinome, 398 Blasen-Karzinome, 136 Magen-Karzinome, 99 Ösophagus-Karzinome, 145 Kopf/Hals-Karzinome, 106 Schilddrüsen-Karzinome, 103 Gliome.

Die Auswertung über die Gesamtmenge aller Karzinomarten zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Kaffeekonsum und dem Risiko ein Karzinom zu entwickeln. Das relative Risiko RR war bei 1.00. Hashibe et al. konnten jedoch einen generellen Vorteil zugunsten der Tee-Konsumenten nachweisen. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer die mindestens eine Tasse Tee pro Tag zu sich nahmen zeigten eine um 5% verringerte Karzinom-Inzidenz im Vergleich zu den Nicht-Teetrinkern, entsprechend einem RR von 0.95. Interessanterweise zeigte jedoch die Auswertung betreffend Kaffee-Konsum einen Schutzeffekt für die Entstehung eines Endomet-

rium-Karzinoms. Bei einem Konsum von mindestens einer Tasse Kaffee pro Tag verringerte sich das Risiko für die Entstehung eines Endometrium-Karzinoms. Der Konsum von 1–2 Tassen Kaffee pro Tag führte zu einem RR von 0.66 und für einen Konsum von mehr als 2 Tassen pro Tag wurde ein RR von 0.69 berechnet.

Insgesamt wurde kein Dosiseffekt betreffend Koffein-Konsum gefunden. Auch bei einem täglichen Genuss von mindestens 4 Tassen Kaffee pro Tag konnten keine Nachteile gegenüber dem restlichen Kollektiv betreffend einer Karzinomentstehung nachgewiesen werden. [Hashibe et al., Br. J. Cancer 2015; 113:809–816].

#### Kommentar

*Diese aktuellen Studienergebnisse bestätigen frühere Beobachtungen. Hier konnte jedoch ein gewisser Schutzeffekt durch einen regelmässigen Kaffee-Konsum ausschliesslich für die Entstehung eines Endometrium-Karzinoms gezeigt werden. Für den regelmässigen Tee-Konsum wurde ein insgesamt positiver Effekt für das Gesamtrisiko für eine Karzinomkrankung beobachtet, aber es konnte keine erkrankungs- oder organspezifische Zuordnung getroffen werden. Aus den vorliegenden Studiendaten kann keine Aussage über die jeweilige Konsumdauer in Erfahrung gebracht werden und ebenso fehlen Analysen und entsprechende Korrelationen zu weiteren Risikofaktoren wie zum Beispiel dem Nikotin- und Alkoholkonsum. Der Sozial- und Bildungsstatus müsste ebenfalls in die Analyse mit einbezogen werden, da auch hier Abhängigkeiten bestehen. Der Kaffee-Konsum ist beispielsweise bei Personen mit niedrigerem Bildungsniveau erhöht.*

Nik Hauser

**..., dass Mammakarzinome nach vorangegangenem benignem Brustbefund meist duktal-invasiv und Hormonrezeptor-positiv sind?**

Wenn nach einer histologisch gesicherten gutartigen Brustveränderung sich im Verlauf ein Mammakarzinom entwickelt, dann ist dieses gehäuft duktal-invasiv und in mehr als 80 % der betroffenen Frauen Östrogenrezeptor positiv. Der Anteil an diagnostizierten Mammakarzinomen mit vorangegangener histopathologischer Befundssicherung einer benignen Veränderung ist hoch und beträgt fast 30 %.

Visscher et al. von der Mayo-Klinik untersuchten mögliche Risikofaktoren und analysierten Befunde von Patientinnen, bei denen in den Jahren von 1967 bis 2001 eine benigne Brustveränderung nach einem Tastbefund oder einer bildgebenden Veränderung histopathologisch gesichert worden war. Die Studie umfasst ein Kollektiv von 13 485 Patientinnen mit einem Follow-up von 231 806 Personenjahren. Die Ergebnisse wurden aktuell publiziert (Cancer 2015, doi: 10.1002/cncr.29766).

Bei knapp 10 % aller Frauen (1 273 Patientinnen) wurde innerhalb einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15.8 Jahren ein Mammakarzinom diagnostiziert. 81 % davon waren invasive Karzinome und davon waren 61 % duktal-invasiv,

13 % gemischt duktal-lobulär und 14 % lobulär-invasiv. Die Standardized Incidence Ratio aus diesen Daten berechnet sich auf 1.64 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1.56 bis 1.74 und zeigt somit eine Erhöhung um mehr als 60 %. Die Zeitintervalle von der Diagnose der benignen Veränderung bis zur Diagnose des Karzinoms waren abhängig von dem Nachweis oder der Abwesenheit von Atypien in der benignen Diagnose. Frauen mit Nachweis von Atypien im benignen Befund entwickelten im Median nach 8.8 Jahren ein Mammakarzinom. Im Gegensatz dazu wurde das Karzinom bei Frauen mit proliferativer Erkrankung ohne Nachweis von Atypien im Median nach 10.9 Jahren diagnostiziert. Das Zeitintervall war mit 11.2 Jahren am längsten bei Patientinnen mit Nachweis von nicht-proliferativen Veränderungen. Bei initialem Nachweis von atypischen Hyperplasien ist das Risiko für die Entstehung eines DCIS erhöht und wurde im Median nach 4.5 Jahren nachgewiesen, während ein invasives Karzinom im Median nach 9.1 Jahren diagnostiziert wurde.

Die Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zum Alter der Patientinnen. Jüngere Frauen mit einer benignen Brusterkrankung zeigten ein höheres Risiko. Ebenso waren die Tumoreigenschaften und -stadien (Grading, Lymphknotenbefall) von Patientinnen, die zum Zeitpunkt der

gutartigen Diagnose jünger als 45 Jahre alt waren, eher aggressiver und fortgeschrittener.

*Kommentar*

*Die Grosszahl der diagnostizierten Mammakarzinome war mit knapp 84 % Östrogenrezeptor-positiv. Die Gruppe der Patientinnen mit primärem Nachweis von atypischen Hyperplasien zeigte sogar einen Anteil von 91 % mit einem höher als erwarteten kumulativen Mammakarzinom-Risiko von 1 % pro Jahr. Aus diesem Grund wäre für diese Situationen eine Prävention zu prüfen und zu diskutieren.*

*n.h.*

**..., dass die Hochdurchsatz-Methode eine neue Technik zur Analyse von Krebsgenen ist?**

Das Team von R. Rad et al. der Technischen Universität München hat zusammen mit einem Team des Wellcome Trust Sanger Instituts, Cambridge eine neue Methode entwickelt, um gleichzeitig verschiedene Gene in Mäusen zu mutieren. Mit der von Weber et al. im September publizierten neuen Methode ist es möglich, Mutationen an fast jeder beliebigen Stelle im Genom zu erzeugen und damit eines oder mehrere Gene auszuschalten.

Mit diesem Model kann in erwachsenen Tieren eine Krebsentwicklung

induziert und gegenseitige Beeinflussungen von unterschiedlichen Mutationen analysiert werden. Bei der Karzinomentstehung erfolgen multiple Mutationen in einer Zelle und eine der Schwierigkeiten in der Analyse der Karzinogenese ist die Unterscheidung der entscheidenden Mutationen von den vielen weiteren Mutationen, die keinen Einfluss auf die Krebsentstehung haben müssen. Karzinom-induzierende Gene müssen nicht zwingend mutiert sein, sondern können auch durch Fehlregulation entscheidend mitbeteiligt sein. Diese Faktoren können mittels klassischer Sequenzierung nicht analysiert werden.

Die publizierte neue Technik basiert auf der CRISPR/Cas9-Methode und wurde mit dem Erzeugen von Mutationen in Hepatozyten erwachsener Mäuse demonstriert. Die Methode

erlaubt es an einer ausgewählten Position im Genom eine Mutation zu indizieren und damit gleichzeitig mehrere potentielle Krebsgene in einzelnen Zellen abzuschalten. Eine Vielzahl von Genen kann gleichzeitig untersucht oder ganze Regionen des Genoms analysiert werden. Das Modell kann somit die Züchtung und Analyse von transgenen Tiermodellen ersetzen.

In der aktuellen Publikation werden bis zu 18 Gene mit teilweise bekannten Funktionen in der Entstehung von Leberkrebs analysiert. Mit Hilfe von CRISPR/Cas9 wurden verschiedene Kombinationen dieser Gene in Mäusen ausgeschaltet. Innerhalb weniger Monate entwickelten die Tiere Leber- oder Gallengangskarzinome. Mit den gewonnenen Erkenntnissen konnte nachgewiesen werden, dass die sogenannten ARID-Proteine, die

für die Organisation der Chromosomen mitverantwortlich sind, einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung eines Leberzell-Karzinoms haben. Eine weitere Mutation im TET2-Protein konnte als ursächlich für den Gallengangkrebs in der Maus identifiziert werden. Dieses Ergebnis korreliert nicht mit bekannten Daten zum menschlichen Gallengangkrebs. Beim Menschen ist TET2 nicht mutiert, jedoch mit TET2 in Wechselwirkung tretende andere Proteine. Somit konnte mit diesen Ergebnissen gezeigt werden, dass mit der CRISPR/Cas9 Methode menschliche nicht-mutierte Krebsgene identifiziert werden können, deren Funktion durch andere Ereignisse gestört ist. Dies eröffnet die potentielle Option einer therapeutischen Nutzung [Weber J. et al., Proc Natl. Acad. Sci. (2015); 112(45):13982–7].

*n.h.*

## Prof. Alfonso Castano-Almendral



**Am 26. August 2015 ist Prof. Alfonso Almendral, von 1988–1995 Chefarzt und Vorsteher a.i. der Universitätsfrauenklinik Basel, im Alter von 82 Jahren seinem Krebsleiden erlegen. Er war Mentor und hochgeschätzter Lehrer zahlreicher Gynäkologinnen und Gynäkologen in der Schweiz.**

Im Wissen um seinen nahen Tod hat Alfonso im Dialog mit seiner Tochter Anna sein Leben selbst beschrieben und das Zitat von J.W. von Goethe vorangestellt:

**„und was man ist, das bleibt man anderen schuldig“**

*Als zweites Kind einer Familie mit 6 weiteren Geschwistern wurde ich am 13. Januar 1933 in Zamora (Spanien) geboren. Mein Grossvater – Geburtshelfer und Gynäkologe – hat selbst die Zwillingengeburt seiner einzigen Tochter im häuslichen Milieu geleitet.*

*Meine Kindheit und Jugend habe ich in Salamanca verbracht. Dort hat mein Vater eine Zahnarztpraxis geführt.*

*Wie in Spanien zu jener Zeit üblich, besuchte ich eine private Schule. Der 2. Weltkrieg und die Nachkriegszeit haben die von meiner Familie für mich vorgesehenen Auslandsaufenthalte verunmöglicht. Stattdessen und vielleicht auch zum Glück durfte ich unvergessliche Ferien am Meer und ausgiebige Wanderungen durch verschiedene Regionen Spaniens geniessen, übte mich später dann auch gerne in Leichtathletik und in der Jagd. Im Juni 1950 legte ich die Reifeprüfung an der Universität Salamanca ab.*

*Meine wohl angeborene Neigung, mich für biologische Vorgänge zu interessieren, ja zu begeistern und die medizinische Tradition in meiner Familie, haben zu dem Entschluss geführt, Arzt werden zu wollen. Die Wahl der Spezialisierung in Gynäkologie und Geburtshilfe, sowie auch mein beruflicher Werdegang gehen auf den Einfluss meines Onkels – Pedro Almendral – zurück. Als Chefarzt in Gynäkologie und Geburtshilfe des Provinzspitals in Zamora, ist er dafür verantwortlich, dass ich die klinischen und manuellen Belange des Fachs bereits während des Studiums lernte.*

*Von 1950 bis 1956 habe ich an der traditionsreichen Universität von Salamanca studiert und die vermittelten theoretischen Kenntnisse mit unzähligen klinischen, praktischen Erfahrungen ergänzen können. So konnte ich die meisten Studienfächer mit Auszeichnung abschliessen. Die Promotion erfolgte am 23. Juni 1956 mit der Zensur „summa cum laude“.*

*1956–1959 Weiterbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe an der Univ. Frauenklinik von Salamanca. Nebenbei war ich auch Notfallarzt an der Klinik für Chirurgie und hatte so die Möglichkeit eine vollständige chirurgische Ausbildung mit Schwerpunkt „viszerale Chirurgie“ zu bekommen. Mit Hilfe von zwei Stipendien habe ich mich während dieser Zeit über Wasser gehalten. Am Ende dieser Zeit stand die Anerkennung als Facharzt für Gyn. und Geburtshilfe.*

*Meine Erinnerungen an diese Zeit in Salamanca reichen weit über das Fachliche hinaus. Viele Bekanntschaften und Freundschaften zu Professoren und Kollegen verschiedener Fakultäten ermöglichten mir, was ich eine wahrhaftige universitäre Bildung nennen will.*

*Cervantes schrieb in einem seiner berühmten Novelas ejemplares (El Licenciado Vidriera): Salamanca verzaubert den Willen derjenigen, die einst von der friedlichen Lebensweise dieser Stadt gekostet haben, dorthin zurückzukehren.*

*1959–1962 ermöglichten mir die Stipendiate des Deutschen Akademischen Austauschdiensts und der Humboldt Stiftung wissenschaftliche Assistenzen in Göttingen.*

*Ab 1964 hatte ich dort auch eine Oberarztfunktion.*

*In Göttingen bin ich ca 8 Jahre lang geblieben. Die Ausbildungen, die ich dort geniessen durfte entsprachen der in den USA geforderten Weiterbildung für die Anerkennung als gyn. Onkologe. Diese Kenntnisse haben mich zu Prof. Käser gebracht und daher meinen beruflichen Werdegang entscheidend beeinflusst.*

*Über eine Zwischenstation in Frankfurt kam ich 1970 nach Basel. Im Oktober 1974 dann Umhabilitation nach Basel und Venia legendi für Geburtshilfe, Gynäkologie und gynäkologische Onkologie.*

*1978 folgte die Ernennung zum ausserordentlichen Professor an der Universität Basel.*

*In Basel, lernte ich auch meine Frau kennen, die mir bis zum Ende meines Lebens eine treue und liebevolle Begleitung war. Mit ihr hatte ich die Freude Vater von zwei Töchtern, Ana und Luisa zu werden.*

*Gerne verbrachte ich meine Freizeit im Berner Oberland. In der Ruhe der Berge schöpfte ich Kraft.*

*Von 1988–1995 war ich Chefarzt und Vorsteher a.i. der Universitäts-Frauenklinik Basel und schloss 2003 meine offizielle Berufstätigkeit, nach fast 8 Jahren Privatpraxis, ab.*

*Diese biografischen und beruflichen Kommentare möchte ich mit der Bemerkung abschliessen, dass es für meine persönliche Entwicklung und Entfaltung ausserordentlich bedeutungsvoll war, an verschiedenen Orten und Kliniken – Salamanca, Göttingen, Frankfurt a.M. und Basel – und mit den unterschiedlichsten und aussergewöhnlichsten Persönlichkeiten zusammengearbeitet zu haben. Meine Dankbarkeit gilt allen, die mein Leben in oft recht unterschiedlicher Weise bereichert haben.*

Als ehemaliger Schüler, Freund und Bruder im Geist möchte ich Zeugnis geben über das, was Alfonso für uns Alle bedeutet hat und was wir nicht vergessen werden.

Wir sind traurig über den Verlust unseres Mentors und Freundes.

Wir, die wir das Privileg hatten, mit Professor Almendral ein Stück gemeinsam auf unserem Berufsweg zu gehen, empfinden heute aber auch ein Gefühl von Dankbarkeit und Stolz, dass wir seine Schüler sein durften.

Es war faszinierend mit Ihm zu arbeiten, weil Alfonso während seines ganzen Lebens die Substanz über die Form gestellt hat und jederzeit und bedingungslos an der Wahrheit interessiert war.

Seine Autorität, der Einfluss, den er bis zuletzt auf uns ausgeübt hat, gründete zu allererst auf seiner Authentizität und Glaubwürdigkeit und dass man in Ihm einen Arzt mit ganzem Herz und Seele spürte.

Dann auf der enormen Breite und Tiefe seines Wissens, aber vor allem dass Alfonso, was es auch war – nicht nur wusste, sondern auch hervorragend konnte.

Diese Breite, die er so reichlich entfaltet hat kann die jetzige Generation, die erlebt, wie auch in unserem Fach Alles in immer kleinere Segmente aufgeteilt wird, kaum mehr glauben.

Alle kannten Alfonso als brillanten und mutigen Chirurgen. Für uns war er ein ebenso begabter Geburtshelfer, der die schwierigsten Situationen und auch vaginaloperativen Entbindungen mit Eleganz und Souplesse meisterte. Alfonsos Zangengeburt waren eben keine Zangengeburt.

Ich kenne Keinen, der das Gebiet der gynäkologischen Onkologie so umfassend beherrschte und wissenschaftlich bearbeitete von der Diagnostik, der Morphologie, die selbstdurchgeführten lokalen Strahlentherapie bis zur radikalen, ja ultraradikalen Chirurgie und Chemotherapie.

Dass die Senologie in der Schweiz fest in unserem Fachgebiet verankert ist, verdanken wir vor allem Professor Almendral und seinen damaligen Schülern Proff. Brun del Re, de Grandi und Stucki.

So wurde die erste Brustsprechstunde mit ganzheitlichem Ansatz in den frühen siebziger Jahren an der Frauenklinik in Basel ins Leben gerufen.

Wussten Sie, dass damals z.B. alle Mammographien des Unispitals Basels jeweils um 6.00 Uhr früh morgens, vor der eigentlichen Tagesarbeit, von Professor Almendral befundet wurden und nicht von den eigentlich zuständigen Radiologen?

Oder, dass er eines der ersten echten Tumorboards initiierte? Der Tumorboards, die heute in best organisierter Form, fast das Mass aller Dinge sind.

Das führt uns zu Alfonsos wahrer Meisterschaft. Diese spürten wir in dem, was das Manuelle überragt: In den Indikationen zu einer Therapie.

Hier lernten wir, dass sein Tun und Handeln vor allem Anderen geleitet war, von Vernunft und Verantwortungsgefühl für die einzelne betroffene Patienten.

Sein spanisches Temperament, sein Stolz aber auch Verletzlichkeit, sein Beharren auf dem, was er als richtig empfand, machten es Ihm nicht immer leicht – vor allem im Umgang mit Institutionen.

Es fiel Ihm schwer bis unmöglich sich Anderen als fachlichen Autoritäten zu unterordnen und sein doch eher fehlender Sinn für politisches Taktieren, machten die langen sieben Jahre als kommissarischer Leiter der Universitätsfrauenklinik manches Mal zu einer belastenden Aufgabe, die er letztlich aber mit seiner Beharrlichkeit und nie erlahmenden Energie meisterte.

Einen bedeutenden Einfluss auf die vor allem onkologische Behandlung vieler Patientinnen in der Schweiz übte Alfonso aus durch sein Mentoring, das viele von uns über Jahre stützte.

Nicht nur dem jungen Chefarzt – an welchem Ort auch immer er sich bewähren musste – stärkte er bei schwierigen onkologischen Operationen oder Entscheidungen den Rücken. Er war viele Jahre – auch über seine Pensionierung hinaus – ein sehr gefragter Konsiliar bei Operationen.

Sein Rat wurde von manchen Kollegen in der ganzen Schweiz regelmässig gesucht. Das letzte Konsil gab er noch eine Woche vor seinem Tod.

Alfonso machte es uns allen einfach, Ihn als Ratgeber, Mentor anzunehmen, da Ihm jede Form von Wichtigkeit, Egozentrik und Eitelkeit abging.

Die Erinnerung an so viele gute Gespräche und Momente des Zusammenseins, die Alfonsos Warmherzigkeit, seinen gesunden Menschenverstand, seine Klarheit im Denken aufleben lassen, wird nicht verblasen.

Genauso wenig wie sein direkter Blick in unsere Augen, der seine Offenheit, seine Ehrlichkeit, seinen Optimismus und Humor aufblitzen liessen.

Heute, wo wir von Dir lieber Freund Abschied nehmen, bleibt uns zwar Traurigkeit, aber auch Dankbarkeit und die Gewissheit nicht zu vergessen.

*Michael K.Hohl*



# EGONE

## Internetbasiertes interaktives Lernen im Auf- und Umbruch

Für viele von uns ist die Ausbildung der Studierenden sowie der Kandidatinnen und Kandidaten für die Facharztprüfung Gynäkologie-Geburtshilfe ohne EGONE nicht mehr denkbar. Auch der Vorstand der gynécologie suisse beurteilt EGONE als, zwar komplexes und Ressourcen-forderndes, aber auch als strategisch bedeutendes Projekt. Die letzten Monate widmete sich das EGONE-Produktionsteam der Restrukturierung und Zukunftssicherung durch Effizienzsteigerung. An einer Tagung diskutierte der EGONE-Fachrat über die Strategie der Zukunft und stellte sie dem Vorstand gynécologie suisse vor. Die Hauptstossrichtung bildet dabei die Professionalisierung von EGONE. Im Laufe der Zeit hatten sich zu viele Risiken angesammelt, die Finanzierung wurde immer schwieriger und es fehlte auch die finanzielle Transparenz. Durch Schaffen einer Kostenstelle innerhalb des Kontos der gynécologie suisse konnten Aufwand und Ertrag klar definiert werden.

Im Jahre 2014 betrug der Aufwand CHF 138'859.80 und der Ertrag CHF 117'850.00. Gynécologie suisse beteiligte sich somit mit einem Betrag von CHF 21'009.80. Zweifellos ist dies ein vertretbares und sinnvolles finanzielles Engagement. Ein weiteres Risiko ergab sich aus personeller Sicht: Das kleine Gründerteam, bestehend aus Prof. Urs Haller, Dr. med. vet. Manuèle Adé Damilano und Ueli Hiltpold brauchte dringend Unterstützung und eine strategische Ausrichtung, um weiterarbeiten zu können. Der neu gegründete EGONE-Fachrat formulierte klare Ziele mit dem Begriff „Professionalisierung“. Darin enthalten sind Themen wie: Sicherung der Kompetenzen (EGONE-Mitarbeiter, Autoren), Effizienzsteigerung der Nutzerbewirtschaftung, Modernisierung des internetbasierten Lernsystems (Content Management System – CMS), vertragliche Zusammenarbeit mit den Universitäten und vieles mehr. Der Vorstand der gynécologie suisse entschied schliesslich über die Notwendigkeit einer weiteren Projektphase zur Sicherstellung der Effizienzsteigerung und Risikominimierung für die Zukunft von EGONE.

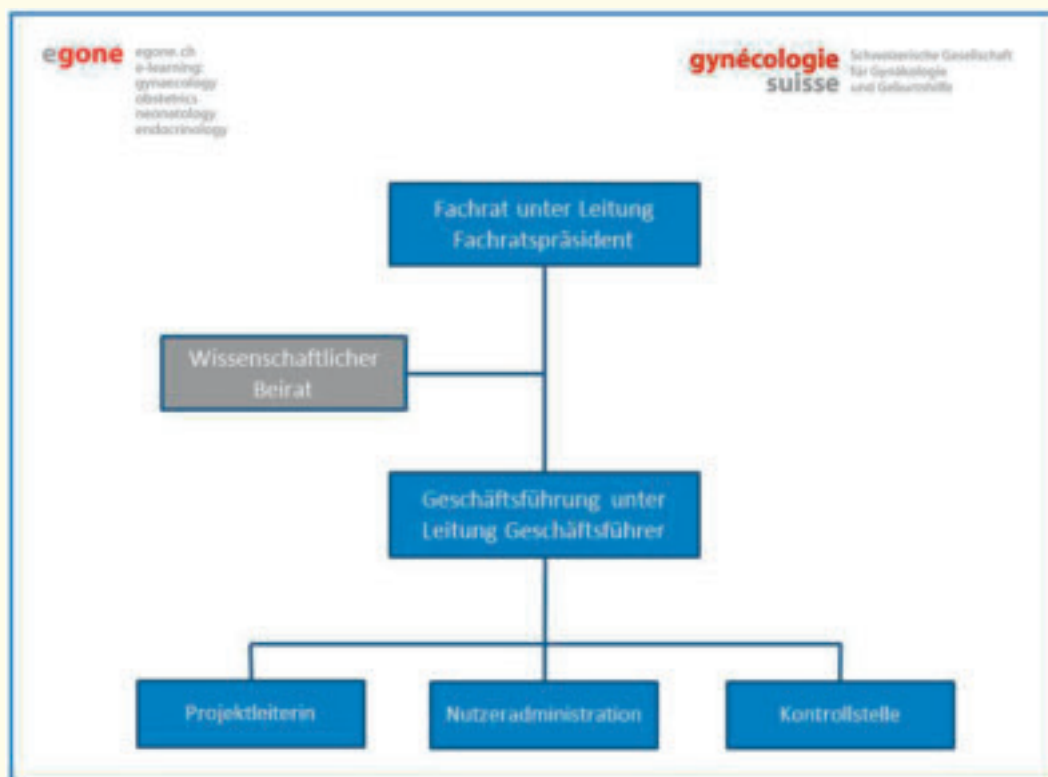


Abb. 1. EGONE-Struktur 2015. Der Fachrat bildet das strategische Organ. Der Wissenschaftliche Beirat prägt die Fachkompetenz und ist wichtig für die Autoren-Rekrutierung. Geschäftsführer (U. Haller) und Projektleiterin (M. Adé-Damilano) sowie Nutzeradministration (pnn) arbeiten im Tagesgeschäft. Die Kontrollstelle (T. Eggimann) kümmert sich um die Finanzen.



Das EGONE-Team unter der Leitung des Geschäftsführers Urs Haller und mit Manuèle Adé Damilano und Ueli Hiltbold arbeitete hart um die Anforderungen an Tagesgeschäft und Zukunftsausrichtung erfüllen zu können. Ueli Hiltbold schied nach jahrelanger, verdienstvoller Mitarbeit in Folge von unterschiedlichen Vorstellungen aus dem EGONE-Team aus, was zu Unterbrüchen in der Nutzerbewirtschaftung führte. So wurde mit pnn ([www.pnn.ch](http://www.pnn.ch)), einem Unternehmen, das sich seit Jahren in internetbasiertem Lernen engagiert, Verbindung aufgenommen, um eine professionelle Lösung der Nutzerbewirtschaftung anzubieten. Fachrat, Geschäftsführung und Vorstand der gynécologie suisse erarbeiten mit pnn nun eine Lösung für das CMS. Hauptziele sind: Kapitel mit den Autoren effizienter bewirtschaften und Inhalte auf allen Systemen inklusive Tablets lesen und bearbeiten zu können.

Aktuell arbeitet das EGONE-Team, zusammen mit den Autoren an den Updates der Kapitel sowie an einem Multiple Choice Fragen-Projekt für die Studierenden. Es ist das Ziel, bis Mitte nächsten Jahres, EGONE-Inhalte aktuell und professionell anbieten zu können. Dies soll die Basis darstellen um sich gestärkt von den vergangenen Schwierigkeiten lösen und EGONE für die Aus- und Weiter-



**Prof. Dr. Gabriel Schär**

bildung weiterhin sichern zu können. Die Kosten sollen dabei transparent dargestellt und in vertretbarem Rahmen gehalten werden, denn nur so wird EGONE nachhaltig bestehen können.

Es ist mir ein grosses Anliegen, Urs Haller und Manuèle Adé Damilano für ihr grosses Engagement und ihre Fachkompetenz zu danken. Sie sind wichtige Pfeiler für die Zukunft von EGONE.

*Prof. Dr. Gabriel Schär, EGONE-Fachratspräsident*

## DIE SGGG-Arbeitsgruppen stellen sich vor...

### Arbeitsgruppe für humanitäre Aktionen (AGHA)

Die Arbeitsgruppe für humanitäre Aktionen AGHA wurde als jüngste Arbeitsgruppe der gynécologie suisse anfangs 2014 in Fribourg gegründet. Die Gründungsmitglieder setzen sich aus mehreren Gynäkologen/innen zusammen, die entweder eine langjährige Praxistätigkeit aufweisen oder in leitender Funktion im Spital tätig sind sowie persönliche Erfahrungen in humanitären Aktivitäten haben. Es handelt sich dabei um Dr. Monika Mueller Sapin, Fribourg; PD Dr. Vreni Geissbühler, Winterthur; Dr. Eric Mégevand, Genève; Dr. Fadhil Belhia, Morges; Dr. Rémy Zimmermann, Zug; Dr. Nenad Pavic, Basel; Dr. Claudia Canonica, Bellinzona. Das Fehlen einer gesamtschweizerischen Informationsstelle bezüglich laufender humanitärer Aktivitäten gab den ersten Anstoss zur Gründung der AGHA. Ziele der AG sind die Schaffung von Internet-Plattformen, die einerseits sämtliche humanitäre Aktivitäten

und Projekte der SGGG-Mitglieder und ihrer Institutionen erfassen, sowie das Inventarisieren von medizinischem Material, Geräten, Mobiliar etc., das für humanitäre Zwecke zur Verfügung steht und von den SGGG-Mitgliedern direkt angefragt werden kann (Information im Newsletter der gynécologie suisse 6/2014). Mit diesen Internet-Plattformen sollen Transparenz, Erfahrungsaustausch und Synergien zwischen den einzelnen Aktivitäten ermöglicht werden und die Kontaktaufnahme von Interessierten über die jeweiligen Kontaktpersonen gefördert werden.

Eine Vision der AGHA ist es auch, den humanitären Gedanken innerhalb der gynécologie suisse zu fördern und die SGGG-Mitglieder für ein humanitäres Engagement zu sensibilisieren. Dies könnte in Zukunft durch Volontär-Einsätze an Ort, Projektbeteiligungen, Sponsoring und Spenden von humanitären Aktionen unterstützt werden. Der Vorstand der SGGG stellt in diesem Sinn jährlich



**Dr. med. Monika Mueller Sapin**

CHF 5000.– zur Verfügung, bisher in Form eines Posterpreises anlässlich des Jahreskongresses und neu ab 2016 als Unterstützung eines humanitären Projektes. Zu erwähnen ist, dass das Groupement Romand der gynécologie suisse GRSSGO seit 2011 einen jährlichen Beitrag von CHF 20 000.– an Gynäkologen/innen, die ebenfalls Mitglieder des GRSSGO sind, zur Unterstützung von humanitären Aktivitäten zur Verfügung stellt. Das Komitee des GRSSGO wählt unter den eingereichten Projekten aus und diese werden jeweils an den Journées d'automne des GRSSGO in Präsenz der AGHA vorgestellt.

Da in der heutigen Zeit der Globalisierung und der grossen Migrationsbewegungen die spezifischen Probleme von Entwicklungs- und Schwellenländer plötzlich vor der eigenen Türe stehen, hat sich die AGHA ebenfalls zum Ziel gemacht, jeweils am Jahreskongress der

SGGG ein entsprechendes Thema zu aktualisieren. Am Jahreskongress 2015 in Lugano fand deshalb ein Workshop über „Geburtsbedingte Fisteln – obstetric fistula“ statt und 2016 in Interlaken soll im Rahmen eines Hauptthemas die weibliche Genitalverstümmelung (female genital mutilation) im Kontext der Migration von der AGHA behandelt werden. Für die Zukunft wichtige Kongress-Themen sind die Beckenbodeninsuffizienz, das Screening und die Prävention des Zervix-Karzinoms, die Mother/Child-Health als Millennium-Ziel der WHO u.a.m. Die AGHA wird sich dafür einsetzen, uns die spezifischen Probleme der Frauen in den Entwicklungsländern näher zu bringen sowie an der Verbesserung ihrer Situation mittels materieller Unterstützung, Vermittlung von technischem und theoretischem Wissen, Operationscamps, Ausbau der Infrastrukturen und so vielem mehr mitzuarbeiten. In diesem Sinne wurden erste Kontakte aufgenommen mit Médecins sans frontières (MSF Genf), oder gynécologie sans frontières (GSF, Frankreich), um nur 2 Beispiele zu nennen.

Die Herausforderung für die AGHA besteht im Moment in der Ausarbeitung einer zeitgemässen interaktiven Internet-Webseite, die im Laufe der folgenden Monate realisiert sein sollte. Und zum Schluss: wer sich für unsere Arbeit oder allgemein für humanitäre Aktionen interessiert, ist an unserer GV anlässlich des Jahreskongresses sehr willkommen und die gesamte AG steht auch das ganze Jahr über für eine Kontaktaufnahme gerne zur Verfügung.

*Für die Arbeitsgruppe für humanitäre Aktionen AGHA,  
Dr. Monika Mueller Sapin, Präsidentin*

## Neue Chefärztinnen und Chefarzte

---



**Frank Liedke**

### **Neuer Chefarzt für Gynäkologie und Geburtshilfe in der Spitalregion Fürstenland Toggenburg**

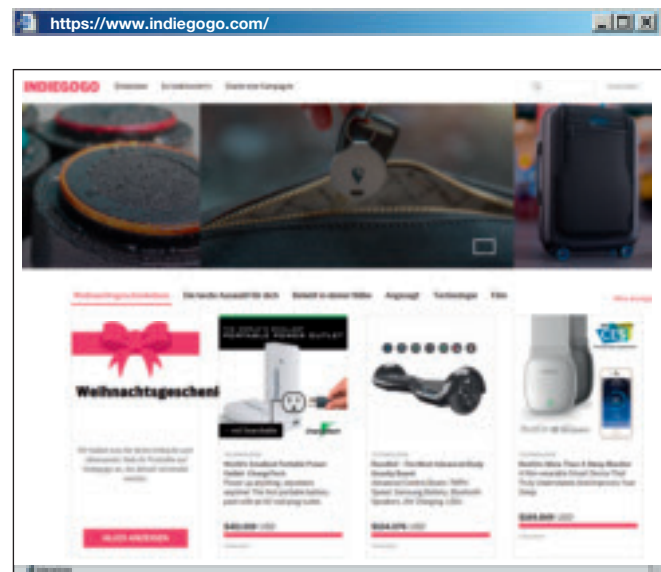
Der Verwaltungsrat der Spitalverbunde des Kantons St. Gallen hat **Frank Liedke** per 1. April 2016 als neuen Chefarzt Gynäkologie und Geburtshilfe der Spitalregion Fürstenland Toggenburg gewählt. Der 49-jährige Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe absolvierte sein Medizinstudium an der Universität Hamburg. Ab 1996 arbeitete er als Assistenzarzt und als Oberarzt am Amalie Sieveking Krankenhaus und der Asklepios Klinik Barmbek in Hamburg. Seit 2004 ist er Chefarzt der Gynäkologie und Geburtshilfe: zuerst am DRK-Krankenhaus Mecklenburg-Strelitz, seit 2007 am Helios Klinikum Schleswig. Der erfahrene Geburtshelfer **Frank Liedke** ist spezialisiert auf Beckenboden- und minimal-invasive Chirurgie sowie gynäkologische Onkologie.



### Center of Excellence for Transgender Health

Bei der medizinischen Begleitung von Transpersonen stellen sich immer wieder herausfordernde Fragen für die betreuende Ärztin bzw. den betreuenden Arzt. Wie im Beitrag „Im Dialog“ mit Dr. med. N. Flütsch (Seite 39–43) zu lesen ist, fördern neben den medizinischen Kenntnissen, das persönliche Engagement sowie die offene und transaffirmative Haltung des Therapeuten die „Arzt-Patient-Beziehung“. Diese Homepage der University of California San Francisco enthält sehr wertvolle und hilfreiche Informationen über Routine-Untersuchungen, Richtlinien, online Informationen und Fortbildungen. Die Homepage ist einfach strukturiert und die notwendigen Informationen werden rasch gefunden.

*m.m.*



Haben Sie bereits eine Idee, was Sie Ihren Liebsten zu Weihnachten schenken? Auf Indiegogo finden Sie spannende technische Neuigkeiten oder Sie können grosse Projekte (technische, musikalische, sportliche Projekte oder Filme) unterstützen. Indiegogo ist eine internationale Crowdfunding-Website, die 2008 gegründet wurde. Die Website gibt jedem die Möglichkeit, für eine Idee Geld zu sammeln. Benutzer erstellen eine Seite für ihre Kampagne und einen PayPal-Account dazu. Die meisten Projekte haben eine Liste von „Gegenleistungen“, die verschiedenen hohen Spendenbeträge entsprechen. Je höher die Spende, je höher der Profit der eventuell gemacht werden kann, wenn das Projekt zu Stande kommt. Bei erfolgreichen Kampagnen erhält Indiegogo 4% Gebühr. Scheitert eine Kampagne, so kann der Benutzer wählen, ob er das Geld den Spendern gebührenfrei zurückgibt oder ob er es behält, in diesem Fall erhält Indiegogo eine Gebühr von 9%.

*m.m.*





Prof. Luigi Raio  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
 Inselspital Bern

## Probiotika, Präbiotika, Synbiotika und Mikrobiota

Der Einsatz der „Biotika“ wird im Rahmen der Prävention der nekrotisierenden Enterokolitis bei Frühgeborenen diskutiert und untersucht. Also nicht nur als Anreicherung des Joghurts wo sie – wie behauptet wird – eine Verbesserung der Darmflora und des allgemeinen Wohlbefindens herbeiführen sollen.

Tabellarisch sind die Definitionen dieser Begriffe in Tabelle 1 zusammengefasst.

Nachdem die Jagd auf die pathogenen Kollegen wie Gardnerella, Ureaplasmen, Mycoplasmen, Chlamydien und andere Bakterien kaum zu einer markanten Senkung der Frühgeburtenrate geführt hat bzw. die antibiotische Behandlung gar mit Komplikationen assoziiert sein kann, fokussiert man nun auf das Studium der humanen Mikrobiota.

Auf jede menschliche Zelle kommen 10 Bakterien und die Gesamtheit des Mikrobiotagenoms überschreitet das menschliche um mindestens einen Faktor 10. In den letzten Jahren ist man zunehmend der Meinung, dass es nicht die einzelnen pathogenen Keime sind welche eine bakterielle Vaginose ausmachen sondern dass die Diversität des vaginalen Mikrobioms das Krankheitsbild definiert. Diese Erkenntnis kompliziert natürlich auch die Diagnose einer pathogenen Besiedelung der Vagina. Daneben existiert auch eine gestationsaltersabhängige Zusammensetzung

des Mikrobioms bzw. eine temporale Fluktuation. Eine zu starke Fluktuation bedingt durch verschiedene externe und auch interne Faktoren kann von einer symbiotischen zu einer pathologischen (Krankheit) Situation wechseln. Komplexe und zur Zeit noch kostspielige Labormethoden um diese Mikrobiome und auch dessen Genome zu differenzieren haben gezeigt, dass das vaginale Mikrobiom durch die Familie des Lactobacillus (L. cirspatus, L. iners, L. Gasseri, L. jensenii) dominiert wird und die fünfte Gruppe zusammengesetzt wird aus verschiedenen strikt anaeroben und fakultativ anaeroben Keimen. Wichtiger ist die Funktion dieser Mikrobiome. Bei den Lactobacillen weiss man, dass sie durch die Produktion von Milchsäure den vaginalen pH senken und zusammen mit einer Aktivierung der Immunantwort den Reproduktionstrakt schützen. Und schon sind wir bei Saling angelangt! Vor über 10 Jahren publizierte Hoyme und Saling eine populationsbasierte, nicht randomisierte Studie durchgeführt in Erfurt und Thüringen wo man die schwangeren Frauen instruierte, den vaginale pH selbst zu messen und bei Werten  $\geq 4.7$  entweder Lactobacillus acidophilus oder – im Falle einer BV – Clindamycin vaginal zu gebrauchen. In diesen Ländern kam es zu einer signifikanten Reduktion der Frühgeburtslichkeit. Andere konnten dies in randomisierte Studien nicht zeigen. Der Vergleich all dieser Studien ist sehr schwer und zum Teil verwirlich. Jedenfalls sind wir im Moment mit einem Revival dieser Gedanken konfrontiert und international

Tab. 1. Begriffsdefinition der verschiedenen „Biotika“


<b>Probiotikum</b>	pro bios = „für das Leben“. Zubereitung welche lebensfähige Mikroorganismen enthält. Functional-Food
<b>Präbiotikum</b>	sind nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile, die ihren Wirt günstig beeinflussen indem sie Bakterien im Darm gezielt anregen. Sie gehören neben den Probiotika zu den häufigsten Lebensmittelzusätzen
<b>Synbiotika</b>	Stellt eine Kombination eines Probiotikums und eines Präbiotikums dar
<b>Mikrobiota</b>	Bakterielle „Flora“, Gesamtheit der Mikroorganismen, welche den Menschen besiedeln (Darm, Haut, Mundhöhle, Schleimhäute, Genitalorgane etc.). Die Normalflora lebt zwar auf Kosten des Wirtes, schädigen diesen i.d.R. nicht. Wird auch als Mikrobiom bezeichnet.

---

wie auch national plant man nun präventive Studien mit dem Ziel den potentiell positiven Effekt dieser Probiotika auszunutzen.

In den nächsten Jahren werden wir sehen, ob diese simple Methode, welche bereits von Saling propagiert wurde, nicht doch hilfreich ist diese „enigmatische“ Frühgeburtlichkeit zu bekämpfen bzw. zu senken. Jedenfalls wäre es wünschenswert da der Einsatz der Antibiotika zunehmend problematisch wird und meines Erachtens mit äußerster Zurückhaltung verwendet werden sollte.

#### Literatur

1. Braudmeier AG et al.; *Frontiers in Physiology* 2015; 6: article 97.
  2. Romero R. et al.; *Microbiome* 2014; 2:18.
  3. DiGiulio DB. et al.; *PNAS* 2015; 112:11060–5.
  4. Petricevic L. et al.; *Sci. Rep.* 2014; 4:5136.
  5. Dilli D. et al.; *J. Pediatr.* 2015; 166:545–51.
  6. O’Hanlon DE. et al.; *PLOS ONE* 2013; 8: e80074.
  7. Reid G. et al.; *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189:1202–8.
  8. Witkin SS.; *BJOG* 2015; 122: 213–219.
  9. Hoyme UB. et al.; *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 115:148–153.
  10. The PrePro study. <http://www.blizard.ac.uk>.
- 

Dr. A. Schwander  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
 Dr. H. Beltraminelli  
 Universitätsklinik für Dermatologie  
 Dr. C. Marthaler  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
 Inselspital, Universitätsspital Bern

## Therapierefraktäre Ulzera der Vulva

**Genitale Ulzerationen stellen in der Praxis eine häufige differentialdiagnostische Herausforderung dar. Sie können durch eine Vielzahl von Erkrankungen wie sexuell übertragbare Infektionen (STI), andere infektiöse Erkrankungen, entzündliche Hauterkrankungen, exogene Ursachen, Multisystemerkrankungen oder Neoplasien verursacht werden und gehen mit oder ohne Lymphadenopathie einher.**

Die drei häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen, die sich mit genitalen Ulzera präsentieren können, sind neben Herpes genitalis, der syphilitische Primäraffekt und das Ulcus molle. Das Lymphogranuloma venereum und das Granuloma inguinale, die ebenso zur Gruppe der STI gehören, verursachen zwar ebenfalls genitale Ulzerationen, sind aber viel seltener. Weitere Erreger, die meist nicht sexuell übertragen werden, welche genitale Ulzera verursachen können, sind aerobe und anaerobe Bakterien, Amöben, Mykobakterien, Candida, Leishmanien, der Epstein-Barr- und der Varizella-zoster-Virus.

Der Lichen ruber planus, der Lichen sclerosus, autoimmunbullöse Dermatosen und das Pyoderma gangraenosum sind entzündliche Hauterkrankungen, welche von vulvären Ulzera begleitet sein können. Bei Multisystemerkrankungen wie das Behçet-Syndrom, das Reiter-Syndrom, der Morbus Crohn oder die Wegener'sche Granulomatose können genitale Ulzera als diagnostisch wichtige Teilsymptome auftreten. Differentialdiagnostisch muss bei vulvären Ulzera auch an Tumore, Medikamente und Traumata gedacht werden. Eine genaue Anamnese, gefolgt von einer gezielten kolposkopischen Biopsie mit histologischer Untersuchung sind für die Erstellung der Diagnose unabdingbar.

### Kasuistik

Die 50-jährige Patientin wurde uns wegen einem seit über 3 Monate persistierendem therapieresistentem Ulkus im Bereich des Labium majus rechts zugewiesen. Kolposko-



Abb. 1. Multiple Ulzera im Bereich des rechten Labium majus

pisch zeigten sich multiple konfluierende 5mm grosse Ulzerationen mit Randwall im Bereiche der Labia majora sowie minora beidseits. Nebendiagnostisch litt die Patientin an einem Panhypopituitarismus, welcher 2014 nach der Resektion eines 2002 diagnostizierten grössenprogressiven Pseudotumor im Bereich der Neurohypophyse, aufgetreten ist. Eine Ursache des Pseudotumors konnte damals nicht identifiziert werden.

Initial äusserten wir den Verdacht auf Morbus Behçet und begannen eine lokale Therapie mit einer Clobetasol Crème. Die durchgeführte Biopsie zeigte eine chronische Entzündung mit ausgeprägtem Infiltrat durch eosinophile Granulozyten, keine Hinweise auf Morbus Behçet oder Malignität. Trotz der lokalen Steroidtherapie kam es zu einer Grössenpersistenz des Befundes und Andauern der Beschwerden, weshalb die Biopsieentnahme wiederholt wurde. Diese erbrachte nun den Verdacht auf eine Langerhanszellhistiozytose, welche immunhistochemisch durch den partiellen Nachweis von anti-S 100 Protein und



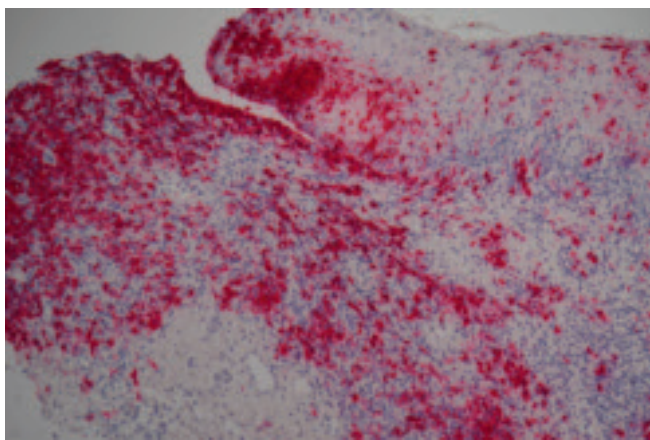


Abb. 2a. Starke CD1a Positivität in den meisten neoplastischen Zellen

Langerin, sowie starker Positivität für CD1a bestätigt wurde (Abb. 2a, b).

Der 2014 resezierte und bis dahin als entzündlichen Pseudotumor im Bereiche der Neurohypophyse und des Infundibulums definierter Prozess wurde neu beurteilt und ebenfalls als LCH klassifiziert, weshalb eine systemische Therapie eingeleitet wurde.

### Langerhanszell-Histiozytose der Vulva

#### Einleitung

Die Langerhanszellhistiozytose (LCH), früher als Histiozytose X bekannt, zeigt eine klonale Proliferation und Akkumulation von dendritischen Zellen [Pritchard J., Broadbent V. Br. J. Cancer 1994; 23:S1], welche in der Lage sind, in fast jedes Organ des Körpers zu infiltrieren und zusammen mit Lymphozyten, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten sowie Riesenzellen charakteristische Granulome zu bilden. Die geschätzte Inzidenz wird auf 1:200 000 geschätzt. Sie tritt gehäuft bei jungen Menschen auf und ist sehr selten bei Erwachsenen [Haupt R. et al. *Pediatr. Blood Cancer* 2013; 60 (2):175–84].

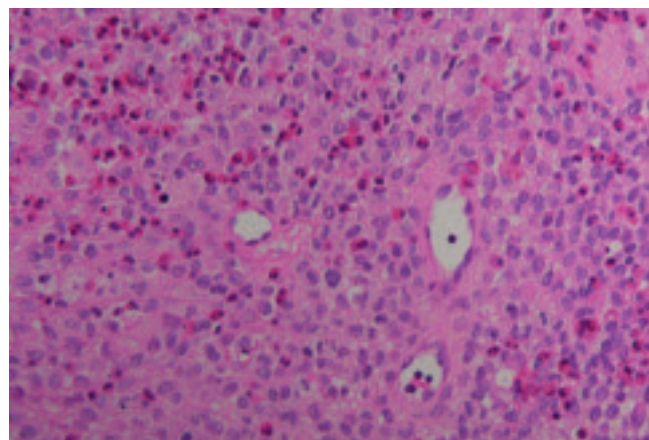


Abb. 2b. Mehrere atypisch vergrößerte Zellen, teils mit nierenförmigem Kern. Beigemisch vielen eosinophilen Granulozyten

Normalerweise finden sich multiple Manifestationen in verschiedenen Organen wie dem Skelett (80%), der Haut (33%) und der Hypophyse (25%). Weitere 15% fallen auf Leber, Milz, Lungen und das hämatopoetische System. Manifestationen im Bereich des Genitaltraktes sind sehr selten und werden in 4 Klassen unterteilt: isolierte genitale LCH (10 bis 20% aller genitalen LCH), genitale LCH mit nachfolgender Multiorganbeteiligung, oral oder kutane LCH mit folgender genitaler und Multiorganbeteiligung sowie Diabetes insipidus mit genitaler und Multiorganbeteiligung [Girschikofsky M. et al. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2013; 8:72]. In 33% der initial isoliert genitalen LCH kommt es zu einer Disseminiation im Verlauf.

Zuletzt hatten wir einen Fall von isolierter vulvärer Histiozytose in unserer Klinik 2008. Das Leitsymptom der 49-jährigen Patientin war vulvärer Pruritus bei 5 mm grossen nodulären Läsionen an der Vulva links ohne Lymphadenopathie. Die Biopsie war auch hier initial unklar. Unter Berücksichtigung der Klinik und der vielen eosinophilen granulozytären Infiltrate wurde letztlich mittels Immunhistochemie mit CD1a und S100 Protein die Diagnose der LCH gefestigt (Abb. 3).

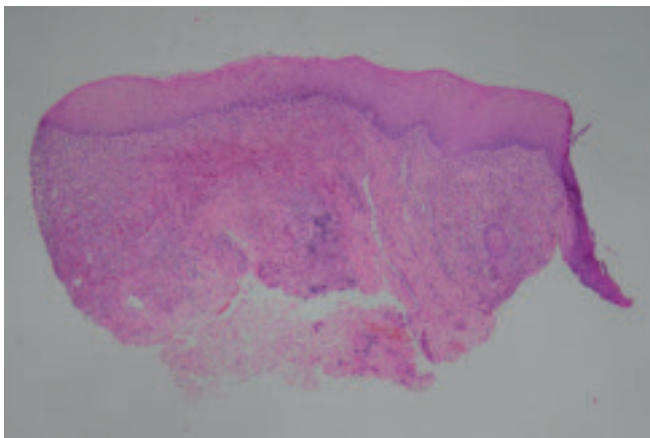


Abb. 3. Übersichtsaufnahme mit Schleimhautepithel und eine dichte nodulär angeordnete „Entzündung“ in der Submukosa

Ein Staging mittels Röntgen Thorax, Skelettszintigraphie sowie CT Thorax, Abdomen und Becken zeigte keine Beteiligung ausserhalb der Vulva. Der Lokalbefund wurde operativ unter Berücksichtigung eines Sicherheitsabstandes exzidiert. Drei Monate später wurde eine erneute Läsion derselben Grösse vulvär rechts entfernt. Fünf Wochen später erfolgte die dritte operative Entfernung eines Rezidivs mit freien Resektaträndern. In den folgenden 10 Wochen hatte die Patientin zwei erneute Lokalrezidive. Daraufhin wurde eine lokale adjuvante Radiotherapie mit 34 Gray vulvär bds. durchgeführt, welche schlecht vertragen wurde bei Dysästhesie und Pruritus. Die Ulzera verschwanden jedoch vollständig. Trotzdem kam es 14 Monate zu einem erneuten Rezidiv, welches wir abermals operativ entfernten. Seither ist die Patientin beschwerdefrei, neue Ulzerationen sind keine aufgetreten.

In der englischen Literatur werden aktuell 27 Fälle von isoliert vulvärer Langerhans-Zellhistiozytose beschrieben (Tabelle 1).

### Kernaussagen

- Vulväre Ulzerationen werden durch eine Vielzahl von Erkrankungen verursacht:
  - sexuell übertragbare Infektionen
  - andere infektiöse Erkrankungen
  - entzündliche Hauterkrankungen
  - exogene Ursachen
  - Multisystemerkrankungen
  - Neoplasien
- Kolposkopische Biopsie, allenfalls Wiederholung derselben
- Diagnose meist erst nach Immunhistochemie möglich
- Eine Langerhanszell-Histiozytose kann auf die Vulva lokalisiert sein, oft handelt es sich aber um eine systemische Erkrankung
- Langjährige Nachkontrollen sind erforderlich.

### Diagnostik

Eine immunhistochemische bzw. histopathologische Untersuchung mit Nachweis von CD1a Antigen, Langerin (CD 207) und/oder S-100 Protein ist für die Diagnosestellung erforderlich. Zusätzlich ist ein radiologisches Staging mittels Gesamtkörper CT (Schädel MRI oder PET-CT bei spezifischer Indikation) sowie eine laborchemische Basisdiagnostik erforderlich [Girschikofsky M. et al. Orphanet. J. Rare Dis. 2013; 8:72].

### Therapie

Aufgrund der geringen Anzahl der Fälle gibt es keinen Goldstandard bezüglich Behandlung bei lokal isolierter vulvärer Manifestation einer LCH. Die Therapiemodalitäten sind vielfältig und reichen von total chirurgischer

Tab. 1. In der Literatur beschriebene Fälle von Langerhans-Zellhistiozytose

Autor	Alter	Läsion	Therapie	Ansprechen	Endergebnis
Weidmann	nicht bekannt	Ulkus	EX	PA	KF
Rose	50	Ulkus	RT	PA	KF
Axiotis et al.	85	Ulkus	Cort	nein	KF
Voelklein et al.	36	Ulkus	RT	ja	KR (12m)
Savell et al.	76	Plaques	CT	ja	KR (8m)
Solano et al.	40	Plaques	EX, CT	ja	KR (18m)
Pather et al.	nicht bekannt	Ulkus	EX	ja	KR (24m)
Santillan et al.	33	Papel	EX, RT, Thal	ja	KR (5m)
Dietrich et al.	41	Papel	EX,RT,CT	ja	KF
	29	Papel	EX,RT, Cort	PA	KF
Padula et al.	31	Ulkus	EX,RT,Thal	ja	KR (36m)
	52	Ulkus	RT	ja	KR
Venizelos et al.	64	Ulkus	EX, RT	ja	KR (22m)
Ishigaki et al.	65	Ulkus	EX	ja	KR (12m)
Mlyncek et al.	63	Ulkus	EX	ja	KR (12m)
Beneder et al.	49	Papel, Ulkus	EX, RT	ja	KR (41m)
Kierland et al.	2	Plaques	RT	ja	KR (36m)
Issa et al.	38	Ulkus	EX	ja	KR (72m)
Gnassia et al.	32	Ulkus	RT	ja	KR (60m)
Mottl et al.	16.5	Ulkus	CT	ja	KR (6m)
Kurt et al.	60	Ulkus	EX, RT	ja	KF
Khoummane et al.	35	Ulkus	Thal	ja	KF
Jiang W. et al.	46	Papel, Ulkus	EX,Cort,CT	ja	KR (40m)
	40	Ulkus	CT	ja	KR (12m)
	23	Papel	Thal, CT,Ex	ja	KR
Pan et al.	49	Ulkus	RT	ja	
Triantafyllidou et al.	52	Papel	EX	ja	
Simons et al.	33	Ulkus	Tacrolimus, EX	ja	
Foley et al.	62	Knoten	Cort	ja	

EX Exzision, RT Radiotherapie, CT Chemotherapie, Cort Corticosteroide, Thal Thaliodomide, PA partielles Ansprechen, KF kein Follow up, KR kein Rezidiv

Exzision über lokale Radiotherapie, Chemotherapeutika (z.B Vinblastin) kombiniert mit Prednison, medikamentöser Therapie wie z.B. Thalidomid, oder lokale Therapien mit topischen Steroiden. Das gute Outcome bei kutanem LCH unter Therapie mit Thalidomid wird durch die Reaktion über TNF alpha diskutiert. Chemotherapeutika bringen meist keine vollständige Regression der vulvären

Läsionen, der Einsatz der Radiotherapie wird kontrovers diskutiert. Die beschriebenen Rezidivraten sind hoch und gehen, je nach Literaturangaben, bis 62% [El-Safadi S. et al. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2012; 163(2): 123–8]. Eine Beteiligung des hämatopoetischen Systems, der Milz sowie der Leber ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

---


Auch bei der Therapie der systemischen Langerhans-Zell-Histiozytose fehlen, in Anbetracht der Seltenheit, grosse therapeutische Studien. Der Austausch unter „Therapeuten“ erfolgt in webbasierten Foren, welche für interessierte Kolleginnen und Kollegen zugänglich sind. Bei unserer Patientin wurde eine Induktions-Behandlung mit Prednisolon (40 mg/m<sup>2</sup>/Tag für 4 Wochen) eingeleitet, gefolgt von einer Ausschleichphase von 2 Wochen und in Kombination von 6 mg/m<sup>2</sup> wöchentlichem Vinblastin, insgesamt 6 × [Girschikofsky M. et al. Orphanet. J. Rare Dis. 2013; 8:72].

### Schlussfolgerung

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist eine isolierte genitale LCH sehr selten. Wenn bei vulvären Ulzera eine LCH diagnostiziert wird, muss eine systemische Erkrankung ausgeschlossen werden.

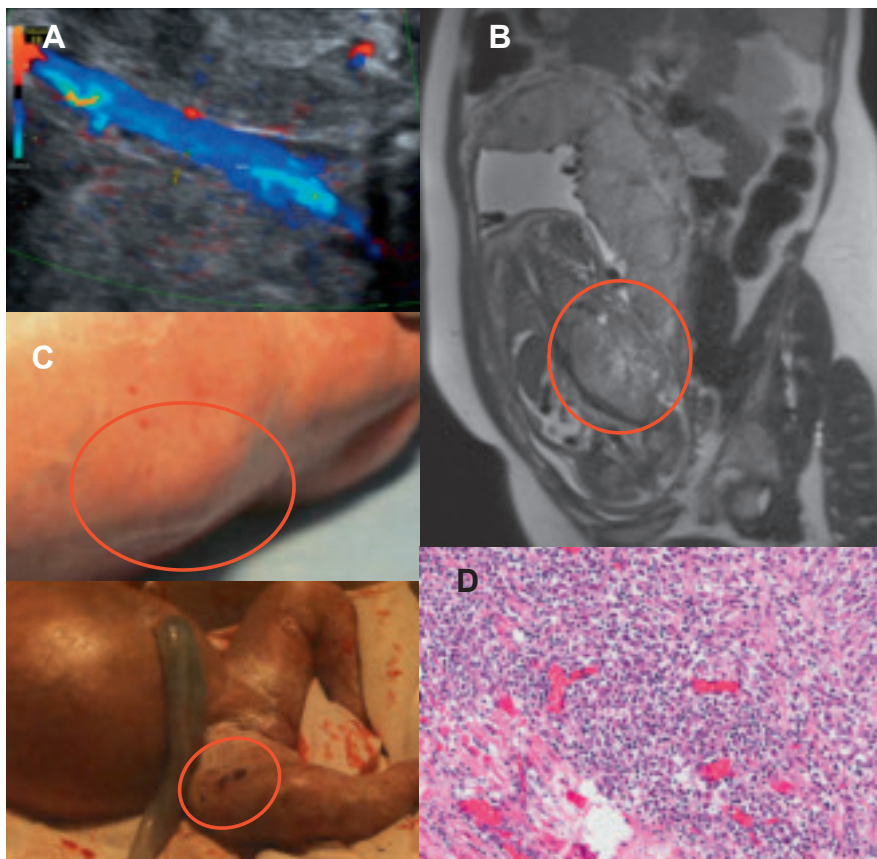
Klinisch manifestiert sich die LCH als Chamäleon mittels Ulcera, nodulären Läsionen oder erythematösen Plaques. Auch die Histologie ist oft nicht spezifisch. Granulome aus beispielsweise eosinophilen Zellen sollten uns hellhörig werden lassen. Die Immunhistochemie mittels CD1, Langerin (CD 207) und/oder S-100 Protein ist keine Routinediagnostik und muss gesondert angefordert werden.

Für die Praxis bedeutet dies, dass wir aktiv nach einer LCH suchen müssen und diese seltene Erkrankung differentialdiagnostisch im Hinterkopf präsent sein sollte.



Prof. Luigi Raio  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
 Inselspital Bern

## Rhabdomyosarkom



*Bild A:* Farbdopplerbild der abdominalen Aorta in blau. (Daneben kein Fluss in der parallel verlaufenden V.cava inferior);  
*Bild B:* T2 gewichtetes, fetales MRI mit Darstellung der retroperitonealen Raumforderung;  
*Bild C* oben: Konturveränderung seitlich rechts bedingt durch den Tumor;  
*Bild C* unten: auffällige kutane Läsionen bei Geburt;  
*Bild D:* 100×HE, Infiltration der Muskulatur durch den Tumor

Dieser Tumor ist der häufigste pädiatrische Weichteiltumor und macht 6–7% aller kindlichen Tumoren aus. Bis anhin wurden 12 pränatal diagnostizierte Fälle beschrieben. Trotz maximaler Therapie versterben i.d.R. 80% der Kinder innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose und die Prognose ist noch schlechter wenn die Diagnose vor dem 1.Lebensjahr gestellt wird.

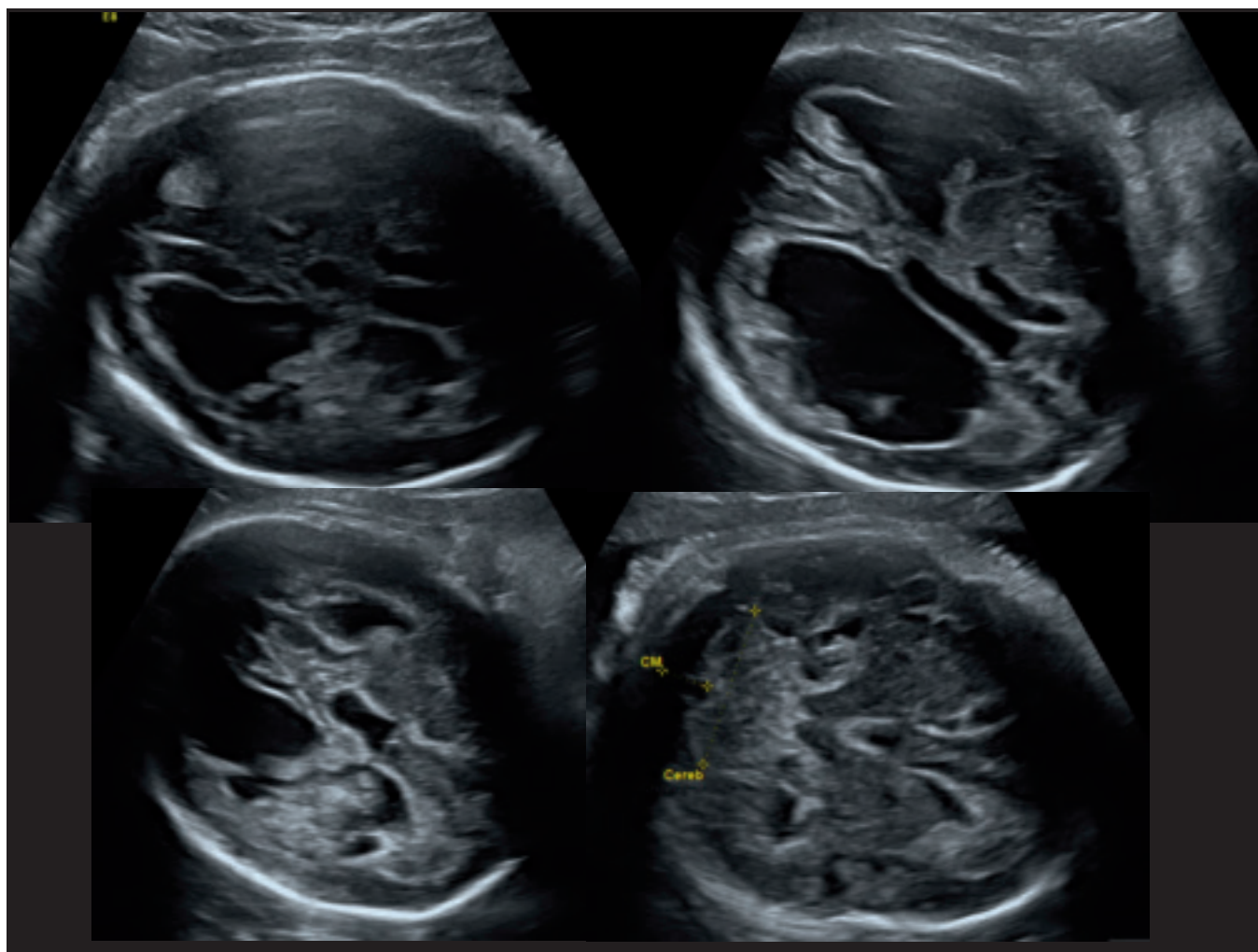
Kurze Zeit nach Entlastungspunktion eines symptomatischen Polihydramnions musste in der 30.Woche eine Notsectio, bei V.a. vorzeitige Plazentalösung, durchgeführt werden. Da wir einen malignen fetalen Prozess vermutet hatten, wurde eine Zytologie aus dem Fruchtwasser veranlasst welche Tumorzellen zeigte. Das Kind wog 2200 g (>97.P) und zeigte schon bei Geburt zusätzliche

kutane Läsionen (Bild C), ein ausladendes Abdomen (Aszites) und hinten seitlich eine Konturveränderung infolge Tumorwachstum (Bild C).

Wegen kardiovaskulärer Instabilität musste das Kind intensivmedizinisch betreut werden. Der venöse Rückstrom war gestört durch die Tumorkompression und die bereits pränatal festgestellte Thrombosierung der V.cava inferior (Bild A). In Anbetracht der infausten Prognose wurde den Eltern, nach interdisziplinärer Diskussion, eine Komforttherapie angeboten und auch eingeleitet. Das Kind verstarb am 3.Lebenstag an den Folgen des progressiv wachsenden Tumors. Die Plazenta zeigte keine Metastasen und mittels eines PET-CT wurde eine maternale Dissemination ausgeschlossen.

Frau PD Dr. med. Cornelia Hofstaetter  
Prof. Luigi Raio  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Inselspital Bern

## Was ist das?



30jährige Para 2, Gravida 3 welche uns in der 33 1/7 Woche zugewiesen wird mit diesen Befunden (Bild). Der Schwangerschaftsverlauf bis anhin war unauffällig und die sonstige Anamnese war bland. Um was handelt es sich?

1. Normvariante
2. Äquiduktstenose
3. Neuralrohrdefekt
4. Toxoplasmose
5. CMV Infektion
6. Hirnblutung

Antworten an [info@frauenklinik-aktuell.ch](mailto:info@frauenklinik-aktuell.ch)

Ein Interview von Prof. Dr. med. Annette Kuhn mit Dr. med. Niklaus Flütsch, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe FMH, Leiter der Spezialsprechstunde für transidente Menschen am Züricher Stadtspital Triemli.

## Hormonsubstitution bei Trans-Menschen – wie, was, wie lange?



### Dr. med. Niklaus Flütsch

Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe FMH  
Dr. Flütsch führt eine Privatpraxis für Gynäkologie und Geburtshilfe mit Spezialisierung in gynäkologischer Endokrinologie. Daneben ist er Leiter der Spezialsprechstunde für transidente Menschen am Züricher Stadtspital Triemli.

Es gibt Menschen, welche die innere Gewissheit besitzen, dass ihre Geschlechtsidentität nicht zu ihrem biologischen Ursprungsgeschlecht passt. Durch die Entwicklungen in der Medizin in den letzten hundert Jahren ist es möglich geworden, die körperlichen Geschlechtsmerkmale an das innerlich erlebte Geschlecht anzupassen. Die Zahl der Hilfesuchenden in den ärztlichen Ambulanzen und Privatpraxen hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. Das Vorgehen bei der Diagnostik und Therapieeinleitung erlebt zur Zeit eine deutliche Veränderung hin zu mehr Patientenzentriertheit und Individualisierung

des Transitionsprozesses. Dabei bildet die geschlechtsangleichende Hormontherapie ein wesentliches Standbein in der körperlichen Angleichung ans Gegengeschlecht. Unter Beachtung von bestimmten Sicherheitsaspekten ist eine Hormontherapie mit Sexualhormonen sicher und einfach durchzuführen. Regelmässige Verlaufskontrollen, sowie der offene und transaffirmative Umgang mit den Betroffenen tragen zusätzlich wesentlich zur Sicherheit in der Behandlung bei. Im Interview mit der Frauenheilkunde aktuell beantwortet Herr Dr. med. Niklaus Flütsch, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe FMH und Autor des Buches „Geboren als Frau – Glücklich als Mann“ für die Praxis wichtige Fragen.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Transsexualität, Gender Dysphorie, Transfrau – Transmann – können Sie kurz erklären, was das alles bedeutet?*

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Es gibt Menschen welche die innere Gewissheit besitzen, dass ihre Geschlechtsidentität nicht zu ihrem biologischen Ursprungsgeschlecht passt. Diese Diskrepanz wurde früher als Transsexualismus bezeichnet. Man orientierte sich dabei an Magnus Hirschfelds Begriff aus dem Jahre 1923. Im Deutschen wurde alternativ auch der Begriff „Geschlechtsidentitätsstörung“ verwendet. Diese heute veralteten Begriffe wirken aus historischen Gründen pathologisierend und stigmatisierend. Zu sehr sind diese Begriffe noch mit der alten Vorstellung verknüpft, die Betroffenen leiden an einer schweren Persönlichkeitsstörung und es bestehe ein imperativer Drang nach hormoneller und chirurgischer Behandlung. Eine Einordnung, die mehr auf Einstellungen, Werten und Haltungen des 20. Jahrhunderts beruhte, als auf wissenschaftlicher oder klinischer Evidenz. Aus diesem Grund wurde der wertfreie Begriff der „gender nonconformity“ bzw. „Geschlechtsinkongruenz“ eingeführt. Diesem medizinisch neutralen Begriff wird dann die „gender dysphoria“ bzw. „Geschlechtsdysphorie“ als Ausdruck des Leidens einer Person mit Geschlechtsinkongruenz gegenüber gestellt. Mit diesen Entitäten

wird auch die bisherige, als zu rigide empfundene Vorstellung der Zweigeschlechtlichkeit verlassen und einem fluiden Geschlechtsmodell Platz gemacht. Ebenfalls wird auch von betroffener Seite die herkömmlichen Bezeichnungen abgelehnt und statt dessen die Wortneuschöpfung „Trans\*“ verwendet, wobei der „\*“ als Platzhalter gedacht ist. Ein Wortattribut das als Bezugsrahmen für alle Varianten der Geschlechtsinkongruenz sprachlich angewendet wird und sowohl als Adverb wie auch als Vorsilbe eines Wortes verwendet werden kann (z.B. TransMann, TransFrau, ich bin Trans)

**Frauenheilkunde aktuell:** Was sind die Schritte der initialen Diagnostik?

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Der nicht zu unterschätzende Knackpunkt liegt in der Diagnosestellung. Es existieren weder objektive medizinische Befunde noch valide testpsychologische Instrumente, die einen aussenstehenden Therapeuten ermächtigen könnten, eine Diagnose zu stellen. Die Geschlechtsinkongruenz bzw. die Geschlechtsdysphorie ist als intrapsychisches Phänomen ein nicht falsifizierbares Erleben, vergleichbar mit anderen Phänomenen wie z.B. Tinnitus, Schwindel, Schmerz etc. Deshalb wird heute diese Selbstdiagnose bei der prozesshaften Diagnostik per se nicht mehr in Frage gestellt. Vielmehr ist es Ziel der Untersuchung, die Persistenz des Unbehagens aufzudecken und das Ausmass der Beeinträchtigung des Einzelnen zu erkennen. Zusammen mit dem Betroffenen werden dann vor allem auch mit Blick auf seine persönlichen Ressourcen die Bewältigungsstrategien und Wünsche nach geschlechtsangleichenden Interventionen herausgearbeitet.

**Frauenheilkunde aktuell:** Und dann?

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Ist die Urteilsfähigkeit des Betroffenen vorhanden und besteht eine psychische Stabilität, können, gemäss den Prinzipien des „*informed consent*“, die medizinischen Schritte eingeleitet werden.

Dabei sollten mit dem Betroffenen die einzelnen Schritte ausführlich besprochen werden und sowohl die Möglichkeiten als auch die Grenzen dieser medizinischen Eingriffe erläutert werden.

Der noch bis vor kurzem geforderte „Alltagstest“, das heisst, das Leben für eine bestimmte Zeit in der intendierten Geschlechtsrolle ohne medizinische Interventionen, wurde aus ethischen Gründen fallen gelassen. Zu stark war der psychische Druck, entgegen der geschlechtstypischen äusseren Erscheinung zu beweisen, dem „anderen Geschlecht“ anzugehören.

**Frauenheilkunde aktuell:** Wie gestaltet sich die Hormonsubstitution?

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Bei einer gegengeschlechtlichen Hormontherapie kommt es zu einer Veränderung der sekundären Geschlechtsmerkmale und das äussere Erscheinungsbild passt besser zur erlebten Geschlechtsidentität. Das führt zu einer Abnahme der Geschlechtsdysphorie des Betroffenen und erleichtert das Leben in der gewünschten Geschlechtsrolle.

Dabei gilt zu beachten, dass man den Effekt der körperlichen Transition optimiert aber gleichzeitig die unerwünschten Nebenwirkungen möglichst gering hält.

**Frauenheilkunde aktuell:** Gibt es Kriterien die vor dem Beginn einer Hormonsubstitution erfüllt sein müssen?

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Vor der Etablierung einer Hormontherapie sollten folgende Abklärungen durchgeführt werden:

*Psychologisch-psychiatrische Beurteilung* zum Ausschluss von schweren psychischen Störungen, die eine Hormontherapie auf der Grundlage eines *informed consent* unmöglich machen oder die Urteilsfähigkeit des Betroffenen einschränken.

*Ausführliche medizinische Anamnese* um das Vorliegen von kardiovaskulären Risiken und Hinweise für eine vor-



bestehende Stoffwechselstörung, wie Hypercholesterinämie oder Diabetes, herauszufinden oder generelle Kontraindikationen für eine Hormontherapie auszuschliessen.

*Erhebung der Sexualanamnese*, da abhängig von der Partnerwahl sexuell übertragbare Infektionen ein Thema sein können. Eine hormonelle Geschlechtsanpassung führt oft auch innerhalb einer bestehenden Partnerschaft zu grossem Konfliktpotential und sollte thematisiert werden. Die sexuelle Orientierung spielt in Bezug auf die Geschlechtsinkongruenz und deren Diagnose jedoch keine Rolle.

*Körperliche Untersuchung und Genitalstatus* inkl. Ultraschall der inneren weiblichen Genitalien und Palpation der männlichen Prostata. Eine Karyotypisierung bei unauffälligem Genitale und fehlenden Hinweisen auf eine hormonelle Störung (klinisch und laborchemisch) ist nicht notwendig.

*Laborchemische Untersuchung* zur Bestimmung des Nativen Hormonstatus, des Blutbildes und zur Kontrolle der Leber- und Nierenwerte (evtl. zusätzlich Abklärung des Lipidstatus und des Kohlehydratstoffwechsels).

**Frauenheilkunde aktuell:** *Wie sieht eine endokrine Behandlung von TransMänner (Frau-zu-Mann transidenten Menschen, FzM) aus?*

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Die Wirksamkeit der Behandlung von FzM/TransMänner mit Testosteron ist klinisch gut dokumentiert und führt zu einer deutlichen Virilisierung des Körpers. Grundsätzlich kann man sich auf die Erfahrungen bei der Behandlung von Männern mit Hypogonadismus stützen. Heute wird vorzugsweise die parenterale Applikationsform gewählt, da die orale Gabe zu relativ stark schwankenden Hormonspiegeln führt und die Leber durch den „first-pass effect“ unnötig belastet wird. Sowohl beim Hautgel wie auch bei der Depotinjektion werden Testosteronspiegel entsprechend

den männlichen Normwerten erreicht. Diese führen zur Zunahme der Muskelmasse und zu einer Umverteilung und Reduktion der Fettmasse im Körper. Weitere Effekte sind die Zunahme der Körper- und Gesichtsbehaarung sowie eine verstärkte Seborrhoe. Durch die Verdickung der Stimmbänder wird ein Stimmbruch erzeugt, der dem männlichen Stimmbruch in der Adoleszenz sehr nahe kommt. Des Weiteren kommt es zu einer Klitorishypertrophie und der Ovulationszyklus wird in den meisten Fällen durch eine suffiziente Testosterongabe supprimiert. Dies führt in der Regel nach wenigen Wochen bis Monaten zu einem Erlöschen des Menstruationszyklus. Falls die Blutungen weiter bestehen bleiben kann zusätzlich mit der Applikation von Medroxyprogesteron (z.B. Depoprovera) alle 12 Wochen eine Amenorrhoe erzeugt werden. Alternativ kann auch die Gabe von GnRH-Analoga zur Unterdrückung des weiblichen Zyklus angezeigt sein.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Was sind die häufigsten Nebenwirkungen einer FzM / TransMänner Hormonsubstitution?*

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Die häufigste unangenehme Nebenwirkung ist das Auftreten von Akne im Gesicht, am Rücken oder im Gesässbereich. Bei ausgeprägtem Befall kann sogar eine dermatologische Mitbetreuung notwendig werden.

In seltenen Fällen kommt es zu einer therapiebedürftigen Polyglobulie. Davon sind vor allem TransMänner mit hohem Nikotinkonsum betroffen.

Obwohl das Lipidprofil im peripheren Blut eine Zunahme des Gesamtcholesterins und der Triglyceride zeigt, scheint das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der Durchschnittspopulation nicht signifikant anzusteigen.

Als weitere Nebenwirkungen werden Wassereinlagerungen, Glatzebildung und Gewichtszunahme beobachtet. Eine Zunahme der Libido wird regelmässig berichtet. Ob auch psychische Veränderungen wie gesteigerte Aggres-

sivität bei physiologischen Plasmawerten auftreten können wird in früheren Untersuchungen widersprüchlich kommentiert und in neuen Untersuchungen klar widerlegt.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Und wie gestaltet sich eine endokrine Behandlung bei TransFrauen (Männer-zu-Frau transidenten Menschen, MzF)?*

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Die Behandlung von MzF/TransFrauen ist etwas komplexer und beinhaltet sowohl die Substitution von Östrogen wie auch die Supprimierung der Androgene im Körper. Durch eine Östrogen-therapie allein lässt sich das in viel höherer Konzentration vorliegende Testosteron nicht immer suffizient unterdrücken. In der Regel muss zeitgleich eine Androgenblockade durchgeführt werden. Ziel dieser Blockade ist es, einen für Frauen physiologischen Testosteronwert im Blut zu erreichen. In Europa wird dazu meist das sehr potente Cyproteronacetat mit seiner antiandrogenen und progestogenen Wirkung eingesetzt. In den USA, wo diese Substanz von der FDA nicht zugelassen ist, verwendet man Spironolacton, ein Aldosteronantagonist der primär für die Blutdrucksenkung entwickelt wurde. Letzteres hemmt einerseits direkt die Testosteronsekretion und andererseits die Bindung der Androgene an seinen Rezeptor. Auch können zusätzlich noch spezifische 5 alpha-Reduktase Hemmer wie das Finasterid oder das Duasterid eingesetzt werden um die Umwandlung von Testosteron in das potentere Dihydrotestosteron zu unterdrücken. Analog zur Behandlung von TransMännern kann auch alternativ ein GnRH-Analogum zur Blockierung der Gonaden angewendet werden. Vor allem ganz junge TransFrauen mit sehr hoher Testosteronausschüttung oder auch Jugendliche im Rahmen der sogenannten Pubertätsblockade können von dieser Behandlung profitieren.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Die Östrogen-therapie ist bei MzF komplex. Gibt es eine bevorzugte Applikationsart?*

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Als Östrogen-therapie sollte heute die transdermale (parenterale) Applikation von 17 beta-Estradiol favorisiert werden beziehungsweise die orale Gabe von Estradiolvalerat oder -hemihydrat. Die parenterale Verabreichung hat den Vorteil, dass der „first pass effect“ über die Leber umgangen wird und die Gerinnungsfaktoren kaum aktiviert werden. Die Einnahme von Ethinylestradiol (EE) wird aus Gründen des klar erhöhten thromboembolischen Risikos nicht mehr empfohlen.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Verlangt eine Östrogen-therapie bei MzF eine spezielle Überwachung?*

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Mittels Messung des Serum-östradiols kann die transdermale und orale Hormonbehandlung überwacht und eine mögliche Überdosierung verhindert werden. Aus Erfahrung werden dabei Östrogenwerte entsprechend mittleren Werten von prämenopausalen Frauen angestrebt (500 pmol/l). Vor allem bei TransFrauen über 45 Jahren kann die parenterale Applikation in Form von Pflaster oder Gel das thromboembolische Risiko deutlich verringern.

Unter einer suffizienten Hormon-therapie kommt es zu einer feminisierenden Fettumverteilung und die Muskelmasse nimmt ab. Die Haare und die Haut werden feiner, das Brustwachstum setzt ein. Durch die Testosteronblockade nimmt die Libido ab und Erektionen sowie Ejakulationen verschwinden. Die Samenproduktion erlischt. Die Grössenzunahme der Stimmbänder unter Testosteroneinfluss ist irreversibel und wird mit einer feminisierenden Hormon-therapie kaum beeinflusst. Hier können vor allem logopädische Übungen zu einer Verbesserung der Intonation führen, denn die Höhe allein ist nicht entscheidend, ob die Stimme als männlich oder weiblich identifiziert wird.

Ebenfalls hat die Hormonbehandlung kaum einen Einfluss auf das Bartwachstum, weshalb bei praktisch allen TransFrauen eine Haarepilation, zumindest im Gesicht unumgänglich ist.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Mit welchen Nebenwirkungen haben Transfrauen unter der Hormonsubstitution zu rechnen?*

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Das oft beschriebene erhöhte Risiko für ein thromboembolisches Ereignis bei Trans-Frauen unter Hormontherapie scheint klar mit der Einnahme von Ethinylestradiol zusammen zu hängen und zeigt einen deutlicher Rückgang in diesen Patientinnenpopulationen nachdem dieses synthetische Östrogen nicht mehr eingesetzt wird. Aus heutiger Sicht empfiehlt es sich, analog wie bei der Verschreibung der hormonellen Antikonzeption, bei Vorliegen einer Risikokonstellation (positive Familienanamnese betreffend Thromboembolien, St.n. Thrombose) vor dem Hormonstart zusätzlich eine Thrombophilie-Abklärung durchzuführen. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Verschlechterung der Leberfunktion, Bildung von Gallensteinen, Depressionen, Kopfschmerzen bis hin zu Migräne und eine Verschlechterung der Glucosetoleranz. Diese decken sich mit den im Beipackzettel angegebenen unerwünschten Wirkungen der einzelnen Substanzen.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Muss sonst noch auf was Spezielles geachtet werden?*

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Ja, oft wird unter einer Östrogenbehandlung bei TransFrauen ein Anstieg des Prolaktinwertes festgestellt, welcher, sofern er nicht den zweifachen oberen Normwert von Frauen übersteigt, keine weitere Diagnostik verlangt. Zusätzlich zu den bereits weiter oben aufgeführten Ausschlusskriterien ist eine Östrogentherapie nach thromboembolischen Ereignissen in der Regel kontraindiziert.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Kommen Karzinome bei MzF unter der Hormonsubstitution häufiger vor?*

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Ob es zu einer Zunahme von Prostatakrebs und Mammacarcinom kommen kann, ist

unbekannt. Diesbezüglich ist die Studienlage unklar und widersprüchlich. Jedenfalls sollte eine regelmässige Untersuchung der Brustdrüse wie bei biologischen Frauen durchgeführt werden. Eine regelmässige Untersuchung der Prostata sollte ebenfalls durchgeführt werden.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Welche Zukunftsaussichten haben wir?*

**Dr. med. Niklaus Flütsch:** Die 2009 durch erfahrene Fachleute erstellten Guidelines der amerikanischen Endocrine Society bilden eine gute Grundlage in der hormonellen Behandlung und Begleitung von TransPersonen. Zudem findet man zahlreiche Internetplattformen, wie zum Beispiel das kalifornische Center of Excellence for Transgender Health (siehe Internetnews), die weitere Hilfestellungen bieten im Rahmen der spezialisierten Behandlung. Neben den medizinischen Kenntnissen fördert das persönliche Engagement sowie die offene und transaffirmative Haltung des Therapeuten die Arzt-Patient-Beziehung und ermöglicht dieser medizinisch unterversorgten Patientengruppe einen niederschweligen Zugang zu medizinischen Einrichtungen. Ziel ist es, diese medizinische Randgruppe bestmöglich in eine Betreuung mit hoher Qualität einzubeziehen und das Gesundheitsbewusstsein zu fördern. Auf diese Weise sollte es gelingen, die Vorurteile in der Gesellschaft und die Psychopathologisierung in Institutionen und Fachkreisen abzubauen und die Betroffenen zu mehr Selbstbewusstsein und Eigenverantwortung zu ermuntern.

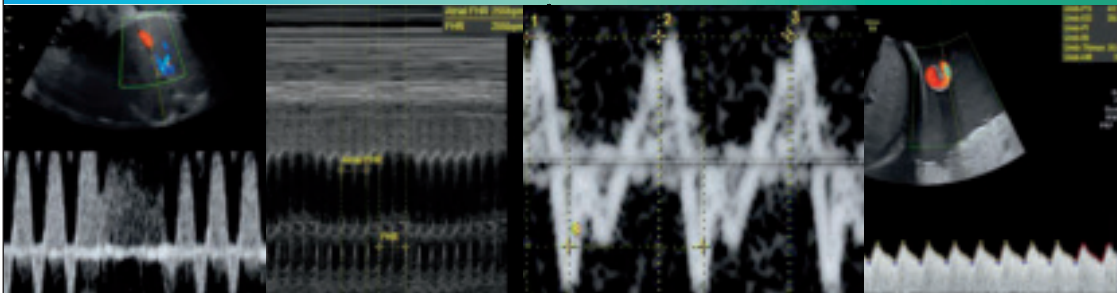
**Frauenheilkunde aktuell:** *Vielen Dank für dieses spannende Interview!*

## Universitätsklinik für Frauenheilkunde

### 4. Dopplersonographie-Seminar

Fortgeschrittene Dopplersonographie in der Geburtshilfe

**INSELSPITAL**  
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL



**Samstag, 23. April 2016**

08.00 bis 17.15 Uhr

Auditorium Ettore Rossi, Stockwerk A,  
Kinderklinik, Inselspital, 3010 Bern

**Sekretariat**  
meeting-com Sàrl  
1033 Cheseaux/Lausanne

**Frauen**  
**KLINIK**  
MATERNITÉ

**Einschreibungen unter**  
[www.meeting-com.ch](http://www.meeting-com.ch)