

## Endometriose und Schwangerschaft: eine herausfordernde Kombination

### weitere Themen

Plazentapolypen und vaskuläre Tumoren	20
Mammakarzinom bei Zwillingschwestern	32
Persönlich: Transition	36
Im Dialog: Theater heute	41

**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

- Botox als First-line Behandlung für die überaktive Blase – leider als First-line Behandlung in der Schweiz (noch) nicht zugelassen.  
*Int. Urogynecol. J. 2018 Apr 18. doi: 10.1007/s00192-018-3653-z.*
- Entfernung intramuraler (endometriumnaher) Myome vor IVF.  
*(Fertil. Steril. 2018; 109:817)*
- Präoperative CRP-Bestimmung im Serum bei Adnextumoren.  
*(Gynecol. Oncol. 2017; 147:690)*

## out

- Laparoskopische Hysterektomie: Komplikationsrate beim vaginalen Kolpotomieverschluss doppelt so hoch.  
*(Uccella S. et al., AJOG 2018: 5)*
- Progesteronsupplementation bis zur 10. Schwangerschaftswoche nach ART (neu: nur bis zum pos. SS-test oder US).  
*(Fertil. Steril. 2018; 109:749)*
- Wassergeburten zur Reduktion von Dammrissen.  
*Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 16;5: CD000111. doi: 10.1002/14651858.CD000111.pub4*

### 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](mailto:michel.mueller@insel.ch)  
[annette.kuhn@insel.ch](mailto:annette.kuhn@insel.ch)  
[luigi.raio@insel.ch](mailto:luigi.raio@insel.ch)  
[www.frauenheilkunde.insel.ch](http://www.frauenheilkunde.insel.ch)

Prof. Martin Heubner  
PD Cornelia Leo  
Kantonsspital Baden  
5404 Baden  
Tel.: +41 56 486 35 02  
Fax + 41 56 486 35 09  
[frauenklinik@ksb.ch](mailto:frauenklinik@ksb.ch)  
[www.frauenheilkunde-aktuell.ch](http://www.frauenheilkunde-aktuell.ch)

Prof. Michael K. Hohl  
Kinderwunschzentrum Baden  
Mellingerstrasse 207  
5405 Baden-Dättwil  
[mkh@kinderwunschbaden.ch](mailto:mkh@kinderwunschbaden.ch)  
[www.kinderwunschbaden.ch](http://www.kinderwunschbaden.ch)

Prof. Bernhard Schüssler  
St. Niklausenstrasse 75  
6047 Kastanienbaum  
[bernhard.schuessler@luks.ch](mailto:bernhard.schuessler@luks.ch)

Prof. H. Peter Scheidel  
Mammazentrum Hamburg  
DE-20357 Hamburg  
[scheidel@mammazentrum.eu](mailto:scheidel@mammazentrum.eu)  
[www.mammazentrum.eu](http://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: „Endokid“ (Endometriumdrüse), Dr med S. von Roten

# 27/2/2018

---

<b>Betrifft</b>	Komplikationen? <i>Prof. Annette Kuhn</i>	3
<b>Thema</b>	Endometriose und Schwangerschaft: eine herausfordernde Kombination <i>Prof. Michael D. Müller</i>	4
<b>Für Sie kommentiert</b>	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie beim Ovarial CA / Insemination: Stimulation oder nicht? / Metformin in der Schwangerschaft / Numbers needed to harm / Endometriose und Migräne / Outcome bei jungen Brustkrebs Patientinnen / Rezidivrisiko nach VIN	10
<b>Wussten Sie schon...</b>	Endometriumkarzinom ohne Symptome hat keinen Überlebensvorteil; Rezidivrisiko nach Endometriumpolypen; Plazentahistologie: ein wichtiges Instrument; NIPT bei IVF Schwangerschaften erst nach 12 Wochen; Calcium und Vitamin D nicht präventiv	17
<b>Forum</b>	Plazentapolypen und andere vaskuläre, uterine Tumore <i>Prof. Luigi Raio</i>	20
	Gemeinsames Leitlinienprogramm für mehr Behandlungsqualität / SGGG-Empfehlungen zur Vorsorge des Gebärmutterhalskrebses / Neue Chefärztinnen und Chefärzte / Die Arbeitsgruppen der gynécologie suisse stellen sich vor / Neue Expertenbriefe	24
<b>Der spezielle Fall</b>	Synchrones, endokrin sensibles, duktales Mammakarzinom bei monozygoten, postmenopausalen Zwillingschwestern im 53. Lebensjahr <i>Dr. Esther Birindelli, Prof. Rahel A. Kubik-Huch, PD Dr. Sylvia Stadlmann, PD Dr. Cornelia Leo</i>	32
<b>FHA Persönlich</b>	Transition <i>Prof. Annette Kuhn</i>	36
<b>Sonoquiz</b>	Was ist das? <i>Prof. Luigi Raio und PD Dr. Cornelia Hofstaetter</i>	37
<b>Auflösung Sonoquiz</b>	Vaskularisierter Plazentapolyp <i>Prof. Luigi Raio</i>	38
<b>Internet-News</b>	App: e-Anatomy / App: NCCN Guidelines	40
<b>Im Dialog</b>	Konzerttheater Bern - im Gespräch mit Intendant Maerki <i>Prof. Annette Kuhn</i>	41

## Komplikationen?

---

Komplikationen sind Wirkungen oder Nebenwirkungen, die weder die Patientin noch der/die betreuende Arzt/Ärztin haben möchten.

Der Hauptartikel der aktuellen Ausgabe widmet sich der Endometriose und Schwangerschaftskomplikationen – sicherlich ein Thema, das für uns in der Gynäkologie ein tägliches, wichtiges und immer wieder aktuelles Thema ist.

Als Komplikation wird gemäss Pschyrembel ein Ereignis oder Umstand, wodurch der durchschnittliche Ablauf einer Erkrankung, eines ärztlichen Eingriffs oder natürlichen Vorgangs (z.B. Geburt) ungünstig beeinflusst werden kann definiert mit möglicherweise der Entwicklung zu einem eigenständigen diagnostischen und therapeutischen Problem (Sekundärkrankheit). Komplikationen machen meist eine Therapie oder Änderung der Therapie erforderlich. Von einer schweren Komplikation spricht man, wenn für die Therapie ein Spitalaufenthalt notwendig ist oder verlängert werden muss, oder wenn in ihrer Folge der Tod eintritt.

Bekanntermaßen häufigen und/oder gefährlichen Komplikationen tritt man oft mit Präventivmaßnahmen entgegen.

Für uns als chirurgisch Tätige ist eine Komplikation immer eine unangenehme Angelegenheit, die wir der Patientin kommunizieren müssen und bei deren Eintritt wir alles tun müssen, um einen weiteren Schaden von der Patientin abzuwenden. Die Offenheit, was Komplikationen und gegebenenfalls auch Fehler betrifft, gehört zum Umgang mit der jeweiligen Fehlerkultur eines Betriebes. Fast überall gibt es CIRS Möglichkeiten (Critical Incidence Reporting Systems), die die Analyse kritischer Ereignisse ermöglichen und eine positive Diskussionskultur ermöglichen. Wir – die Herausgeber – denken, dass wir diese Analysemöglichkeiten nutzen sollten, um aus stattgehabten Komplikationen zu lernen und das Management beim nächsten Mal besser machen zu können.

*Für die Herausgeber  
Prof. Anette Kuhn*

Dr. med. PhD Maria-Luisa Gasparri  
 Prof. Luigi Raio  
 Prof. Michael D. Mueller  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
 Inselspital Bern

## Endometriose und Schwangerschaft: eine herausfordernde Kombination

Infertilität ist ein häufiges Symptom einer Endometriose, weshalb eine Schwangerschaft oft erst nach reproduktionsmedizinischen Massnahmen möglich ist. Bis vor wenigen Jahren ist man davon ausgegangen, dass sich eine Schwangerschaft, aufgrund von immunologischen, hormonellen und metabolischen Faktoren positiv auf eine Endometriose auswirkt. Es mehren sich jedoch Hinweise, dass dies nicht unbedingt der Fall ist und vor allem, dass eine Endometriose sich möglicherweise negativ auf den Schwangerschaftsverlauf auswirkt.

Endometriose ist eine chronische Krankheit die 10–15% der Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Bei Frauen die an einer Infertilität leiden, steigt diese Häufigkeit auf 50%. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse hat gezeigt, dass eine mittelschwere bis schwere Endometriose (rAFS III–IV) einen negativen Einfluss auf die Implantations- und klinische Schwangerschaftsrate nach In Vitro Fertilisation hat [Harb, H.M. et al., BJOG (2013), 120 (11):1308–20]. Bei Frauen mit schwerer Endometriose ist die Lebendgeburten Rate nach reproduktionsmedizinischen Massnahmen ebenfalls niedriger als in vergleichbaren Kontrollgruppen [Hamdan, M. et al., Obstet. Gynecol. (2015), 125(1):79–88]. Aufgrund der hormonellen Veränderungen und der Amenorrhoe wird oft angenommen, dass sich eine Schwangerschaft positiv auf eine Endometriose auswirkt, was in den letzten Jahren jedoch immer mehr angezweifelt wurde. Auch hat sich gezeigt, dass eine Endometriose einen negativen Einfluss auf einen Schwangerschaftsverlauf haben kann [Vigano, P. et al., Fertil. Steril. (2015), 104(4):802–812; Leone Roberti Maggiore, U. et al., Hum. Reprod. Update (2016), 22(1):70–103; Vannuccini, S. et al., Hum. Reprod. Update (2016), 22(1):104–15]. Im Folgenden wird die aktuelle Literatur und diese neusten Erkenntnisse zusammengefasst.

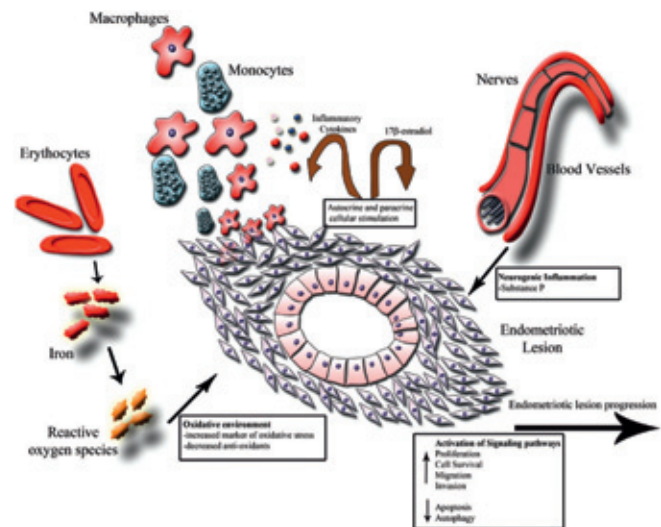


Abb. 1. Mikromilieu der Endometrioseläsionen

### Pathophysiologische Zusammenhänge

Das Endometrium und die inneren Anteile des Myometriums von Endometriose-Patientinnen unterscheidet sich von jenen von Frauen die keine Endometriose haben. So ist das endometriale Mikromilieu von Frauen mit Endometriose zum Beispiel durch erhöhte lokale Konzentrationen von Hormonen, inflammatorischen Zellen, Zytokinen, oxidativem Stress sowie Eisen gekennzeichnet (Abb. 1) [McKinnon, B.D. et al., Hum. Reprod. Update (2016), 22(3) pii: dmv060]. Diese Veränderungen verursachen tiefgreifende strukturelle und funktionelle Umgestaltungen im Endo- und Myometrium von Frauen mit Endometriose, was zu einer fehlerhaften oder abnormen Trophoblast-Invasion führen kann und so das erhöhte Vorkommen von Schwangerschaftskomplikationen erklären könnte [Brosens, I. et al., Placenta (2013); 34(2):100–5].



### Frühschwangerschaft

Das Risiko für frühe Schwangerschaftskomplikationen ist bei Frauen mit Endometriose höher als in vergleichbaren Kontrollgruppen. Sowohl Fehlgeburten wie Extrauterin-Graviditäten kommen statistisch signifikant häufiger vor [Saraswat, L. et al., BJOG (2017), 124(3):444–452; Zullo, F. et al., Fertil. Steril. (2017); 108(4):667–672; Kohl Schwartz, A.S. et al., Fertil. Steril. (2017); 108(5):806–814].

Das Risiko für einen Abort ist bei Frauen mit Endometriose um 76 Prozent höher als bei jenen Frauen, die keine Endometriose haben oder hatten [Saraswat, L. et al., BJOG (2017), 124(3):444–452]. Es sind vor allem Frauen mit leichter bis mittelschwerer Endometriose (rASRM I/II) betroffen [Kohl Schwartz, A.S. et al., Fertil. Steril. (2017); 108(5):806–814]. Spekulationen hinsichtlich der möglichen Ursachen des erhöhten Risikos sind weitreichend. Pathophysiologisch spielen wahrscheinlich vor allem eine veränderte Follikulogenese und eine insuffiziente endometriale Funktion und Rezeptivität bei Frauen mit Endometriose eine wichtige Rolle.

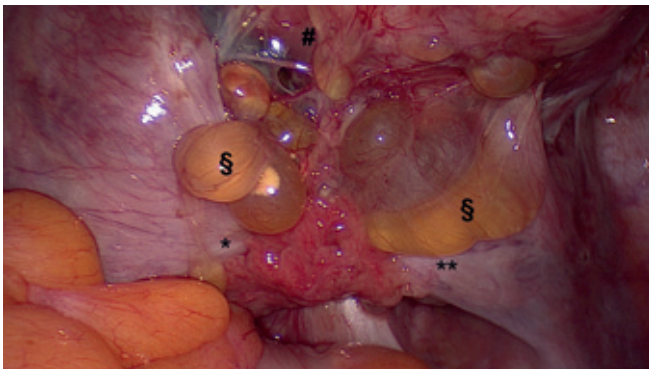


Abb. 2. Ausgedehnte Adhäsionen im Bereich der Tuben als mögliche Erklärung für das vermehrte Vorkommen von Extrauterin-Graviditäten bei Frauen mit Endometriose

Bei Frauen mit einer Endometriose ist das Risiko für eine Extrauterin-Gravidität etwa dreimal so hoch wie bei Frauen ohne Endometriose [Saraswat, L. et al., BJOG (2017), 124(3):444–452]. Hier spielen sehr wahrscheinlich die ausgedehnten Adhäsionen die bei einer Endometriose häufig nachzuweisen sind, eine wichtige ätiologische Rolle (Abb. 2).

### Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie

Beim Vergleich von Schwangerschaftsverläufen von Frauen mit Endometriose mit jenen von Frauen ohne Endometriose konnten in verschiedenen Studien weder für das Vorkommen von einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie noch für jenes einer Präeklampsie signifikante Unterschiede nachgewiesen werden [Zullo, F. et al., Fertil. Steril. (2017); 108(4):667–672].

### Plazenta praevia und vorzeitige Plazentalösung

Das Alter der Mutter, multiple Schwangerschaften, Multiparität, Rauchen, Drogenkonsum und ein Status nach Schwangerschaftsabbruch sind bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Plazenta praevia. Auch nach Ausschluss dieser bekannten Risikofaktoren weisen Frauen mit Endometriose signifikant häufiger eine Plazenta praevia auf als Frauen ohne Endometriose (Odds Ratio: 3.57 [95%CI. 1.99–6.40];  $p < 0.0001$ ) (Tabelle 1). Das Risiko eine Plazenta praevia zu entwickeln ist bei Frauen, welche nach Durchführen von medizinisch assistierten Reproduktionstechniken schwanger wurden, ebenfalls signifikant höher [Gasparri, M.L. et al., Arch. Gynecol. Obstet. (2018), 298(1):27–34].

Verschiedene Theorien versuchen den Zusammenhang zwischen Endometriose und Plazenta praevia zu erklären. So könnten die oben erwähnten endomyometralen Veränderungen zu einer Dysperistaltik und/oder einer abnormalen

Tab. 1. Nach Ausschluss anderer Risikofaktoren ist das Risiko eine Plazenta praevia zu entwickeln bei Frauen mit Endometriose signifikant häufiger als bei Frauen ohne Endometriose

Study or Subgroup	Endometriosis		No endometriosis		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Benaglia 2016	14	239	3	239	10.8%	4.89 [1.39, 17.26]	
Exacoustos 2016	7	52	1	300	5.6%	46.51 [5.59, 308.95]	
Jacques 2016	3	113	3	113	8.1%	1.00 [0.20, 5.06]	
Kortelahti 2003	6	137	4	137	10.6%	1.52 [0.42, 5.52]	
Kuivasaari-Pirinen 2012	3	49	6	206	9.5%	2.17 [0.52, 9.02]	
Lin 2015	13	249	3	249	10.8%	4.52 [1.27, 16.05]	
Mannini 2017	10	262	6	524	13.1%	3.43 [1.23, 9.53]	
Saraswat 2016	72	4232	54	6707	20.3%	2.13 [1.50, 3.04]	
Takemura 2013	9	53	4	265	11.2%	13.35 [3.94, 45.22]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>5386</b>		<b>8740</b>	<b>100.0%</b>	<b>3.57 [1.99, 6.40]</b>	
Total events	137		84				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.40; Chi <sup>2</sup> = 19.23, df = 8 (P = 0.01); I <sup>2</sup> = 58%							
Test for overall effect: Z = 4.28 (P < 0.0001)							

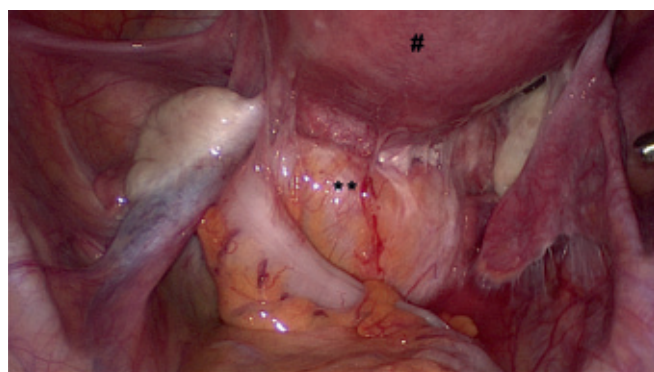


Abb. 3. Ausgedehnte Adhäsionen zwischen Rectosigmoid (\*\*) und Uterus (#)

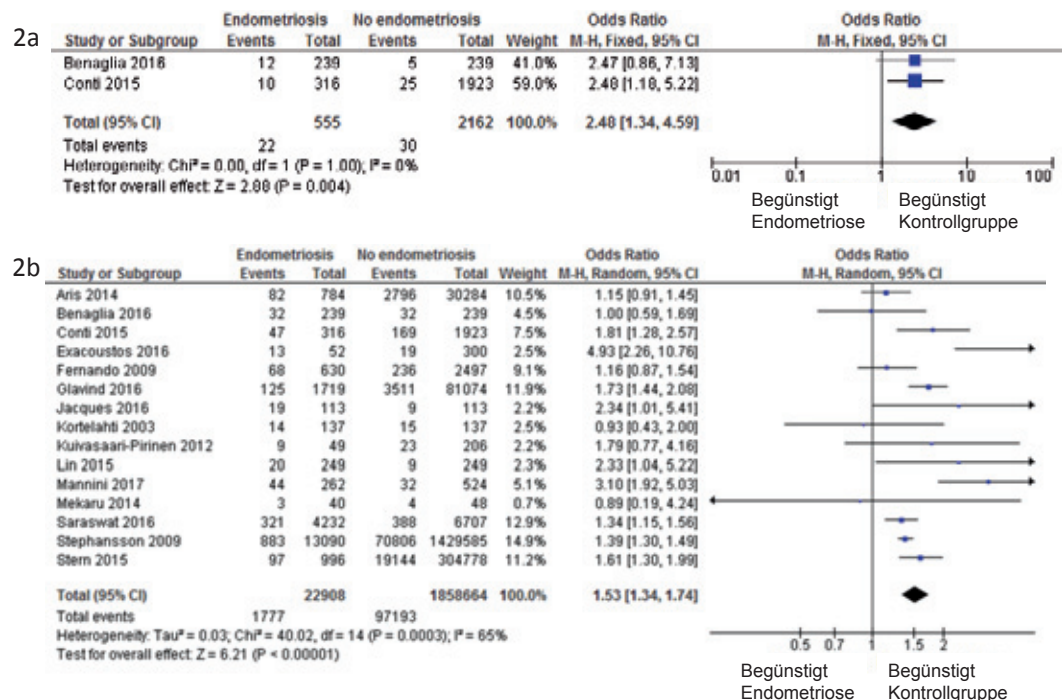
len Frequenz und Amplitude der uterinen Kontraktionen führen, was eine abnormale Blastozysten-Implantation verursachen kann. Zusätzlich können Verwachsungen im Beckenbereich, welche sekundär zur chronischen Inflammation (die eine Endometriose begleitet) entstehen, eine uterine Immobilität verursachen und so möglicherweise die Entstehung einer Plazenta praevia begünstigen (Abb. 3). Das veränderte intrauterine Umfeld kann selbst direkt eine Plazentationsstörung verursachen.

Das Risiko einer vorzeitigen Plazentalösung ist im Gegensatz dazu, nicht höher bei Frauen mit Endometriose als bei Frauen ohne Endometriose [Gasparri, M.L. et al., Arch. Gynecol. Obstet. (2018), 298(1):27–34].

### Vorzeitiger Blasensprung bei Frühgeburten (pPROM), Frühgeburten (PTD)

Frühgeburten verursachen oft verlängerte Aufenthalte auf einer Intensivstation und bleiben die Hauptursache für langfristige kindliche Behinderungen und für perinatale Mortalität. Die Metaanalyse der publizierten Studien zum Thema Endometriose und Frühgeburten zeigt, dass Frauen mit Endometriose ein signifikant höheres Risiko für ein pPROM (Odds Ratio: 2.48 [95%CI. 1.34–4.59]; p = 0.004) oder für eine Frühgeburten (Odds Ratio: 1.53 [95%CI. 1.34–1.74]; p = 0.00001) haben als Frauen ohne Endometriose (Tabelle 2a & 2b). Bei den meisten spontanen vorzeitigen Wehen bleiben die auslösenden Faktoren schlecht verstanden. Da Endometriose mit einer chronischen Entzündung assoziiert ist, liegt die Vermutung nahe, dass die Signalwege von spezifischen Zytokinen und das inflammatorische endometriale Mikromilieu zusammen mit Veränderungen von Wachstumsfaktoren zu einer oberflächlichen Invasion von Trophoblasten führt, was zu vermehrten Fehl- und Frühgeburten führen kann [Kohl Schwartz, A.S. et al., Fertil. Steril. (2017); 108(5):806–814; Cha, J. et al., Nat. Med. (2012); 18(12):1754–67]. Zusätzlich wurden in verschiedenen Studien erhöhte Konzentrationen von Prostaglandinen und Zytokinen in der peritonealen Flüssigkeit von Frauen mit Endometriose dokumentiert [Bersinger, N.A. et al., Am. J. Obstet. Gynecol. (2006), 195(1):103–8; Kocbek,

Tab. 2. Metaanalyse der publizierten Studien zum Thema Endometriose und Frühgeburt 2a) Frauen mit Endometriose haben ein signifikant höheres Risiko für ein pPROM 2b) Frauen mit Endometriose haben ein signifikant höheres Risiko für eine Frühgeburt



V. et al., Gynecol. Endocrinol. (2013), 29(5):455–9], was ebenfalls zu Kontraktionen des Myometriums sowie zu einer Verkürzung der Zervix führen können.

Im Gegensatz dazu kommen frühe Frühgeburten, intrauterine Wachstumsretardierungen oder Todgeburten bei Frauen mit Endometriose nicht häufiger vor als in den Kontrollgruppen. Auch postpartale Hämorrhagien sind bei Endometriosepatientinnen nicht häufiger als bei Frauen ohne Endometriose.

**Zu klein für das Gestationsalter (SGA)**

SGA's kommen bei Frauen mit Endometriose häufiger vor als bei Frauen ohne Endometriose (Odds Ratio: 1.27 [95%CI. 1.06–1.52]; p = 0.008). Wenn jedoch nur retrospektiv angepasste Fallkontrollstudien analysiert

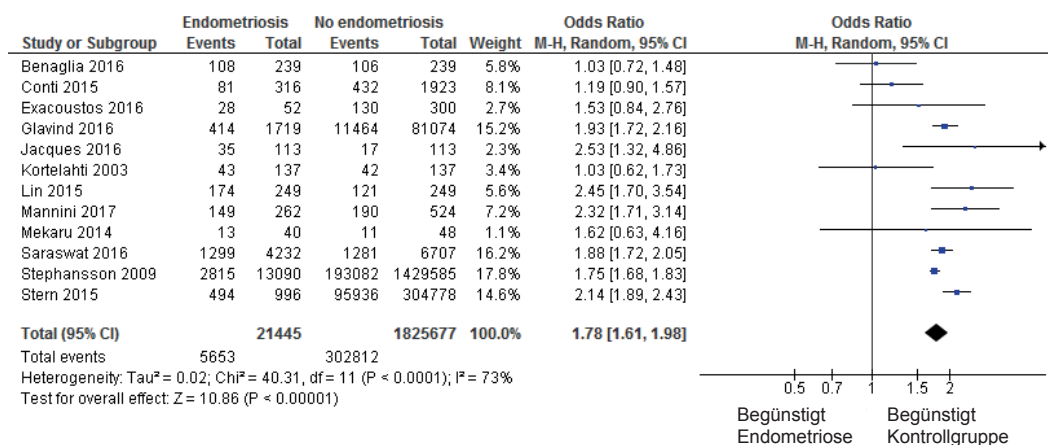
werden zeigen die gepoolten Datensätze zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede mehr, weshalb die Datenlage keine definitive Aussage bezüglich dem Risiko von SGA's bei Endometriosepatientinnen erlaubt.

**Sectio Caesarea und Zuweisungen auf die Neonatale Intensivstation (NICU)**

Bei Frauen mit Endometriose kommt es häufiger zu einem Kaiserschnitt als bei Frauen ohne Endometriose (Odds Ratio: 1.78 [95%CI. 1.61–1.98]; p < 0.00001) (Tabelle 3) und Kinder von Frauen mit Endometriose werden nach Geburt häufiger auf eine Intensivstation verlegt (Odds Ratio: 1.59 [95%CI. 1.16–2.19]; p = 0.004) als bei Frauen ohne Endometriose.



Tab. 3. Bei Frauen mit Endometriose kommt es häufiger zu einem Kaiserschnitt als bei Frauen ohne Endometriose



Schwangerschaftskomplikationen sind ein häufiger Grund für die Durchführung einer Sectio Caesarea [CORONIS collaborative group, Lancet (2016); 388 (10039):62–72]. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass entsprechend den oben erwähnten erschwerten Schwangerschaftsverläufe die mit einer Endometriose einhergehen können, die Häufigkeit von Kaiserschnitten in der Gruppe der Betroffenen höher ist als bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe. Gleichzeitig ist zu betonen, dass in den

verschiedenen Studien die genaue Indikation für die Sectio Caesarea meistens nicht angegeben ist. Des Weiteren sind Schwangerschaften nach medizinisch assistierten Reproduktionsmassnahmen und Frauen mit Status nach multiplen Abdominaleingriffe in der Gruppe der Endometriosepatientinnen wahrscheinlich überrepräsentiert, was die Interpretation der Resultate erschwert.

Im Gegensatz dazu haben Nirgianakis und Mitarb. gezeigt, dass eine vaginale Spontangeburt bei Frauen die wegen tief infiltrierenden Endometriose operiert wurden, nicht mit vermehrten Komplikationen, weder für die Mutter noch für das Kind, verbunden ist. Auch nach einer Darmresektion wegen tief infiltrierender Endometriose kann eine Spontangeburt angestrebt werden ohne die Risiken für Mutter oder Kind zu erhöhen [Nirgianakis, K. et al., Fertil. Steril. (2018), in Press].

**Kernaussagen**

- Bei Frauen mit Endometriose kommen
  - Fehlgeburten & Extrauterin graviditäten
  - Plazenta praevia
  - Frühgeburten und pPROM
  - SGA
  - Sectio caesarea
 signifikant häufiger vor als bei Frauen ohne Endometriose
- Frauen mit Endometriose müssen über die Risiken informiert werden
- Engmaschige Schwangerschaftskontrollen sind bei Frauen mit Endometriose indiziert


**Schlussfolgerungen**

Das frühzeitige Erkennen von einer Schwangerschaftskomplikation ist von grosser klinischer Wichtigkeit um, falls notwendig, eine gezielte Schwangerschaftsberatung durchzuführen, angemessene präventive Massnahmen einzuleiten und allenfalls die Geburt in einem Zentrum zu

---

planen. Die meisten publizierten Studien welche Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen mit Endometriose untersucht haben, sind durch kleine Stichprobengrößen gekennzeichnet, weshalb die statistisch signifikanten Unterschiede häufig schwierig nachzuweisen sind. Studien mit einer grösseren Anzahl an Patientinnen wurden meist durch Analyse von grossen Landesregistern erreicht, weshalb die Interpretation und die Verallgemeinerung der Resultate limitiert ist. Die Kombination beider Studienformen, wie in unserem Artikel durchgeführt, erlaubt jedoch eine korrekte Analyse der Daten.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass von Endometriose betroffene Frauen über die durch eine Schwangerschaft entstehende Risiken aufgeklärt werden sollten. Auch müssen Patientinnen mit Endometriose während einer Schwangerschaft engmaschig kontrolliert werden, auch wenn eine Endometriose nicht zwingend zu einer „Risikoschwangerschaft“ führt. Entsprechende Kontrolluntersuchungen, beispielsweise eine Transvaginalsonographie in der Frühsschwangerschaft zum Ausschluss einer Extrauterin gravidität sollten grosszügig indiziert und mit grosser Achtsamkeit durchgeführt werden.



### Ist die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) der neue Standard beim Ovarialkarzinom?

Die intraperitoneale Applikation einer Chemotherapie bei bestehender Peritonealkarzinose ist ein Therapieansatz, der auf den ersten Blick nur logisch erscheint: die Chemotherapie wird in hoher Konzentration dorthin gebracht, wo die Haupttumorlast sitzt. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wird diese Therapieform seit einigen Jahren diskutiert und auch in Studien untersucht. Im *New England Journal of Medicine* wurde jüngst eine Studie publiziert, die die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) bei Ovarialkarzinompatientinnen untersuchte. 245 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, nach drei Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie (mit Carboplatin und Paclitaxel) erfolgte die Intervalloperation mit/ohne gleichzeitige Applikation einer HIPEC mit Cisplatin. In der Auswertung zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die mit HIPEC behandelten Patientinnen (45.7 Monate versus 33.9 Monate). Höhergradige Komplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Van Driel et al., NEJM 2018).

#### Kommentar

*Die vorgestellte Studie erscheint vielversprechend, weist jedoch einige Schwachpunkte auf, die aktuell in der Fachwelt diskutiert werden: Eine Stratifizierung nach FIGO-Stadium erfolgte nicht, obwohl dieses prognostisch äussert relevant ist. Die Verteilung der Tumorstadien zwischen den Gruppen ist jedoch nicht eindeutig aufgeführt. Zum anderen nehmen wir das Ovarialkarzinom heute immer mehr als eine Gruppe heterogener Krankungsbilder wahr. Histopathologische und molekularbiologische Subgruppen sind etablierte prognostische Marker, mittlerweile gibt es mit der BRCA-Mutation auch einen prädiktiven Marker (für die Anwendung von PARP-Inhibitoren wie Olaparib). Schaut man sich die Verteilung der Subgruppen in der vorliegenden Studie genauer an, so scheint die HIPEC Gruppe eine höhere Zahl prognostisch günstigerer Tumortypen aufzuweisen.*

*Dies alles schmälert in Kombination mit einer verhältnismässig geringen Patientinnenzahl die Aussagekraft der Studie. Wird die HIPEC also einen Stellenwert in der Behandlung des Ovarialkarzinoms bekommen? Möglicherweise, für eine Etablierung als Standard ist es jedoch nach der aktuellen Datenlage noch zu früh.*

*Martin Heubner*

### Insemination (IUI): stimulieren oder nicht? – und wenn ja, wie?

Im Rahmen einer grossen, allerdings retrospektiven Kohortenstudie mit 14 519 IUI (intrauterinen Inseminationszyklen) bei 8 583 Paaren mit unerklärter Sterilität (mehr als ein Jahr unerfüllter Kinderwunsch, mindestens eine offene Tube, ovulatorische Zyklen, normaler männlicher Faktor) oder leichtem männlichem Faktor (5–20 Mio./ml Spermien, mehr als 10% progressiv motil) wurden unstimulierte Zyklen verglichen mit solchen unter Stimulation entweder mit Clomifencitrat (50–100 mg/d 3–7), Letrozol (2.5 mg/d 3–7) oder HMG/FSH 75 IU d ab Tag 3). Die Ovulationsauslösung erfolgte mittels 5 000–10 000 IU HCG bei mindestens einem Follikel mehr als 18 mm. Die IUI erfolgte 36–40 h nach HCG. Die Lutealphase wurde mit Gestagenen während 14 Tagen unterstützt.

#### Resultate

Unter Stimulation fand man signifikant mehr Follikel (CC 1.6 +/- 0.8; Letrozol 1.3 +/- 0.6; Gonadotropine 1.4 +/- 0.8) als ohne Stimulation (1,0 +/- 0.3). Nach drei Zyklen betrug die kumulative Lebendgeburtsrate 18.4% im natürlichen Zyklus, 26.2% unter Letrozol. Eine Stimulation mit Clomifencitrat oder Gonadotropinen führte zu ähnlichen Lebendgeburtsraten, aber zu signifikant mehr Mehrlingsgeburten (Huang, S. et al. *Fertil. Steril.* 2018; 109:872–878).

### Kommentar

In einer kürzlich veröffentlichten, wesentlich kleineren, dafür aber prospektiv-randomisierten Studie mit je 100 Patientinnen pro Gruppe, zeigte sich, dass die kumulative Lebendgeburtsrate nach drei stimulierten IUI-Zyklen mit 31 % deutlich höher lag als ohne IUI (Kontrollgruppe, erwartung: 9%) (Farquhar, Z.M. et al. Lancet 2018; 391:441–450). Die vorliegende Studie unterschied sich in einigen Punkten vom viel zitierten AMIGOS-Trial, der im New England Journal of Medicine publiziert wurde (Diamond M.P. et al. N. Engl. J. Med. 2015; 373:1230 – 1240). Dort war die Lebendgeburtsrate unter Gonadotropinen nach vier Zyklen höher (32%) als unter Letrozol (18.7% bei einer aggressiveren Stimulation als in der vorliegenden Studie. Dies allerdings zum Preis einer wesentlich höheren Mehrlingsrate (32% statt 13%).

Die IUI wird also zu Recht weltweit sehr häufig als erster Therapieschritt bei dieser Indikation angewandt. Nimmt man alle vorliegenden Daten zusammen, so spricht heute vieles für eine „einfache, orale Stimulation“ (z.B. Letrozol 2.5mg / d 3–7), die mit wenig Kosten, Aufwand für Patientinnen und Ärztinnen, einer akzeptablen Effizienz und niedrigen Mehrlingsrate verbunden ist.

Michael K.Hohl

### Metformin in der Schwangerschaft

Die Prävalenz an Gestationsdiabetes nimmt beinahe epidemisch zu bedingt einerseits durch die zunehmende Rate an übergewichtigen oder adipösen Frauen aber auch durch die veränderten Grenzwerte bzw. Screeningmodalitäten für diese metabolische Störung in der Schwangerschaft. In den meisten Fällen reicht eine Lifestyle-Anpassung mit Diät und Bewegung. In den anderen Fällen muss Insulin verabreicht werden um eine Euglykämie zu erreichen. Schon die ewigen Blutzuckermessungen ab Diagnosestellung sind ein gewichtiger Einschnitt in die Lebensqualität der Frauen. Die zusätzliche Eigenverab-

reichung von Insulin macht das Schwanger sein nicht einfacher. Wie bereits oben erwähnt, sind vorbestehende metabolisch-endokrinologische Störungen wie Typ 2 Diabetes mellitus oder das PCO-Syndrom im Zunehmen begriffen. Oft werden diese Frauen entweder wegen des Diabetes oder wegen der peripheren Insulinresistenz beim PCO-Syndrom bereits präkonzeptionell mit einem oralen Antidiabetikum, oft dem Glucophage oder Metfin (Metformin Hydrochlorid) behandelt. Es ist naheliegend, solche Medikamente auch in der Schwangerschaft zu geben da die Akzeptanz deutlich besser wäre als das tägliche Injizieren von Insulin. Auch in Kombination mit Insulin kann gelegentlich hilfreich sein um den Zucker in den Griff zu bekommen. Aber wie sicher ist denn dieses Medikament in der Schwangerschaft? Was weiss man über dessen Wirkprinzip?

Metformin ist seit über 40 Jahren im Handel und es erstaunt sehr (oder eben nicht), dass es nur wenige, grössere oder auch gute Arbeiten gibt, welche sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt haben. Es war jedenfalls schon früh bekannt, dass Metformin die Plazentaschranke passiert und es im Blut der Kinder in ähnlicher Konzentration gefunden wird wie bei der Mutter [1]. Entsprechend hat man sich auch Gedanken gemacht über die Langzeitauswirkungen dieses Medikamentes auf den Feten bzw. später auf das Kind. Die kumulative Erfahrung bis anhin waren positiv bzw. Metformin scheint – bei perikonzeptionellem Einsatz – weder die Rate an kongenitalen Fehlbildungen noch das perinatale Risiko für das Kind zu erhöhen [1, 2]. Offensichtlich scheint auch die Mutter vom Metformin zu profitieren. Auch wenn die Datenlage noch sehr dürftig ist, weisen Frauen unter Metformin in der Schwangerschaft ein niedriges Risiko auf hypertensiv zu werden und auch die Sectiorate wird positiv beeinflusst [2–4]. Was im MiG-Trial jedoch klar herauskam, war, dass die Frauen Metformin dem Insulin bevorzugen ohne dass das Outcome der Schwangerschaft sich wesentlich unterschieden hatte [3]. Das erstaunt nicht, denn stechen ist allemal schmerzhafter als eine Ta-



blatte zu schlucken! Offensichtlich geht nur wenig Metformin in die Muttermilch über und das Stillen wird als unproblematisch erachtet [5]. Nicht nur aus diesen Gründen, sondern auch weil das Medikament relativ billig ist, wird im letzten Jahrzehnt Metformin (und andere orale Antidiabetika) vermehrt verschrieben. Entsprechend äusseren sich viele Fachgesellschaften positiv zum Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft. Es ist aber auffällig, dass die meisten Gesellschaften dies eher als second line Therapie propagieren oder als Zusatzmedikation zum Insulin [1]. Auch bei Frauen mit PCO-Syndrom welche präkonzeptionell mit Metformin behandelt wurden, sollte man bei Schwangerschaftseintritt das Metformin stoppen [6]. Diese letzte Empfehlung erscheint mir umso weiser, da vor kurzem berichtet worden ist, dass die frühkindliche Inzidenz von Übergewicht/Adipositas bei Frauen mit PCO-Syndrom welche Metformin in der Schwangerschaft hatten signifikant höher war (32 % in der Metformin-Gruppe vs. 18 % in der Placebogruppe; OR 2.17 [95 % CI 1.04–4.61];  $p < 0.05$ ). Dafür gibt es auch im Tiermodell Hinweise, dass Metformin in der Leber – über komplexe Mechanismen – eine reduzierte Methylierung der DNA verursacht und dies langfristig die Entwicklung der Leber sowie dessen Funktion über epigenetische Prozesse zu beeinflussen vermag [8]. Das wird auch als „fetal origin of adult metabolic abnormalities“ bezeichnet, Prozesse, welche auch bei intrauteriner Wachstumsrestriktion bekannt sind. Diese sind für das höhere kardiovaskuläre Risiko bei diesen Menschen verantwortlich.

#### Literatur

- Lindsay RS et al. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia* (2017) 60:1612–1619.
- Tieu J et al. Oral anti-diabetic agents for women with established diabetes/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes planning pregnancy, or pregnant women with pre-existing diabetes (Review). *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2017, Issue 10, Art.No.: CD007724. DOI:10.1002/14651858.CD007724.pub. 3.
- Janet A et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003–15.
- Han Ch et al. Glucose and Metformin modulate human first trimester trophoblast function: a model and potential therapy for diabetes-associated uteroplacental insufficiency. *AJRI* 2015;73:362–371.
- Hale TW et al. Transfer of Metformin into human milk. *Diabetologia* 2002;45:1509–14.
13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1):S137–S143 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S013>.
- Hanem Engen Guro L et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1612–1621.
- Deng J, Müller M et al. H19 lncRNA alters methylation and expression of Hnf4 $\alpha$  in the liver of metformin-exposed fetuses. *Cell Death and Disease* 2017;8:e3175; DOI: 10.1038/cddis.

Luigi Raio

#### Numbers needed to harm

1994 hat das National Institute of Health (NIH) auf der Basis der damals vorgelegten Evidenz in einer Konsensuskonferenz empfohlen, bei drohender Frühgeburt vor 34 Wochen, der Mutter Steroide zu verabreichen um die perinatale Morbidität und Mortalität zu senken [1]. Damals ist man davon ausgegangen (oder man hatte zu wenig Daten), dass Kinder nach 34 Wochen in der Regel ähnlich gut adaptieren wie Neugeborene nach 37 Wochen. Erst in letzter Zeit hat man zunehmend realisiert, dass die sog. late preterms (34+0 bis 36+6 Wochen) doch mehr Probleme verursachen v.a. respiratorische, verglichen mit den Terminkindern (>37 Wochen) [2]. Sie können sich nun vorstellen, was danach gekommen ist? Ja, eine grosse (n = 2831 Fälle), sauber durchgeführte randomisierte und placebokontrollierte Studie welche zeigen konnte, dass auch diese Kinder von einer Steroidgabe bei drohender Geburt zwischen 34+0 und 36+6 Wochen profitieren [3]. Kurze Zeit später hat eine Review von randomisierten Studien das Gleiche zeigen können und zusätzlich, dass auch bei Terminkindern (>37 Wochen) bei elektiver Sectio, die respiratorische Morbidität signifikant gesenkt werden kann [4].

Kaum waren diese Studien publiziert, hat die ACOG ihre Richtlinien angepasst und empfohlen, dass bei drohender Geburt zwischen 34+0 und 36+6 Wochen, Einlingschwangerschaft ohne diabetische Stoffwechsellage und ohne vorgängig Steroide erhalten zu haben, Betamethason verabreicht werden sollte [5]. Nun, eine wahre Erfolgsgeschichte, oder? Berechtigte Frage! Die sog. "Number Needed to Treat (NNT) sagt aus, wie viele Frauen ich behandeln muss um eine Komplikation zu verhindern. Im aktuellen Fall eine respiratorische Komplikation und/oder ein intrauteriner und/oder neonataler Todesfall. In der Studie von Gyamfi-Bannermann et al. [3] war die Risikoreduktion nach Steroiden zwar signifikant, aber dennoch klinisch wenig relevant (Reduktion von 2.8%) und die NNT war 36! Natürlich haben effektive Medikamente auch Nebenwirkungen. Steroide führen unter anderem auch zu metabolischen Störungen nicht nur bei der Mutter, sondern auch bei den Kindern. So war die Inzidenz von fetalen Hypoglykämien in der Steroidgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe (24% vs. 15%). Das bedeutet ein absoluter Anstieg um 9% und eine Number Needed to Harm (NNH) von 11 [3]! Ähnliche Resultate wurden auch in der Metaanalyse von Saccone et al. gefunden [4].

So wie beim Metformin („Für Sie kommentiert“ in diesem Heft) scheint auch die gutgemeinte Verabreichung von Steroiden eher mehr Schaden anzurichten als zu vermeiden. Dies kommt auch in einem kritischen Leitartikel von Rosenbloom et al. [6] im letzten JAMA Pediatrics gut zum Ausdruck. Solange das Langzeitrisiko einer Steroidexposition (Hypoglykämie) nicht klar ist, sollte man sehr vorsichtig sein mit der Gabe von Steroiden bei den late-preterms!

#### Literatur

1. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcome. NIH consensus statement. 1994;12:1–24.
2. Hibbard JU et al. Respiratory morbidity in late prterm births. JAMA 2010;304:419–25.

3. Gyamfi-Bannerman C et al. Antenatal corticosteroids for women at risk of late preterm delivery. N Engl J Med 2016; 374:1311–1320.
4. Saccone G et al. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2016;355:i5044.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetrics practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion no.677: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol 2016;128(4);e187–e194.
6. Rosenbloom JI, Lewkowitz AK. Risks and benefits of antenatal late-preterm corticosteroids. JAMA Pediatrics 2018.

Luigi Raio

#### Endometriose ist mit Migräne assoziiert

Im Rahmen der „Women's Health Study – from Adolescence to Adulthood“ einer longitudinalen Kohortenstudien der Harvard Medical School wurden junge Mädchen ab dem 7. Lebensjahr erfasst. Junge Patientinnen mit laparoskopisch diagnostizierter Endometriose wurden mit einer Kontrollgruppe gesunder junger Frauen mittels ausführlichen Baselinefragebogen und jährlichen Follow up's analysiert und verglichen.

#### Resultate

Adoleszente mit Endometriose klagten signifikant häufiger über Migräne (69.3%) als solche ohne Endometriose (30.7%, OR 4,77; CI 2,53–9.02). Je stärker die Migräne, desto wahrscheinlicher hatten die Betroffenen eine Endometriose (lineare Korrelation) Endometriosepatientinnen mit Migräne hatten häufiger auch eine stärkere Dysmenorrhoe (Miller, J.A. Fert. Steril. 2018; 109:685–690).

#### Kommentar

*Obwohl methodische Einwände bestehen (Die Kontrollpatientinnen hatten zwar keine Endometriosesymptome aber auch keine Laparoskopie), ist die Korrelation doch solide. Die komorbide Verbindung Migräne-Endometriose*

wurde bereits früher bei Erwachsenenpopulationen festgestellt (Yang, M.H. et al. *PloS one* 2012; 7:e33941; Nyholt, D.R. et al. *Genet. Epidemiol.* 2009; 33:105–113). Die vorliegende Studie zeigte auch, dass je schwerer die Migräneschmerzen waren, desto wahrscheinlicher die Patientinnen eine Endometriose hatten.

*Welche praktische Bedeutung hat die vorliegende Studie? Heute wissen wir, dass bereits junge Mädchen im adoleszenten Alter an Endometriose erkranken können. Trotzdem wird die Diagnose oft nicht oder erst später gestellt. Bei der Befragung nach typischen Endometrioseschmerzsymptomen (zunehmende Dysmenorrhoe, Unterbauchschmerzen) aber auch unspezifischen weiteren Symptomen wie Gastrointestinalbeschwerden etc., sollte die Frage nach Migräneschmerzen deshalb nicht fehlen.*

Michael K. Hohl

### Outcome bei jungen Brustkrebspatientinnen mit und ohne BRCA-Mutation

Ziel der Autoren der britischen POSH-Studie war es, den Effekt einer BRCA-Mutation auf die Prognose bei jungen Brustkrebspatientinnen zu untersuchen.

In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden Brustkrebspatientinnen, die bei Diagnosestellung 40 Jahre oder jünger waren, eingeschlossen und hinsichtlich ihres long-term outcomes beobachtet.

Insgesamt wurden 2733 Frauen rekrutiert. Von diesen lag bei 12% eine BRCA-Mutation vor (n = 338; BRCA1: 201, BRCA2:137). 22% der BRCA-Mutationsträgerinnen hatten eine unauffällige Familienanamnese und auch die Tumorbiologie war nicht suggestiv für das Vorliegen einer BRCA-Mutation.

Nach einem medianen Follow-up von 8.2 Jahren waren insgesamt 678 Todesfälle aufgetreten, 651 (96%) davon

waren Brustkrebs-assoziiert. Zwischen Brustkrebspatientinnen mit oder ohne BRCA-Mutation zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. So waren die adjustierten Überlebensraten nach 2 Jahren 97% (BRCA-Mutation) vs. 96.6% (keine BRCA-Mutation), nach 5 Jahren 83.8% vs. 85.0% und nach 10 Jahren 73.4% vs. 70.1%.

Bei 20% der Patientinnen (n = 558) lag ein triple-negatives Mammakarzinom (TNBC) vor, wobei jede vierte Patientin mit TNBC eine BRCA-Mutation aufwies. Nach 2 Jahren zeigte sich bei den BRCA-Mutationsträgerinnen mit TNBC ein besseres Gesamtüberleben als bei den TNBC-Patientinnen ohne BRCA-Mutation (95% vs. 91%). Jedoch war dieser Unterschied nach 5 Jahren und 10 Jahren nicht mehr signifikant (5 Jahre: 81% vs. 74%; 10 Jahre: 72% vs. 69%).

In der Gesamtkohorte trat bei 151 Patientinnen (6%) ein kontralateraler Brustkrebs auf. Das höchste Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom hatten die BRCA-1 Mutationsträgerinnen: Von 201 Patientinnen mit BRCA-1 Mutation erlitten 37 (18%) ein Zweitkarzinom. 17 (12%) der 137 BRCA-2 Mutationsträgerinnen erhielten die Diagnose eines kontralateralen Zweitkarzinoms und 97 (4%) der 2395 Patientinnen ohne BRCA-Mutation.

*Fazit: POSH ist die bisher grösste prospektive Kohortenstudie, die die Prognose von Brustkrebspatientinnen mit BRCA-Mutationen mit der von Patientinnen mit sporadischem Brustkrebs vergleicht. Die Autoren zeigen, dass das Gesamtüberleben junger Patientinnen (Alter <= 40 Jahre) mit BRCA-Mutation vergleichbar ist mit dem von Nicht-Mutationsträgerinnen. Interessanterweise zeigte sich in den ersten 2 Jahren nach der Diagnosestellung ein Überlebensvorteil bei BRCA-Mutationsträgerinnen mit TNBC, was möglicherweise auf das bessere Ansprechen der Chemotherapie in dieser Subgruppe zurückzuführen ist.*

---

*Für Entscheidungen bezüglich risiko-reduzierender Operationen sollten primär die prognostischen Charakteristika des Primärtumors sowie die Patientenpräferenz die Grundlage bilden (Copson E.R. et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2018 Feb;19:169–180.*

Cornelia Leo

### **Rezidivrisiko nach vulvärer intraepithelialer Neoplasie**

---

Seit Jahren steigt die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN). Zudem besteht – trotz entsprechender chirurgischer Massnahmen – ein hohes Rezidivrisiko dieser Läsionen. In der hier kommentierten Arbeit haben sich die Autoren (Satmary et al.) in einer retrospektiven Kohortenstudie mit der Frage befasst, welche Faktoren für das Auftreten von Rezidiven prädisponieren.



Sie untersuchten eine grosse Gruppe von Frauen mit high-grade VIN (n = 784), um sowohl Patientinnen-assoziierte als auch behandlungsabhängige Risikofaktoren für Rezidiv und Progression zu invasivem Vulvakarzinom zu identifizieren. In die Analyse wurden VIN2/VIN3-Läsionen, HSIL der Vulva, VIN vom gewöhnlichen Typ und differenzierte VIN aufgenommen. VIN1 und LSIL der Vulva wurden nicht berücksichtigt. Als Therapieoptionen kamen chirurgische Massnahmen, Laser, topische Medikamentenapplikation sowie Kombinationen der genannten Methoden in Frage. Der Grossteil der Patientinnen erhielt eine operative Therapie (54.8% lokale Exzision, 2.4% Vulvektomie), 10 Patientinnen wurden ausschliesslich topisch behandelt (Imiquimod oder 5-Fluorouracil), bei 134 Fällen konnte die Therapieart nicht festgestellt werden.

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 89 Monaten. In dieser Zeit fanden sich 171 Rezidive (26.3%). Durchschnittlich vergingen 16.9 Monate bis zum Rezidiv. Drei Viertel der Rezidive traten während der ersten 43 Monate auf, ein Viertel jedoch erst später. Bei 14 Patientinnen (2.2%) kam es zur Progression zu einem mikro-/invasiven Vulvakarzinom.

Mittels multivariater Analyse wurden folgende unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines VIN-Rezidivs festgestellt: Alter >50 Jahre, Immunsuppression sowie metasynchrones Vorliegen einer VAIN oder CIN. Bei den ausschliesslich chirurgisch behandelten Frauen waren ausserdem der Resektionsrandbefall, das gleichzeitige Vorliegen eines Lichen sclerosus et atrophicus sowie der HPV-Befall unabhängige Risikofaktoren. Nikotinabusus und Art der Therapie hatten keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko.

*Fazit: Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs nach Behandlung einer VIN sind: Alter >50 Jahre, Immunsuppression, metasynchrones Vorliegen einer VAIN oder CIN, positive Resektatränder, begleitender Lichen sclerosus sowie die HPV-Infektion. Dass 25% der Rezidive spät auftreten (nach 43 Monaten) unterstreicht die Wichtigkeit einer langfristigen Nachsorge auch über den Zeitraum von 5 Jahren hinaus (Satmary W. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. Gynecol. Oncol. 2018 Jan; 148:126–131).*

Cornelia Leo

**..., dass die Diagnose eines Endometriumkarzinoms bei asymptomatischer Patientin keinen Überlebensvorteil für die Patientin hat?**

Die Postmenopausenblutung ist das Kardinalsymptom des Endometriumkarzinoms. Hin und wieder erfolgt die Diagnose jedoch auch aufgrund inzidenteller sonographischer Befunde. Wir sind geneigt, dies als vorteilhaft für die Patientin zu interpretieren. Ist aber eine frühere Diagnose vor Einsetzen der Symptome wirklich besser für unsere Patientin oder übertragen wir hier zu Unrecht Erfahrungen mit anderen Tumorentitäten, zum Beispiel dem Ovarialkarzinom?

In einer jüngst publizierten Studie wurden über 1600 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen untersucht, ca. 15 % waren bei der Diagnosestellung asymptomatisch. Für diese Gruppe von Patientinnen konnten im Vergleich zu symptomatischen Patientinnen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Rezidivraten und Langzeitüberleben gezeigt werden. Allerdings wiesen innerhalb der im Stadium I diagnostizierten Patientinnen die asymptomatischen Patientinnen mehr FIGO IA Stadien auf als bei symptomatischen Patientinnen. Konsekutiv wurde auch bei signifikant weniger dieser Patientinnen eine Afterloading-Therapie indiziert.

Fazit: Eine interessante Fragestellung, die hier bearbeitet wurde. Meines Erachtens ziehen die Autoren jedoch einen zu weit reichenden Schluss, nämlich den, dass sonographisch suspekta Endometriumbeefunde seltener operativ abgeklärt werden sollten. Diese Ansicht teile ich nicht. Allein die Möglichkeit, durch eine frühere Diagnose auf eine adjuvante Therapie verzichten zu können, kann durchaus ein Vorteil für unsere Patientinnen sein. Jede Therapie – auch die vaginale Brachytherapie – hat Nebenwirkungen, der Faktor Lebensqualität sollte hier nicht ausser Acht gelassen werden (Gemert O. et al., AJOG May 2018, in press).

*m.h.*

**..., dass Frauen mit multiplen Endometriumpolypen ein hohes Rezidivrisiko haben?**

In einer prospektiven Kohortenstudie fand man, dass das Rezidivrisiko (basierend auf sonographischen Kontrollen nach hysteroskopischer Resektion der Polypen) mit der Anzahl der Polypen bei der Erstoperation korrelierte. Bei nur einem Polyp war das Rezidivrisiko 14%, bei mehr als 5 Polypen aber 45.5% (Gu, F. et al. *Fertil. Steril.* 2018; 109:403–500).

*Kommentar*

*Weshalb hat diese Beobachtung*

*überhaupt eine praktische Bedeutung? Endometriumpolypen können die Fertilität negativ beeinflussen (niedrigere Schwangerschaftsraten ohne Polypektomie; siehe Frauenheilkunde aktuell 2017; 4:9). Möglicherweise haben Frauen mit multiplen Polypen eine andere Pathophysiologie. Auf jeden Fall sollte man bei diesen Frauen (gemäss unserer eigenen Erfahrungen sind multiple Polypen eher selten) postoperativ engmaschig sonographisch beobachten.*

*m.k.h.*

**..., dass die Plazentahistologie ein wichtiges Instrument ist um pathologische Vorgänge in der Schwangerschaft zu verstehen oder gar zu beweisen?**

Klassisch ist die Indikation zur histologischen Untersuchung bei Wachstumsrestriktion oder bei Mehrlingen um die Chorionizität zu belegen. Eine wichtige Gruppe wo die Plazentahistologie beinahe gefordert wird, sind die Fälle mit Frühgeburt insbesondere unter 32 Wochen. Eine Chorioamnionitis (CA) mit oder ohne Funisitis gelten als klare Hinweise für eine infektiöse Ursache der Frühgeburt. Nun, eine Multizenterstudie über zwei Kontinente (USA, Holland und Kanada) zwischen 2006–2013 haben die Prävalenz der Chorioamnionitis in einem Kollektiv von Kindern geboren zwi-

schen 24 und 32 Wochen (n=350!) untersucht und mit der Klinik verglichen (Bierstone et al. JAMA 2018. Doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0120). Diese kommen zum Schluss, dass die CA in ihrem Kollektiv von frühen Frühgeburten nicht mit einer Hirnschädigung assoziiert zu sein scheint. Auch im Bayley-III Score nach 18 und 24 Monaten wird kein Unterschied gefunden zwischen den Kindern mit und ohne CA.

#### Kommentar

*Bin erstaunt! Ich bin mit den Lehren von Roberto Romero aufgewachsen und die Aszension von Keimen von der Vagina, die intraamniotische Infektion mit Aktivierung von Kollagenasen, die fetale Reaktion welche als FIRS (fetal inflammatory response syndrome) bezeichnet wird waren meine Eckpfeiler im Verständnis dieser Interaktion zwischen Mutter, Kind und Geburtsbestrebungen. Diese Arbeit sagt etwas anderes! Die CA ist nicht ein Problem. Man hatte zwar etwas mehr schwere Hirnblutungen in der CA-Gruppe und auch mehr Sepsis aber eben nicht das, was man so unter FIRS versteht. Einschränkend muss ich aber bemerken, dass die Prävalenz einer Funisitis nicht beschrieben worden ist. Romero hat die Funisitis als histologischen Marker und das Interleukin-6 als biochemischen Marker einer FIRS definiert. Die CA stellt in der Kaskade der Prozesse den ersten Schritt dar während die Funisitis*

*und insbesondere die Arteriitis innerhalb der Nabelschnur, die fetale Beteiligung am infektiösen Prozess markieren. Erstaunt mich etwas, dass die Autoren dies nicht berücksichtigt haben. Relativiert diese Arbeit enorm meines Erachtens.*

*l.r.*

#### **..., dass Frauen mit Einlingschwangerschaft nach IVF weniger freie fetale DNA (ffDNA) im Blut haben?**

(Lee T. J. et al. Hum. Reprod. 2018; 33:572–578). Es wurden die NIPT-Resultate von 992 IVF-Schwangerschaften mit denjenigen von 4633 Spontangraviditäten verglichen.

#### Kommentar

*Wegen der Beeinflussung der Biochemie bedingt durch die ovarielle Stimulation bei den verschiedenen IVF-Techniken wissen wir, dass der klassische Ersttrimestertest eine niedrigere Detektionsrate für Trisomien aufweist als bei den spontan konzipierten Schwangerschaften. Die aktuelle Studie zeigt, dass dies offenbar auch bei der moderneren Methode des Trisomiescreenings basierend auf die Messung der ffDNA zutrifft. In dieser Studie konnte jedenfalls gezeigt werden, dass im Vergleich zu den Spontanschwangerschaften, die Rate an Testresultaten ohne Aussage höher und der po-*

*sitive Vorhersagewert für Trisomien niedriger war. Umso mehr macht es Sinn, speziell in diesem Kollektiv die Vorgaben der Fachgesellschaft zu befolgen welche besagen, dass ein NIPT erst nach einem ausführlichen Ultraschall wenn möglich nach 12 Wochen gemacht werden sollte.*

*l.r.*

#### **..., dass Kalzium und Vitamin D nicht präventiv gegen Frakturen vorbeugen.**

Die US Preventive Services Task Force (USPSTF) hat ihre Empfehlungen bezüglich der Prävention osteoporotischer Frakturen aktuell überarbeitet.

Die USPSTF hat die vorhandene Evidenz gesichtet, die sich mit der Prävention von Frakturen bei asymptomatischen Erwachsenen durch Kalzium, Vitamin D oder eine Kombination aus beidem befasst. Ausgeschlossen für die Betrachtung waren Studien, die bei Individuen mit bekannten Knochenstoffwechselproblemen durchgeführt wurden, wie Osteoporose, bekannter Vitamin-D-Mangel, Osteoporose-assoziierte Medikamenteneinnahme (z.B. Langzeiteinnahme von Steroiden) oder stattgehabte Frakturen. Diese Gruppe von Personen ist demnach auch von den im Folgenden genannten Statements ausgenommen. Die USPSTF kommt zu dem

Schluss, dass die vorliegende Evidenz unzureichend ist, um die Balance zwischen Benefit und Schaden von Vitamin D und/ oder Kalzium Supplementation für die primäre Prävention von Frakturen in Männern und prämenopausalen Frauen abzuschätzen.

Die USPSTF schliesst ausserdem, dass die Evidenz ungenügend ist, um die Balance zwischen Benefit und Schaden einer täglichen Einnahme von Vitamin D ( $>400$  IU) und Kalzium ( $> 1000$  mg) für die primäre Prävention von Frakturen in asymptotischen postmenopausalen Frauen abzuschätzen.

Die USPSTF empfiehlt keine tägliche Zufuhr von Vitamin D ( $\leq 400$  IU) und Kalzium ( $\leq 1000$  mg) für die primäre Prävention von Frakturen in asymptotischen postmenopausalen Frauen.

Zudem wurde ausreichende Evidenz gefunden, dass Supplementierung mit Vitamin D und Kalzium die Inzidenz von Nierensteinen erhöht.

Diese Empfehlungen bzw. Statements betreffen asymptotische Erwachsene, die nicht in Pflegeheimen oder anderen Pflegeeinrichtungen leben. Diese Empfehlungen und Statements

gelten nicht für Personen mit einer Anamnese von osteoporotischen Frakturen, erhöhtem Sturzrisiko, bekannter Osteoporose oder bekanntem Vitamin-D-mangel.

Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement JAMA. 2018; 319:1592–1599. doi:10.1001/jama.2018.3185.

*c.l.*





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

## Plazentapolypen und andere vaskuläre, uterine Tumoren

**Die Inzidenz von Plazentapolypen liegt bei 4/1 000 Schwangerschaften und nur 6 % davon sind vaskularisiert [1–3]. Während früher die Diagnose meist nach Curettage infolge Hämorrhagie gestellt wurde, häufen sich in den letzten Jahren Publikationen und Fallberichte von detaillierten, präoperativen Ultraschallbeschreibungen.**

Bei hypervaskularisierten uterinen Tumoren muss differentialdiagnostisch Restmaterial nach Geburt, nach einem Abortgeschehen (retained products of conception, RPOC) (Abb. 1), uterine arterio-venöse (av) Malformationen (primär oder erworben) (Abb. 2) und nicht zuletzt

auch Trophoblast-Tumoren (GTD, gestational trophoblastic disease) (Abb. 3) unterscheiden werden [4–7]. Manche Autoren sehen auch Überlappungen zwischen den verschiedenen Pathologien [4]. Uterine av-Malformationen entstehen durch die Verletzung (v.a. nach Curettagen, Sectiones) von Arterien mit Bildung von Pseudoaneurysmen und schliesslich zystischer Schwellung des Gewebes bei erhaltenem arteriellem Druck [4]. Es sind abnorme Verbindungen zwischen Arteriolen und dem venösen System welche das Kapillarnetz umgehen. Ähnliches wird auch beim Endometrium- oder Zervixkarzinom beschrieben. Diese aneurysmatischen Gefässe liegen mehrheitlich im Myometrium und das Cavum/Endometrium

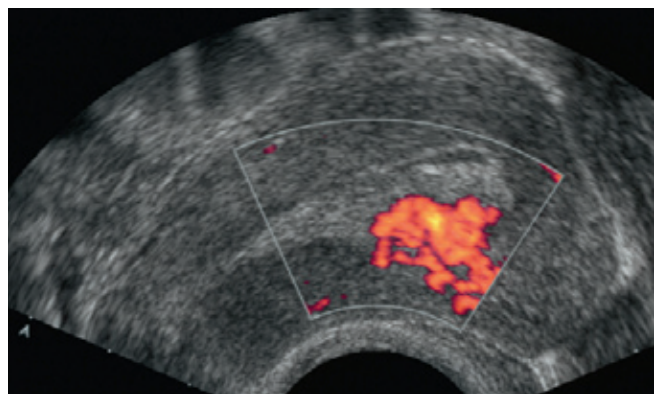


Abb. 1. lokalisierte Hypervaskularisation in Cavum und dem angrenzenden Myometrium bei Restmaterial nach Frühabort

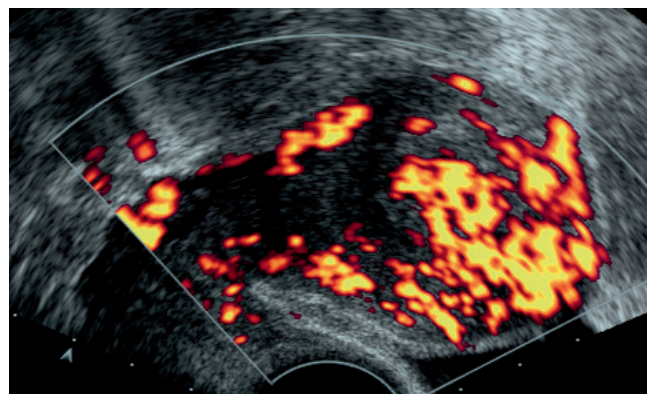
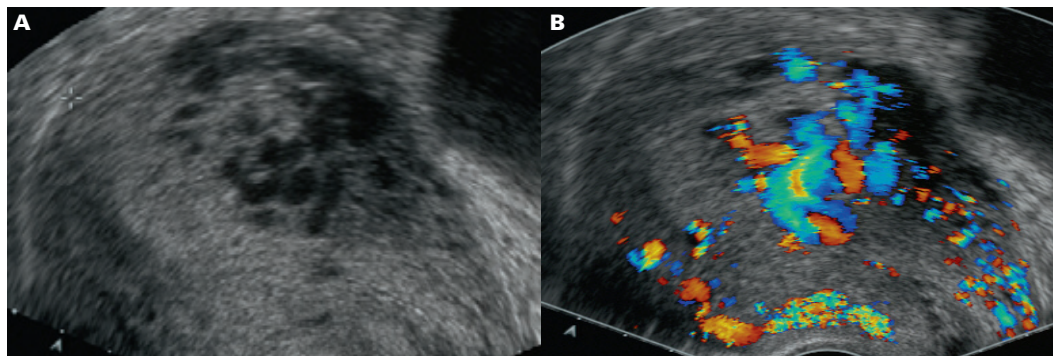


Abb. 3. Ausgesprochene Mehrdurchblutung im Cavum uteri aber auch in einem Grossteil der Uterusvorderwand und auch -fundus bei GTD (beta-HCG war > 400000 U/l)

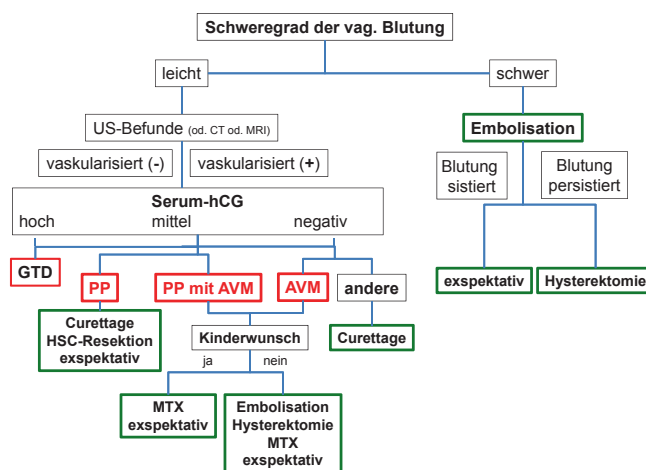
Abb. 2. Uterine AV-Malformation der Hinterwand.  
 A) B-Bild mit „vakuoligem“ Muster in der Hinterwand;  
 B) diese „Vakuolen“ entpuppen sich als atypische Gefässe mit turbulentem Strömungsmuster



wird verdrängt. Der Uterus kann dabei vergrößert imponieren, oft wird das Bild als Adenomyose fehlinterpretiert und wird oft mit Adenomyose verwechselt.

Plazentapolypen liegen im Cavum meist fundal oder im Bereich der Tubenostien. Dort ist das Myometrium dünn und Bereiche von Plazenta accreta sind häufiger. Zudem kann sich der Uterus dort weniger gut kontrahieren und die Lösung der Plazenta/Schwangerschaftsprodukt ist deswegen erschwert [4]. Plazentapolypen neigen zu Fibrosierung können aber noch vitale Syncytio- und Zytotrophoblastzellen enthalten. Diese Zellen haben die Eigenschaft, im angrenzenden Myometrium eine Neoangiogenese zu induzieren u.a. durch die Produktion von angiogenetischen Faktoren wie z.B. placental like growth factor (PLGF). Es sind pathologische Gefäße welche sich schlecht kontrahieren können. Zudem übt die Syncytiotrophoblastaktivität lokal zusätzlich einen antithrombotischen Effekt aus was das Blutungsrisiko fördert. Plazentapolypen können  $\beta$ -HCG produzieren, ein erhöhtes  $\beta$ -HCG hilft in der Differentialdiagnose insbesondere auch gegenüber den GTD, kann aber bei beiden Entitäten auch negativ sein [4, 7].

All diese erwähnten, im Farbdoppler hypervaskularisierten Läsionen sind mit chronischen Blutungen bis hin zu lebensgefährlichen Hämorrhagien assoziiert. Eine sorgfältige Differentialdiagnose ist indes wichtig da sich die therapeutischen Optionen unterscheiden (Graphik 1). Als mögliche Behandlung von Plazentapolypen bieten sich die hysteroskopische (HSC) Polypabtragung mit oder ohne vorgängige Embolisation, die alleinige Embolisation des Polypen, eine medikamentöse Therapie mit Methotrexat (MTX) oder ein exspektatives Management falls der Befund nicht blutet. Bei av-Malformation sind sowohl die HSC wie eine medikamentöse Behandlung keine Therapieoption. In diesen Situationen ist bei persistierenden Blutungsstörungen eine Embolisation zu diskutieren.



Graphik 1. Mögliches Vorgehen bei Blutungsstörungen infolge Plazentapolypen (PP) oder arterio-venöser Malformationen (AVM); GTD, Gestational Trophoblastic Disease; MTX, Methotrexat. (Adaptiert nach Referenz 2).

Mori et al. konnten zeigen, dass die sonographische Beurteilung der Vaskularisation gemäss einem Score welcher von der „International Ovarian Tumor Analysis Gruppe (IOTA)“ für Adnextumoren vorgeschlagen wurde hilfreich, die optimale Therapieoption bei einem vaskulären Plazentapolypen zu wählen [3]. Ähnlich zeigten Timor-Tritsch et al., dass die Messung der Dopplerfluggeschwindigkeiten nebst der subjektiven Beurteilung mittels Farbdoppler bei av-Malformation zum Therapie-Entscheid beitragen können [6].

Vaskuläre uterine Pathologien sind erst in letzter Zeit und erst mit dem Aufkommen der Farbdopplersonographie zunehmend in den Fokus der sonographischen Diagnostik gerückt. Diese kleine Literaturübersicht lehrt uns, dass im Moment nur wenige, gut strukturierte Studien existieren und sich unsere Erfahrung auf nur kleine Fallzahlen stützt. Diese Arbeiten zeigen aber auch, dass das Wissen über diese gefässreichen Befunde von zentraler Bedeutung sind und eine sorgfältige, präoperative sonographische Diagnostik von Relevanz sein kann in der Wahl

der therapeutischen Optionen. Es gibt noch viele Fragezeichen und die Möglichkeiten der Dopplersonographie sind meines Erachtens noch nicht voll ausgeschöpft. Es braucht hier mehr Standardisierung in den Geräteeinstellungen, der Art der Messung und der Auswahl der zu messenden Gefäße. So konnten wir kürzlich zeigen, dass die enddiastolische und maximale Flussgeschwindigkeit der A.uterina mit dem Tumordurchmesser beim Zervixkarzinom korreliert [8], Assoziationen des Flussverhaltens könnten auch für die Differentialdiagnostik benigner Veränderungen nützlich sein.

#### Literatur

1. Marques K. et al. Modern management of hypervascular placental polypoid mass following spontaneous abortion: a case report and literature review. *AJOG* 2011; 205:e9–11.
2. Ishibara T. et al. Differential diagnosis and management of placental polyp and uterine arteriovenous malformation: Case reports and review of the literature. *Womens Health* 2016; 12:538–43.
3. Mori M. et al. Choosing the optimal therapeutic strategy for placental polyps using power Doppler color scoring: Transarterial embolization followed by hysteroscopic resection or expectant management? *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2016; 55:534–8.
4. Shiina Y. et al. Hypervascular retained product of conception: characteristic magnetic resonance imaging and possible relationship to placental polyp and pseudoaneurysm. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44:165–170.
5. Matsubara S. et al. Retained placenta accrete with marked vascularity, uterine artery pseudoaneurysm, and placental polyp: overlapping clinical entities? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 297:269–70.
6. Timor-Tritsch I.E. et al. Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations. *AJOG* 2016; 214:731:e1–10.
7. Touhami O. et al. Uterine arteriovenous malformations following gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. *EJOG* 2014, 181:54–59.
8. Bolla D. et al. Doppler Ultrasound Flow Evaluation of the Uterine Arteries Significantly Correlates with Tumor Size in Cervical Cancer Patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2015 Dec; 22 Suppl 3:S959–63. doi: 10.1245/s10434-015-4655-4. Epub 2015 Jun 3. PubMed PMID: 26036189.

## Gemeinsames Leitlinienprogramm für mehr Behandlungsqualität

### Zusammenschluss der Schweizerischen, Deutschen und Österreichischen Fachgesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe

*Die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) arbeitet als erste Schweizer Fachärztegesellschaft mit ihren deutschen und österreichischen Partnerorganisationen für die Erstellung von Leitlinien zusammen. SGGG, DGGG und ÖGGG entwickeln so gemeinsame Behandlungsempfehlungen für den Fachbereich Gynäkologie und Geburtshilfe.*

Die Qualität der medizinischen Versorgung wird nicht mehr nur am Outcome bemessen, sondern zunehmend danach, wie gut sich Diagnostik und Therapie auf die wissenschaftliche Evidenz abstützen. Mit verbessertem Grundlagenwissen und mit der aus der translationellen Forschung folgenden Entwicklung neuer diagnostischer Methoden und Behandlungsmöglichkeiten steigt der Bedarf an Studien zum Nachweis deren Wirksamkeit an. Damit werden neue Informationen im Bereich Diagnostik und Therapie verfügbar. Aus der Datenflut muss eine hochwertige Evidenz extrahiert und den praktizierenden Ärztinnen und Ärzten strukturiert zur Verfügung gestellt werden. Die Schaffung von hochwertigen evidenzbasierten Leitlinien hat deshalb ein Ausmass angenommen, welches die personellen, aber auch die finanziellen Möglichkeiten einer einzelnen Fachgesellschaft übersteigt, was bereits bei der oftmals sehr aufwendigen systematischen Analyse der publizierten Studien beginnt. Die SGGG geht hier deshalb neue Wege, indem sie sich bei der Erarbeitung von Leitlinien mit den deutschen und österreichischen Fachgesellschaften DGGG und ÖGGG zusammengeschlossen hat. Damit werden Synergien geschaffen.

#### Steter Aktualisierungsbedarf

Leitlinien sind strukturierte Handlungsempfehlungen zu spezifischen Bereichen in der Medizin, die bis zu ihrer Publikation einen systematischen Entwicklungsprozess durchlaufen. Wesentlich ist dabei ein konvergenter, strukturierter Konsensfindungsprozess nach klar definierten Prozessrichtlinien. Der Prozess der Leitlinienentwicklung ist durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) im Detail strukturiert und vorgegeben. Leitlinien sollen den Entscheidungsprozess bei Prävention, Früherkennung, Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge für behandelnde Ärzte oder betroffene Patientinnen unterstützen. Wichtig ist hierbei die Tatsache, dass eine Leitlinie immer nur den aktuellen Stand der Medizin zum Zeitpunkt des Erstellens wiedergibt. Dies ist auch der Grund, warum Leitlinien in regelmässigen Abständen aktualisiert werden müssen, beziehungsweise nur eine eingeschränkte Gültigkeit von wenigen Jahren besitzen.

#### Erfolgreiches und produktives gemeinsames Leitlinienprogramm

Die Kooperation der drei Fachgesellschaften DGGG, SGGG und ÖGGG im Leitlinienprogramm wird in einer gemeinsamen Kommission koordiniert, die vom Leitlinienbeauftragten der DGGG geleitet wird und in der je zwei Vertreter der SGGG und ÖGGG stimmberechtigten Einsitz haben. Bei der Erarbeitung einer Leitlinie zu einem Thema wird eine Arbeitsgruppe definiert, die im Wesentlichen aus ernannten Vertretern verschiedener vom Thema Betroffener besteht. Die fertigen Leitlinien werden mit der SGGG-Website verlinkt. Die bisherige Erfahrung der gemeinsamen Leitlinienerarbeitung SGGG-DGGG-ÖGGG ist positiv. Es wurde bereits eine ganze Reihe von gemeinsamen Leitlinien publiziert. Letztendlich muss aber die Fachgesellschaft dafür besorgt sein, deren Umsetzung in der Praxis zu unterstützen, damit schliesslich die Patientinnen davon profitieren können.

*Auszug aus dem Artikel „gynécologie suisse weist den Weg in die Zukunft“ von Prof. Dr. Daniel Surbek, Schweiz Med Forum 2018; 18(03):49–5, 17.01.2018, <https://doi.org/10.4414/smf.2018.03164w>*



**Prof. Daniel Surbek,**  
Präsident Kommission Qualitätssicherung und Vorsteher  
Departement Qualität, Recht und Ethik der SGGG / gynécologie  
suisse  
Ordinarius und Chefarzt, Geschäftsführender Co-Klinikdirektor,  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital / Universität Bern

**Bisher publizierte gemeinsame Leitlinien**

[www.sggg.ch](http://www.sggg.ch) > **Fachthemen** > **Leitlinien SGGG-DGGG-OeGGG**



## SGGG-Empfehlungen zur Vorsorge des Gebärmutterhalskrebses

### „Primum non nocere – neues Wissen erfordert angepasstes Screening!“

*HPV-Viren sind Ursache der häufigsten sexuell übertragbaren Infektion. Mehr als 70% der Menschen werden einmal infiziert. Über 90% der Infektionen sind vorübergehend und verursachen kurzfristige Zellveränderung, Genitalwarzen oder verlaufen ohne Symptome. Unter bestimmten Umständen können HPV-Viren persistieren. Bestimmte HPV-Virentypen haben das Potential zu Gebärmutterhalskrebs zu führen. Diese Erkrankung konnte seit der Einführung des zytologischen Screenings in der Schweiz um > 60% reduziert werden. Die Entwicklung von Tests zum Nachweis von HPV haben zu einer bahnbrechenden Veränderung unserer Möglichkeiten bezüglich Gebärmutterhalsscreening geführt. Das HPV-Screening ist sensitiver in der Entdeckung von höhergradigen Zellveränderungen und den zunehmend glandulären Zellveränderungen. Diese neuen Daten haben die SGGG bewogen, Empfehlungen zur Vorsorge von Gebärmutterhalskrebs zu erarbeiten, sagt Brigitte Frey Tirri im Gespräch zu den Hintergründen.*

*Dr. Brigitte Frey Tirri, das zytologische Screening reduzierte die Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms um über 60%. Warum wird das nun geändert?*

Es wird nicht vollständig geändert, es wird angepasst, da wir in der Zwischenzeit einfach ein mehr an Wissen und mehr Daten haben. Mit dem zytologischen Screening (PAP-Abstrich) erkennen wir Zellveränderungen sehr gut. Neu reicht aber ein Screeningintervall von 3 Jahren. Alternativ empfehlen wir das primäre Screening mit zugelassenen HPV-Tests ab 30-jährig. Diese Tests sind sensitiver für die Erkennung höhergradiger Dysplasien und Zervixkarzinome. Sie erkennen insbesondere glanduläre Zellveränderungen besser, die in der Schweiz relativ häufig sind. Der negative Vorhersagewert (NPT) ist hoch, was eine sichere und kosteneffiziente Verlängerung des Untersuchungsintervalles für das Zervixkarzinomscreening erlaubt. Die aktuellen internationalen Empfehlungen für HPV-basierte Kontrolluntersuchungen empfehlen ein organisiertes Screening mittels HPV-Test alle 5–10 Jahre. Da wir in der Schweiz ein opportunistisches Screening haben, erfolgte die Empfehlung für ein 3-Jahres-Intervall. Neu haben wir zur Vereinfachung der Nachfolgeuntersuchungen verschiedener zytologischer Befunde Standardabläufe vorgeschlagen und mit dem Expertenbrief erstmals entsprechende Algorithmen publiziert.

*Was ist nun konkret neu?*

Im Wesentlichen haben wir die Altersphasen und die Untersuchungsintervalle angepasst. Wir empfehlen kein Screening mehr unter 21 Jahren – unabhängig vom Beginn der sexuellen Aktivität

oder von anderen Risikofaktoren. Bis zu diesem Alter ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms sehr niedrig und es gibt keinen Nachweis, dass der Nutzen des Screenings den Schaden in dieser Altersgruppe überwiegt. Im Alter von 21–29 Jahren sollte ein zytologisches Screening erfolgen und kein primäres Screening mit HPV-Test, da die HPV-Prävalenz in dieser Altersgruppe sehr hoch ist. Im Alter von 30 bis 70 Jahren empfehlen wir ein zytologisches oder primäres HPV-Screening alle drei Jahre. Nach dem siebzigsten Lebensjahr kann mit dem Screening aufgehört werden, falls 3 unauffällige Zytologien oder 3 negative HPV-Tests vorliegen und noch nie eine höhergradige HPV-assoziierte anogenitale Läsion vorlag.

*Der jährliche Abstrich ist aber noch in den Köpfen vieler Frauen, aber auch vieler Gynäkologen ...*

Es reicht durchaus alle drei Jahre einen Abstrich zu machen, wie die Literatur zeigt. Aber es stimmt schon, dies muss gegenüber den Patientinnen gut kommuniziert werden. Es geht darum diese Form der Vorsorge gut auszubalancieren – zwischen einer sicheren Früherkennung und dem Vermeiden von psychischem Stress und Übertherapien.

*... so werden zwangsläufig gynäkologische Kontrollen reduziert?*

Dies ist zwar die Sorge vieler Kolleginnen und Kollegen, muss aber nicht sein. Denn die Frauengesundheit umfasst so viel mehr, wie beispielsweise die Lebensphase der Fortpflanzung, die weibliche Sexualität, die Vorsorge nach der Menopause. Es gibt also mehr als diese Abstriche, denn wir Gynäkologinnen und Gynäkologen sind häufig die „Hausärzte“ für die Frauen.

*Was sind die Vorteile der neuen Screeningempfehlungen?*

Weniger Angst, denn jede Zellveränderung jagt den Frauen einen Schrecken ein. Ferner muss es uns einfach bewusst sein, dass über 90% aller HPV-Infektionen keine Auswirkungen haben. Eine HPV-Infektion bedeutet also nicht gleich Krebs. Von Vorteil ist aber die Reduktion der Operationen wegen falschpositiven Befunden. Heute wissen wir, dass ein Zusammenhang zwischen Konisationen und vorzeitigem Wehen respektive Frühgeburtlichkeit besteht.

*Können Sie noch etwas zum primären HPV-Screening sagen, dieses wird ja noch nicht über die OKP abgedeckt?*

Ja, dem ist so: Aktuell werden die Tests – die zwischen 100–180 CHF kosten – zum primären Screening noch nicht von den Krankenkassen übernommen. Wir von der AKOL arbeiten aber daran, diese Kassenpflicht zu erwirken. Wir haben deshalb Kontakt mit dem BAG und der schweizerischen Krebsliga aufgenommen. Wichtig ist auch, dass für das primäre Screening nur bestimmte



Tests zugelassen werden. HPV-Tests als Nachfolgeuntersuchung gewisser auffälliger Befunde und nach Konisation werden übernommen.

*Wo liegen die Herausforderungen?*

Erst seit die HPV-Impfung in der Schweiz zur Verfügung steht, wurde der Zusammenhang zwischen HPV-Virus und Gebärmutterhalskrebs in der breiten Bevölkerung bekannt. Dies führt aber zu grosser Verunsicherung bei den Frauen, denn nun vermischen sich verschiedene Dinge. HPV-high-risk-positiv zu sein, heisst nicht automatisch an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, geschweige denn, daran zu versterben. Es ist sehr wichtig, die Frauen richtig über das Resultat aufzuklären und ihnen zu sagen, dass eine HPV-Infektion bei sexuell aktiven Menschen zwar häufig ist, dass aber die allermeisten Infektionen vorübergehend, damit höhergradige Dysplasien selten und unter Beobachtung gut behandelbar sind. Dies obwohl die Impfung nicht zu 100% vor Gebärmutterhalskrebs und anderen HPV-bedingten Erkrankungen schützt, sie aber der weitaus beste Schutz darstellt. Mit der hoffentlich bald auch in der Schweiz über die kantonalen Impfprogramme vergüteten Neunfach-Impfung sinkt das Risiko an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken. Wichtig ist, dass die Frauen das verlängerte

Die **Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie (AKOL)** fördert die wissenschaftlichen und praktischen Aspekte der Kolposkopie und damit die Prävention, Diagnostik und Therapie von Erkrankungen der weiblichen Genitalorgane insbesondere Vulva, Vagina und Zervix. [info@perinataalkongress.ch](mailto:info@perinataalkongress.ch)



**Dr. med. Brigitte Frey Tirri** ist Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe. Seit März 2016 ist sie Chefärztin der Frauenklinik des Kantonsspitals Baselland. In der *gynecologie suisse* ist sie Präsidentin der Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie (AKOL).

Screeningintervall einhalten und es nicht vergessen geht. Ein nationales Screening wäre deshalb zu begrüssen, das die Frauen auffordert, daran teilzunehmen. Es braucht also noch mehr Dialog und Erklärungen. Mit unseren Empfehlungen, und den Algorithmen wollen wir deshalb dazu beitragen.

Im Anhang zum Expertenbrief Nr. 50 „Empfehlungen für die Gebärmutterhalskrebsvorsorge“ – den wir in dieser Ausgabe mitpublizieren – hat die Arbeitsgruppe **Algorithmen** zur weiteren Abklärung von Befunden entwickelt und publiziert. Diese sollen den praktisch tätigen Gynäkologinnen und Gynäkologen eine Hilfestellung für ihren Praxisalltag bieten, um bei zytologischen Befunden schnell und evidenzbasiert zu handeln.

Mehr Informationen: [www.sggg.ch](http://www.sggg.ch) > **Fachthemen**

## Neue Chefärztinnen und Chefärzte



**Dr. med. Dieter Neubauer**

**Dr. med. Dieter Neubauer ergänzt Ärzte-Team der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Spital Wil**

Im März 2018 hat Dieter Neubauer seine Tätigkeit als leitender Arzt für Gynäkologie und Geburtshilfe am Spital Wil aufgenommen. Der Facharzt und Geburtshelfer verstärkt das Team um Chefarzt Frank Liedke. Zudem führt er Sprechstunden in der Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe im Spital durch. Schwerpunkte seiner Arbeit liegen in der Diagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch sowie in der Geburtshilfe und operativen Gynäkologie.

## Die Arbeitsgemeinschaften der gynecologie suisse stellen sich vor



**AGHA: die Arbeitsgemeinschaft für humanitäre Aktivitäten**  
*Die weltweite Globalisierung, die Häufung von humanitären Krisen und die Migration haben zur Folge, dass sich die SGGG und ihre Mitglieder damit auseinandersetzen müssen. Grenzüberschreitende Themen, die die Gesundheit der Frau in allen ihren Lebensabschnitten betreffen sowie die enorme Kluft zwischen den High- und Low income-Ländern können nicht ignoriert werden. Das Engagement zur Verbesserung der prekären Verhältnisse in den Low income-Ländern betrifft uns alle. Die Arbeitsgruppe AGHA zielt daher auf humanitärer Projekte, welche auf die Verbesserung der Gesundheit von Frauen in Entwicklungs- und Schwellenländern zielen.*



Die Schweiz nimmt weltweit seit langem eine führende Stellung in der humanitären Arbeit ein. Die Gründung des Schweizerischen Roten Kreuzes 1866 in Bern mit dem Ziel der humanitären Hilfe und der Wahrnehmung des humanitären Völkerrechtes wurde ein Meilenstein für weitere Organisationen und NGO, die in ihre Charta die Grundprinzipien des humanitären Gedankens aufnehmen. 1941 bezog die WHO ihren Hauptsitz in Genf als Zentralstelle von 194 Mitgliedstaaten mit dem Ziel „Better health for everyone, everywhere“. Ebenfalls in Genf nimmt seit 1947 die United Nations (UN) mit ihren 193 Mitgliedstaaten ihren Sitz ein. Im Jahr 1991 unterschreibt die Schweiz die humanitäre Resolution 46/182 in New York mit den vier humanitären Grundprinzipien: Humanität, Neutralität, Unabhängigkeit und Unvoreingenommenheit. Die

von der UN erstrebten „Millenium Development Goals 2015“ (MDG 4 und 5) zeigten nach 15 Jahren eine unbefriedigende Verbesserung der mütterlichen Gesundheit und der kindlichen Mortalität. Neu gilt nun seit 2016 die Agenda 2030 für nachhaltige Entwicklung (SDG: Sustainable Development Goals) mit spezieller Fokussierung auf die Gesundheit und der Gleichheit der Geschlechter.



### Im Fokus: Mortalität von Frauen, Müttern und Neugeborenen

Die aktuellen Zahlen sprechen für sich: Die mütterliche Mortalität liegt weltweit noch immer bei mindestens 300 000 Todesfällen pro Jahr, 99% davon in den Low income-Ländern. 1,2 Millionen Neugeborene werden tot geboren und 1 Millionen Neugeborene sterben unter der Geburt oder innerhalb 24 Stunden. 40 Millionen Frauen gebären jedes Jahr weltweit ohne Unterstützung einer geschulten Geburtshelferin (Hebamme oder skilled birth attendant) und 2 Millionen ganz allein ohne jegliche Begleitung. Arme, ungebildete und aus ländlichen Gegenden stammende Frauen sind am häufigsten betroffen. Die drei Hauptursachen der mütterlichen Mortalität sind die post-partale Hämorrhagie und Uterusatonie mit 34%, Präeklampsie und Eklampsie mit 18% sowie Infektionen mit 8%. Die kindliche Mortalität hat sich zwar die letzten 15 Jahre um 47% verringert, die neonatale Mortalität hat jedoch zugenommen wegen den Hauptfaktoren Frühgeburtlichkeit mit 35%, perinataler Asphyxie mit 27% und Infektionen mit 27%. Die Bestrebungen der UN und all ihrer Mitglieder konzentrieren sich inzwischen auf die Förderung von perinatalen Programmen (Mutter/Kind-Gesundheit) sowie auf weitere für die Frauen relevante Gesundheits-

probleme weltweit. Diese betreffen die Familienplanung und die Abtreibung, Früherkennungsprogramme mit Fokus auf Zervixkarzinom, HIV und STI sowie die Gender Based Violence (FGM, frühe Zwangsheirat, Trafficking, sexuelle Ausbeutung, Vergewaltigung). Als erschwerende Tatsache kommt hinzu, dass in den letzten Jahren humanitäre Krisen bedingt durch bewaffnete Konflikte und Naturkatastrophen zugenommen haben. Über 65 Millionen Menschen leben heute entwurzelt und migriert. Mädchen, Frauen und Kinder sind dabei die am stärksten Gefährdeten.



#### Die AGHA und ihre Aufgaben

Vor diesem Hintergrund hat sich 2014 eine Handvoll Gynäkologinnen und Gynäkologen zur Arbeitsgruppe für humanitäre Aktivitäten der SGGG gynécologie suisse zusammengeschlossen. Die Ziele wurden folgendermassen definiert: Schaffung einer Platt-

form zum Austausch über humanitäre Aktivitäten und Projekte der SGGG Mitglieder über die Homepage der SGGG und damit Schaffung von Synergien und Erfahrungsaustausch sowie Materialbörsen für den humanitären Bedarf, aber auch das Sensibilisieren auf die gesundheitlichen Problemen der Low-income Länder durch Thematisierung an den Jahreskongressen. Fördernd ist dabei insbesondere der Posterpreis für humanitäre Projekte durch die SGGG, der alljährlich am Jahreskongress verliehen wird. Die AGHA setzt ihre Schwerpunkte auf die Mutter/Kind-Gesundheit – im Speziellen Schwangere und stillende Frauen sowie Neugeborene – im Rahmen von perinatalen Projekten; HIV und Zervixkarzinom und die Gender Based Violence sowie die sexuelle und reproduktive Gesundheit von Frauen. Die humanitären Aktivitäten sind allerdings häufig ein individuelles Engagement einzelner SGGG-Mitglieder. Generell besteht Interesse für ein humanitäres Engagement. Das Näherbringen von humanitären Projekten und die Vernetzung interessierter Kolleginnen und Kollegen über die Homepage der SGGG und die Präsenz an den Jahreskongressen erlauben dem einzelnen Mitglied den Einstieg und die weitere Vernetzung im Hinblick auf eine mögliche humanitäre Aktivität. Die SGGG hat seit ihrer Entstehung die Aktivitäten der AGHA aktiv unterstützt und gefördert. Als Dachorganisation könnte sie in der Zukunft die Rolle als Trägerin von langfristigen humanitären Projekten übernehmen und wesentliches zur Dauerhaftigkeit von humanitären Aktivitäten beitragen.

*Dr. med. Monika Mueller Sapin*

Die Referenzliste ist bei der Autorin einsehbar.

#### Bisherige AGHA-Aktivitäten an den SGGG-Jahreskongressen:

- 2015 Lugano: Workshop über geburtsbedingte Fisteln / Obstetric Fistula
- 2016 Interlaken: Hauptthema über weibliche Beschneidungen/ Female Genital Mutilation FGM. Dies wurde zum Auslöser für die Revision der Guidelines FGM der SGGG gynécologie suisse (Publikation demnächst).
- 2017 Lausanne: Workshop über geburtshilfliche Notfälle in low-resource Settings
- 2018 Interlaken: Hauptthema über Zervixkarzinom: Unterschied Nord-Süd

#### Mitglieder der AGHA

- Dr. med. Monika Mueller Sapin, Fribourg
- PD Dr. med. Verena Geissbühler, Winterthur
- Dr. med. Eric Mégevand, Genève
- Dr. med. Fadhil Belhia, Morges
- Dr. med. Sophie Venturelli, Bellinzona
- Dr. Nicolina Momcilovic, Bellinzona
- Dr. med. Nenad Pavic, Basel

**Expertenbrief No 50**  
ersetzt Expertenbrief Nr 40 PAP-Abstrich von 2012

**Kommission Qualitätssicherung**  
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

## Empfehlungen für die Gebärmutterhalskrebsvorsorge

**Brigitte Frey Tirri, Patrick Petitnat, Martine Jacot-Guillarmod, Michael D. Mueller, Mathias Fehr, André B. Kind**

Die Änderungen basieren auf den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen, die seit der Erstellung des Briefes 2012 bekannt wurden und schliessen die spezifische Situation in der Schweiz ein.

Zusammenfassung der Empfehlungen:	Evidenzlevel
<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening alle 3 Jahre von 21 bis 70 Jahren                             <ul style="list-style-type: none"> <li>zytologisches Screening alle 3 Jahre von 21 bis 29 Jahren</li> <li>zytologisches oder primäres HPV-Screening alle 3 Jahre von 30 bis 70 Jahren.</li> </ul> </li> <li><i>Cave: aktuell wird der HPV-Test im primären Screening von der Grundversicherung noch nicht übernommen. Deshalb empfehlen wir das zytologische Screening bis die Kostenübernahme gesetzlich geregelt ist.</i></li> <li>beim primären HPV-Screening erfolgt bei HPV-Hochrisiko-Typ-Positivität die Zervixzytologie.</li> <li>Gemäss dieser wird das weitere Proceedere festgelegt (siehe Algorithmen Anhang 1)</li> <li>Für die Nachverfolgung und Festlegung des Prozederes bei auffälligen Befunden ist der entnehmende Arzt/die entnehmende Ärztin verantwortlich.</li> <li>Ende des Screenings mit 70 Jahren bei blander Anamnese und unauffälligem Screeningergebnis</li> <li>Im Rahmen des HPV-Screenings dürfen nur validierte Tests verwendet werden. Der Name des verwendeten Tests muss mit dem Testergebnis aufgeführt werden.</li> </ul>	
<p>Im Anhang zu diesem Expertenbrief sind Algorithmen zur weiteren Abklärung von Befunden dargestellt (separates Dokument).</p> <p><b>Hintergrund und Aufbau des Zervixkarzinom-Screenings in der CH</b> Keine andere Krebserkrankung kann durch eine Vorsorgeuntersuchung so effektiv verhindert werden wie das Zervixkarzinom. Durch die Einführung des zytologischen Zervix-Screenings und der Therapie höhergradiger Dysplasien konnte die Inzidenz, die Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms stark reduziert werden. In der CH wurde das Zervixkarzinom-Screening in den späten 1960er Jahre durch die Gynäkologen und Hausärzte eingeführt. Seit der Einführung des Screenings kam es zu einer Reduktion der Inzidenz um &gt; 60 %.</p> <p>Die Inzidenz des Zervixkarzinoms in der Schweiz ist eine der tiefsten weltweit. (4,0/100,000).</p> <p>In der CH existiert ein opportunistisches Screening, d.h. Frauen müssen selbst einen Termin bei ihrem Arzt vereinbaren und der Arzt ist verantwortlich dafür, dass das Screening korrekt durchgeführt und bei Auffälligkeiten die korrekte Massnahme eingeleitet wird.</p> <p>Im Gegensatz dazu gibt es in vielen Ländern organisiertes Screeningprogramm, bei denen Frauen von behördlicher Seite zur Untersuchung bei ihrem Arzt eingeladen und auffällige Befunde qualitätsbasiert nachverfolgt werden. Durch das zentrale Datenmanagement ist eine statistische Auswertung möglich. In der föderalistischen CH ist es schwierig verlässliche Zahlen über die Inzidenz und Prävalenz von Dysplasien zu erhalten. Die einzigen Daten stammen von Beobachtungsstudien des Bundesamts für Gesundheit und dem nationalen Institut für Krebsepidemiologie. Diese Daten lassen darauf schliessen, dass ca. 30% aller in Frage kommenden Frauen nie an der Gebärmutterhalskrebsvorsorge teilnehmen, dass</p>	

Frauen aus bildungsfernen Schichten und Frauen, die auf dem Land leben, ein höheres Risiko für ein Zervixkarzinom haben, aber auch dass 50% aller Frauen die an einem Zervixkarzinom erkrankten innerhalb der letzten 3-5 Jahre ein unauffälliges Screeningergebnis hatten.

Bei Screeningmassnahmen müssen Vor- und Nachteile abgewogen werden. Dem Wunsch nach möglichst hoher Detektionsrate einer Methode müssen die potentiellen Nachteile entgegengesetzt werden. Nachteile eines Screening sind psychische Belastung, unnötige Behandlung von Krebs-Vorstufen, Komplikationen nach Therapie einer Dysplasie in nachfolgenden Schwangerschaften und die damit verbundenen Kosten für das Gesundheitswesen.

### Beginn des Screenings mit 21 Jahren

Die meisten Länder mit organisiertem Screeningprogramm beginnen im Alter von 25 Jahren. Bei Frauen unter 21 Jahren soll kein Zervixkarzinom-Screening durchgeführt werden, unabhängig vom Beginn der sexuellen Aktivität oder anderer Risikofaktoren. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms in dieser Altersgruppe ist sehr niedrig und es gibt keinen Nachweis, dass der Nutzen des Screening den Schaden in dieser Altersgruppe überwiegt. Wir empfehlen für die CH einen Start ab 21 Jahren bei fehlendem organisiertem Screeningprogramm. Falls in der Zukunft eine höhere HPV-Imprate erreicht werden sollte, wäre ein Heraufsetzen des Screeningbeginns neu zu diskutieren.

### Ende des Screenings mit 70 Jahren

Es gibt keine randomisiert-kontrollierten Studien, die einen Nutzen des Screenings über 65 Jahre belegen, unabhängig davon ob dieses HPV- oder Zytologie-basiert ist. Einzelne Fallkontrollstudien zeigen, dass ein Screening bei Frauen > 65 Jahren sinnvoll sein kann. Das Screening kann mit 70 Jahren sistiert werden, wenn:

- 3 unauffällige Zytologien innerhalb der letzten 10 Jahre vorliegen oder zwei negative HPV- Tests innerhalb der letzten 3 Jahre.
- nach nie eine höhergradige HPV-assoziierte anogenitale Läsion vorlag. Wenn eine solche anamnestic vorlag, sollte das Screening auch über das 70. Lebensjahr hinaus fortgeführt werden.

### Screeningmethode und -intervall von 21 bis 29 Jahren

#### Zytologiescreening alle 3 Jahre

Bei Frauen < 30 Jahren sollte ein Zytologie-basiertes Screening durchgeführt werden, da die HPV-Prävalenz unter 30 Jahren sehr hoch ist. Aus demselben Grund sollte auch keine Co-Testung (Zytologie plus HPV) erfolgen.

Dieses Intervall entspricht keiner wissenschaftlichen Evidenz und verursacht möglicherweise mehr Schaden als Nutzen im Hinblick auf psychischen Stress, unnötigen zusätzlichen Untersuchungen und Eingriffe mit unerwünschter Auswirkung auf nachfolgende Schwangerschaften.

Neu wird deshalb das zytologische Screening alle 3 Jahre von 21 bis 29 Jahren empfohlen

### Screeningmethode und -intervall von 30 bis 70 Jahren

*Nachfolgend werden die beiden Möglichkeiten des primären Screenings (Zytologie oder HPV-Testung) aufgezeigt. Cave: Aktuell wird der HPV-Test im primären Screening nicht von der Grundversicherung gedeckt. Dies im Bearbeitungsprozess. Falls der HPV-Test dennoch im Screening verwendet wird muss die Patientin in der Regel die Kosten selbst tragen.*

#### Zytologiescreening alle 3 Jahre

Ein Zeitintervall von 3 Jahren zwischen den Screeninguntersuchungen weist auch im Alter von 30 bis 70 Jahren die beste Balance zwischen Nutzen und Schaden auf. Ein längerer Abstand kann durch Studien nicht unterstützt werden. Ebenso wenig ein kürzeres Intervall als alle 3 Jahre, da es dabei zu möglicher Übertherapie von transienten Dysplasien mit den Folgen - psychischer Stress, vaginale Blutung, Infektion und ungünstiger Schwangerschaftsverlauf - kommen kann.

#### HPV-Screening alle 3 Jahre

Die Entwicklung von Tests zum Nachweis von Humanen Papilloma Viren (HPV) haben zu einer



<p>bahnbrechenden Veränderung unserer Möglichkeiten bezüglich Zervixkarzinomscreening geführt. Die überwältigende Mehrheit an Daten aus Metaanalysen von randomisiert-kontrollierten Studien, aber auch von langdauernden Kohortenstudien zeigen, dass das HPV-Screening sensitiver in der Entdeckung von histologischen CIN 2+ Dysplasien und den zunehmenden glandulären Dysplasien ist, als das zytologische Screening. Gerade Adenokarzinome haben in der Schweiz im Vergleich zu anderen Ländern einen relativ höheren Anteil an den Gesamtzervixkarzinomen. Das Risiko nach einem negativen HPV-Hochrisiko-Typ-Test in den nächsten 5 Jahren eine CIN 2+ Dysplasie zu entwickeln ist sehr gering. Ronco et al. konnte in einer Metaanalyse zeigen, dass das HPV-Screening in 4 europäischen Ländern einen um 60-70% höheren Schutz vor einem Zervixkarzinom bietet, als die Zytologie. Der negative Vorhersagewert (NPV) ist hoch, was eine sichere und kosteneffiziente Verlängerung des Untersuchungsintervalls für das Zervixkarzinomscreening erlaubt. Die aktuellen internationalen Empfehlungen für ein HPV-basiertes Screening, empfehlen ein Screening mittels HPV-Test im Rahmen eines organisierten Screeningprogramms alle 5-10 Jahre. In der Schweiz existiert aber bisher kein organisiertes Screeningprogramm, sondern nur ein opportunistisches Screening, weshalb hier die Empfehlung zu einem 3-Jahres Intervall erfolgt.</p> <p>Die Compliance für die Durchführung von Folgeuntersuchungen bei HPV-Positivität ist wichtig. Insbesondere bei HPV 16/18-Positivität besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CIN 2+ (ca. 20% in den nächsten 10 Jahren).</p> <p><b>Co-Testung (Zytologie + HPV gleichzeitig) nicht empfohlen</b></p> <p>Die USA hat 2012, als erstes Land mit opportunistischem Screening die Co-Testung zwischen 30 und 65 Jahren alle 5 Jahre eingeführt. Die Evaluation dieser Screeningmethode hat gezeigt, dass die Sensitivität der Co-Testung nur geringfügig höher als die des alleinigen HPV Screenings ist, die Spezifität aber erheblich geringer. Daraus resultiert eine dreifache Steigerung der Kolposkopien zur weiteren Abklärung. Aus diesem Grund wird empfohlen die Co-Testung zu Gunsten eines reinen HPV-Screenings zu verlassen, da sich der Zusatznutzen der Zytologie nicht bestätigt hat. Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine Co-Testung alle 5 Jahre dem reinen HPV-Screening alle 3 Jahre überlegen ist.</p> <p><b>Zytologie- oder HPV-Screening?</b></p> <p>Die Teilnahme an einer Screeninguntersuchung ist unabhängig von der Screeningmethode das wichtigste. Deshalb wird die Etablierung eines organisierten Screeningprogramms empfohlen.</p> <p>In der Schweiz mit ihrem föderalistischen Gesundheitssystem ist ein solches Programm aktuell nicht vorgesehen.</p> <p>Der HPV-Test weist eine deutlich höhere Sensitivität auf. Dem gegenüber steht die etwas bessere Spezifität der Zytologie und die bis anhin höheren Kosten des HPV-Tests. Mit der breiten Einführung der HPV-Testung sollten die Preise der Tests allerdings auch in der CH deutlich sinken.</p> <p><b>Zytologisches oder HPV-Screening nach Hysterektomie</b></p> <p>Es gibt keine randomisiert-kontrollierten Studien, die dies untersucht haben. Nach Entfernung der Plattenepithel-Zimderepithelgrenze durch die totale Hysterektomie ist nicht mehr mit einem Zervixkarzinom zu rechnen. Da Vaginalkarzinome sehr selten sind, sollte bei Frauen, die vor der Hysterektomie keine Anamnese für auffällige Zervix-Zytologie/Histologie hatten auf ein weiteres Screening verzichtet werden. Bei Frauen mit Status nach Zervixdysplasie oder HPV-Hochrisiko-Typ-Positivität wird das Screening weiterhin empfohlen. Frauen mit Status nach suprazervikaler Hysterektomie wird empfohlen weiterhin unverändert am Screening teilzunehmen.</p> <p><b>Dünnschichtzytologie (Liquid Based Cytology LBC) oder konventionelle Zytologie</b></p> <p>Es gibt weiterhin keinen Nachweis dafür, dass die LBC der konventionellen Zytologie überlegen ist. Der Vorteil der LBC ist die Möglichkeit aus dem gleichen Material einen HPV-Test bzw. beim HPV-Screening eine Reflexzytologie im Anschluss an einen positiven HPV-Test durchzuführen ohne die Patientin noch einmal einzubestellen.</p> <p>Die Ergebnisse der Zytologie müssen nach der Bethesda-Klassifikation befundet werden.</p>	<p>III</p> <p>ausagekräftig interpretierbar. Es wird in diesem Fall bei ansonsten unauffälligem Ergebnis eine Wiederholung des Abstriches nach einem Jahr empfohlen.</p> <p><b>Screening nach Konisation</b></p> <p>In der Nachbetreuung nach Therapie einer CIN soll eine Co-Testung mit HPV-Test und Zytologie durchgeführt werden. Diese sollte 6, 12 und 24 Monate nach Therapie erfolgen. Die Co-Testung ist der alleinigen Zytologie in der Vorhersege einer erneuten Dysplasie weit überlegen. Bei negativer Co-Testung nach Konisation besteht ein ein-prozentiges Risiko für CIN 2+ innerhalb der nächsten 5 Jahre und 3,6% Risiko innerhalb 10 Jahre; das Risiko eine CIN 3+ zu entwickeln bei 0% für 5 und 10 Jahre. Bei unauffälligen Befunden sollte die Patientin weiterhin an den Routine-Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen.</p> <p>IIb</p> <p>Bei auffälligen Befunden (mindestens 1 Testverfahren positiv) sollte eine Differenzialkolposkopie durchgeführt werden.</p> <p>Bei Plattenepitheldysplasie hat ein „positiver Absetzungsrand“ (RT) in der Histologie eines Konuspräparats eine geringe Sensitivität für eine CIN-Persistenz nach Therapie einer CIN 2/3, und stellt keine Indikation zur sofortigen Re-Konisation dar. Ein negativer HPV-Test nach CIN-Therapie schließt eine CIN-Persistenz bzw. ein CIN-Rezidiv aus - auch im Status nach inkompletter Resektion.</p> <p>Bei inkompletter Resektion eines Adenokarzinoms in situ (AIS) wird eine Nachkonisation bzw. bei abgeschlossener Familienplanung eine Hysterektomie empfohlen.</p> <p><b>Screening für Frauen nach HPV-Impfung</b></p> <p>Aktuell sollen Frauen nach HPV-Impfung wie Frauen ohne Impfung mittels Zytologie oder HPV-Testung gescreent werden, da die Studienlage für eine Änderung des Intervalls noch ungenügend ist.</p> <p><b>Welcher HPV-Test kann für das primäre HPV-Screening verwendet werden?</b></p> <p>Um mit einem HPV-Test ein primäres Zervixkarzinom-Screening durchzuführen, muss dieser Test validiert sein. Dazu muss er die Meijer-Kriterien erfüllen. Die Tabelle mit aktuell validierten HPV-Tests ist im Anhang.</p> <p>Zusammen mit dem Testresultat muss der Name des verwendeten Tests aufgeführt werden.</p> <p>Folgende HPV-Tests sind validiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cobas Taqman 4800 HPV (Roche Diagnostics)</li> <li>- Abbott RT High-risk HPV Test</li> <li>- APTIMA HPV Assay (Hologic)</li> <li>- Seegene Anyplex II HR</li> <li>- Cervista™ HPV HR and Genfind™ DNA Extraction Kit (Hologic)</li> <li>- Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test (QiAGEN Gaithersburg, Inc.)</li> <li>- BD Onclarity HPV Test</li> <li>- Papillocheck HPV Test</li> <li>- Cepheid Xpert HPV</li> </ul> <p>HPV-Tests, die in Laboratorien selbst entwickelt wurden können, als zweite Wahl z.B. zur Genotypisierung als Zusatzuntersuchung nach auffälliger Zytologie/Histologie verwendet werden, wenn eine Qualitätskontrolle nach internationalen Kriterien durchgeführt worden ist. Idealerweise sollten diese Tests publiziert worden sein oder auf publizierten Methoden basieren. Diese HPV-Tests sollten aber auf keinen Fall als erste Wahl oder zum primären HPV-Screening verwendet werden.</p> <p><b>Screening von Immunsupprimierten</b></p> <p>Patientinnen mit Immunsuppression, unabhängig welcher Ursache, haben ein erheblich erhöhtes Risiko für eine HPV-assoziierte Dysplasie und sollten von einer erfahrenen Kolposkopikerin betreut werden.</p> <p><b>Weitere Abklärungen von Befunden:</b> siehe Algorithmen zu EB Nr. 50 in separatem pdf-Dokument</p>
---	--



Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
<b>Ia</b> Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	<b>A</b> Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
<b>Ib</b> Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	<b>B</b> Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
<b>IIa</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	<b>C</b> Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Experten beruht, die auf Basis der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
<b>IIb</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	<b>Good Practice Punkt</b> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
<b>III</b> Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	
<b>IV</b> Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

#### Literatur: Bei den Autoren

#### Deklaration von Interessenkonflikten:

Brigitte Frey Tiriti: Advisory board Gardasil 9/MSD, speaker at HPV-Symposium/MSD  
 Patrick Pétignat: received as investigator of different studies conducted at HUG commercial HPV test for research at a reduced price from Roche and Seegenes  
 Martine Jacot-Guillarmod: speaker at HPV-Symposium/MSD  
 Michael D. Mueller: no conflicts of interest  
 Mathias Fehr: no conflicts of interest  
 André B. Kind: Advisor Gardasil 9/MSD

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben. Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.

Universitäts-Frauenklinik  
Efringerstrasse 102  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
E-mail: gsk-599@insel.ch

Telefon: +41 / 31 / 632.11.03  
Telefax: +41 / 31 / 632.11.05

Dr. Esther Birindelli<sup>1</sup>  
 Prof. Dr. Rahel A. Kubik-Huch<sup>2</sup>  
 PD Dr. Sylvia Stadlmann<sup>3</sup>  
 PD Dr. Cornelia Leo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gynäkologie <sup>2</sup>Radiologie <sup>3</sup>Pathologie  
 Interdisziplinäres Brustzentrum Kantonsspital Baden

## Mammakarzinom bei Zwillingsschwestern

Bei einer 53-jährigen postmenopausalen Patientin erfolgte die brusterhaltende Therapie mit Resektion von Sentinellymphknoten (SLN) eines tubulären, endokrin sensiblen Mammakarzinoms mit nachfolgender Radiotherapie der Restbrust und Beginn einer endokrinen Therapie. Gleiches erfolgte einen Monat später bei ihrer monozygoten Zwillingsschwester. Bei monozygoten Zwillingen besteht gegenüber dizygoten Zwillingen respektive Geschwisterpaaren ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms, falls ein Co-Zwilling bereits betroffen ist. Dies ist bei der Anamnese und anschließenden Beratung sowie Vorsorge von Zwillingen zu beachten.

### Fallbeschreibung

Bei einer 53-jährigen postmenopausalen Patientin wurde im Oktober 2017 die Diagnose eines frühen tubulären, endokrin sensiblen Mammakarzinoms gestellt (Abb. 1–4). Es handelte sich um ein Stadium pT1b pN0 cM0 G1 L0 V0 Pn0 R0 ER 100%, PR 90%, HER2 negativ, Ki 67 2%. Es folgte eine brusterhaltende Therapie mit Sentinellymphonodektomie mit nachfolgender Radiotherapie der Restbrust sowie der Beginn einer endokrinen Therapie. Die Familienanamnese war unauffällig für das Mammakarzinom, die Patientin war schweizerischer Abstammung, hatte 2 Kinder, war Raucherin und in den Tropen lebend. Knapp einen Monat später stellte sich bei uns ihre monozygote Zwillingsschwester vor. Im Rahmen der Abklärung wurde auch bei ihr ein duktales Mammakarzinom diagnostiziert und in gleicher Weise wie bei der Schwester behandelt (Abb. 1, 5–7). Bei der Zwillingsschwester lag ein Stadium pT1c pN0 cM0 G1 L0 V0 Pn1 R0 ER 100% PR 85% AR 95% HER2 negativ, Ki 67 2% vor. Sie ist nullipar, Raucherin, lebte aber stets in der Schweiz. Auf Grund der Erkrankung bei ihrer Schwester hatte sie sich umgehend zur Vorsorge angemeldet und konnte frühzeitig diagnostiziert werden.

### Diskussion

Auffallend ist das synchrone Auftreten der nahezu identischen malignen Erkrankung der Brust bei postmenopausalen monozygoten Zwillingsschwestern mit Nikotinabusus und schweizerischer Herkunft. Die Prävalenz hereditärer Mammakarzinome liegt bei 5–10% [1], wobei die

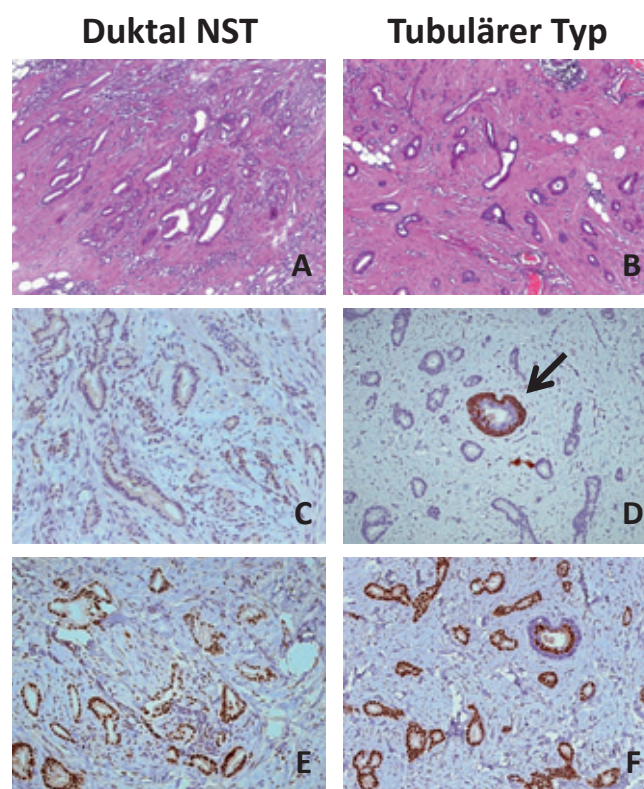


Abb. 1. Synchrones invasives duktales Mammakarzinom bei monozygoten Zwillingsschwestern (A) vom non special type (NST) (G1), (B) vom tubulären Typ (G1), Hämatoxylin und Eosin, Vergrößerung  $\times 100$ . (C–D) Verlust des myoepithelialen Markers Cytokeratin 14 (CK14) beim invasiven Karzinom, Immunhistochemie CK14, Vergrößerung  $\times 200$ . Die benignen Ausführungsgänge zeigen erhaltene Myoepithelzellen (Pfeil). (E–F) Homogene Expression von Östrogenrezeptor (ER) in 100% der Karzinomzellen, Immunhistochemie ER, Vergrößerung  $\times 200$ .

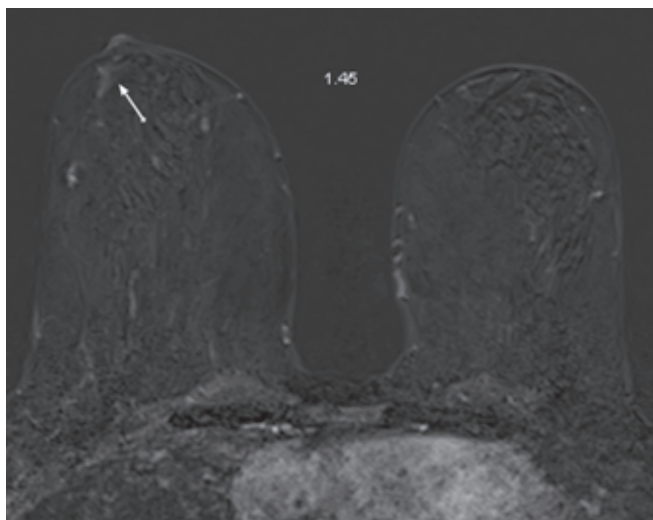


Abb. 2. MRI-Mammografie mit minimaler Veränderung, Schwester 1

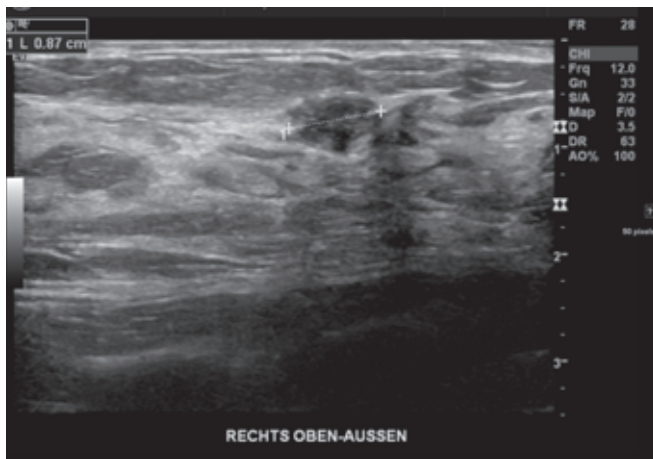


Abb. 3. Mammasonografie rechts oben aussen, Schwester 1

Hälfte der erblichen Mammakarzinome durch Mutationen in den Genen BRCA1 oder BRCA2 bedingt sind. Auch Mutationen in den Brustkrebsgenen PALB2, CHEK2, ATM, TP53, PTEN und STK11 können das Risiko für hereditäre Mammakarzinome z.T. deutlich erhöhen, kommen jedoch sehr selten vor.

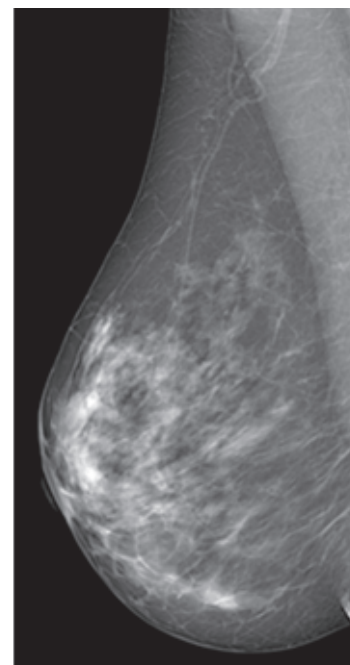


Abb. 4. Tomosynthese Mamma rechts in mlo-Projektion, Schwester 1

Bei der hier vorgestellten Situation ergab sich bei ansonsten unauffälliger Familienanamnese – auch unter Anwendung der Schweizer Empfehlungen zur genetischen Beratung und Testung [2] – keine Indikation für die Durchführung einer Mutationsanalyse.

Aus der Literatur geht hervor, dass Zwillinge ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko haben, wenn bereits ein Co-Zwilling erkrankt ist. Dieser familiäre Effekt ist substantiell grösser bei monozygoten im Vergleich mit dizygoten Zwillingspaaren.

Bei dizygoten Zwillingspaaren, die sich genetisch wie Geschwister verhalten, liegt das Lebenszeitrisiko für einen Brustkrebs bei ca. 20%, wenn ein Co-Zwilling bereits an Brustkrebs erkrankt ist. Damit ist das Risiko etwa doppelt so hoch wie in der „Normalbevölkerung“. Das Risiko für monozygote Co-Zwillinge wird noch einmal 1.5fach höher als bei dizygoten angegeben [3, 4, 5]. Als

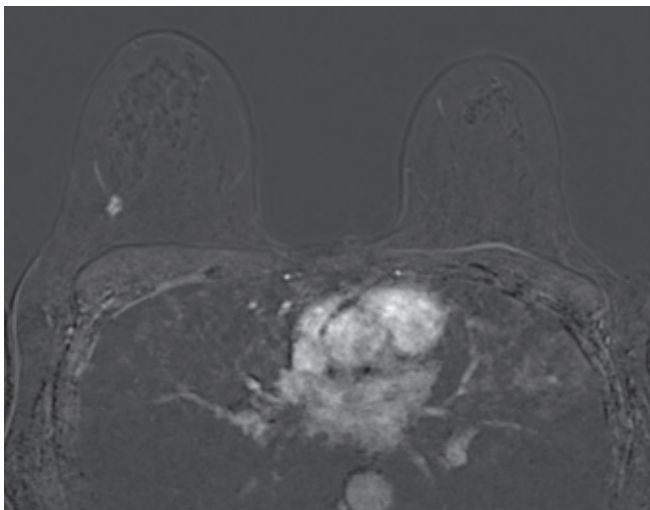


Abb. 5. Kontrastmittelverstärktes MRI der Brust, früher Subtraktionsaufnahme: In Korrelation mit der Mammografie bestätigt sich ein früh und stark Kontrastmittelaufnehmender Herdbefund mit sternförmigen Ausläufern im oberen äusseren Quadranten präpektoral bei Schwester 2

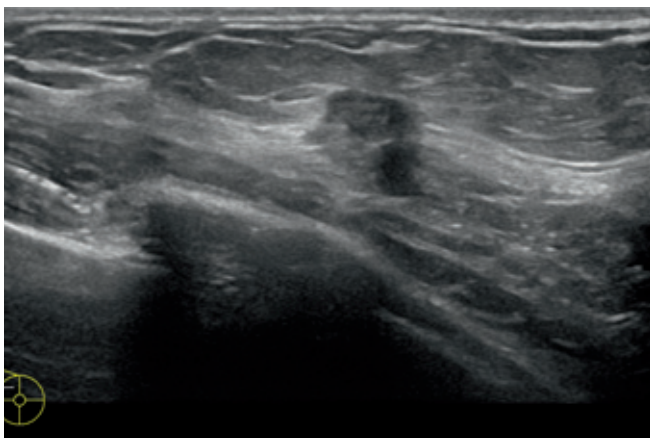


Abb. 6. Mammasonografie rechts oben aussen, Schwester 2

Ursache für diese Risikoerhöhung werden zum einen genetische Effekte, zum anderen aber auch Umwelteinflüsse diskutiert.

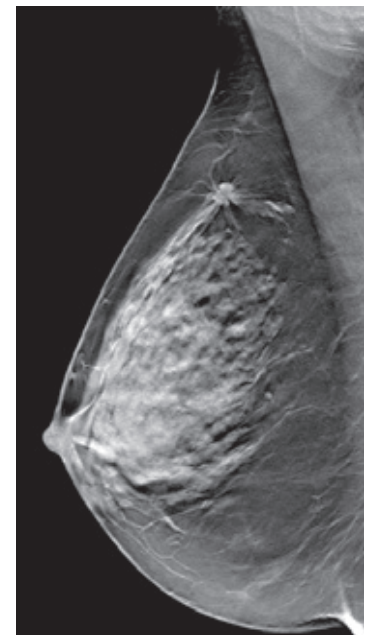



Abb. 7. Tomosynthese in mlo-Projektion Mamma rechts mit BIRADS5-Befund präpektoral rechts cranial. Dichtes Drüsengewebe ACR C. Schwester 2

Während gemeinsame Umweltfaktoren, kumulative Altersfaktoren oder einzelne autosomal dominante Faktoren für das häufigere Auftreten von synchronen Mammakarzinomen bei dizygoten Zwillingen oder Geschwistern diskutiert werden, diskutiert man bei monozygoten Zwillingen eher eine polygenetische Ätiologie. Die Erklärung für die höhere Inzidenz von Brustkrebs bei Co-Zwillingen von betroffenen monozygoten Zwillingen, liegt wahrscheinlich in einem Genotyp, dem multiple co-existente Suszeptibilitäts-Allele zugrunde liegen, die über eine erhöhte Hormonsensitivität und /oder defekte Tumorsuppression wirken [7].

Häufig geht in der Anamneseerhebung die Frage nach Zwillingsgeschwistern vergessen. Genau hier wäre aber die intensivierete Vorsorge besonders zu empfehlen und durchzuführen [7].

---

### Literatur

1. Inherited predisposition to breast and ovarian cancer. Rowell et al. 1994, Am. J. Hum. Genet. 55:861–865.
  2. [http://sakk.ch/fileadmin/customer/Open\\_section/SAKK\\_provides/Our\\_trials/Swiss\\_guidelines\\_for\\_counseling\\_and\\_testing\\_for\\_genetic\\_predisposition\\_to\\_breast\\_and\\_ovarian\\_cancer.pdf](http://sakk.ch/fileadmin/customer/Open_section/SAKK_provides/Our_trials/Swiss_guidelines_for_counseling_and_testing_for_genetic_predisposition_to_breast_and_ovarian_cancer.pdf).
  3. Cancer in twins : genetic and nongenetic familial risk factors. Ahlborn et al. J. Natl. Cancer Inst. 1997 Feb. 19; 89:287–93.
  4. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. Mucci et al. JAMA 2016.
  5. After BRCA1 and BRCA2 – what next ? multifactorial segregation analyses of three-generation, population-based Australian families affected by female breast cancer. Am. J. Hum. Genet. 68:420–431, Cui J.P. et al. 2001b.
  6. The Heritability of Breast Cancer among Women in the Nordic Twin Study of Cancer. Möller et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Pref. 2016 Jan; 25; 1:145–50.
  7. Heritable breast cancer in twins. Mack et al. British Journal of Cancer 2002, 87; 294–300.
- 



## Transition

---

**Um es gleich zu sagen: Ich hasse Veränderungen.**

**Nicht zu sprechen von grossen Veränderungen – Job, Wohnung, Auto, aber auch die kleineren finde ich manchmal äusserst nervenaufreibend.**

**Beim Friseur ist ein neues Haarfärbemittel anstelle des alten ersetzt worden – wieso das denn?**

Bin überzeugt ich werde damit aussehen, wie Bibi aus der Sesamstrasse.

Mein Lieblingsrestaurant hat die Tischordnung geändert – sorry, wurde nicht abgesprochen, sieht doof aus. Meine Freundin hat ihre Haare schwarz gefärbt – pardon, wann wurde DAS denn diskutiert!? Mein Bruder isst keine Milchprodukte mehr – schade um den frisch gebackenen Käsekuchen, grummel.

Ich möchte gerne das gleiche essen, und das vom gleichen Tisch aus.

Definitiv möchte ich kein neues Make-Up ausprobieren (...ich realisiere, dass das problematisch sein könnte...), und ich möchte mir keine andere Art, den Geschirrspüler einzuräumen, angewöhnen; mein Mann versuchte eine Konversation darüber zu haben, wie Gabeln und Messer eingeräumt werden müssen, was bei mir für einige Tage Nausea hervorgerufen hat.

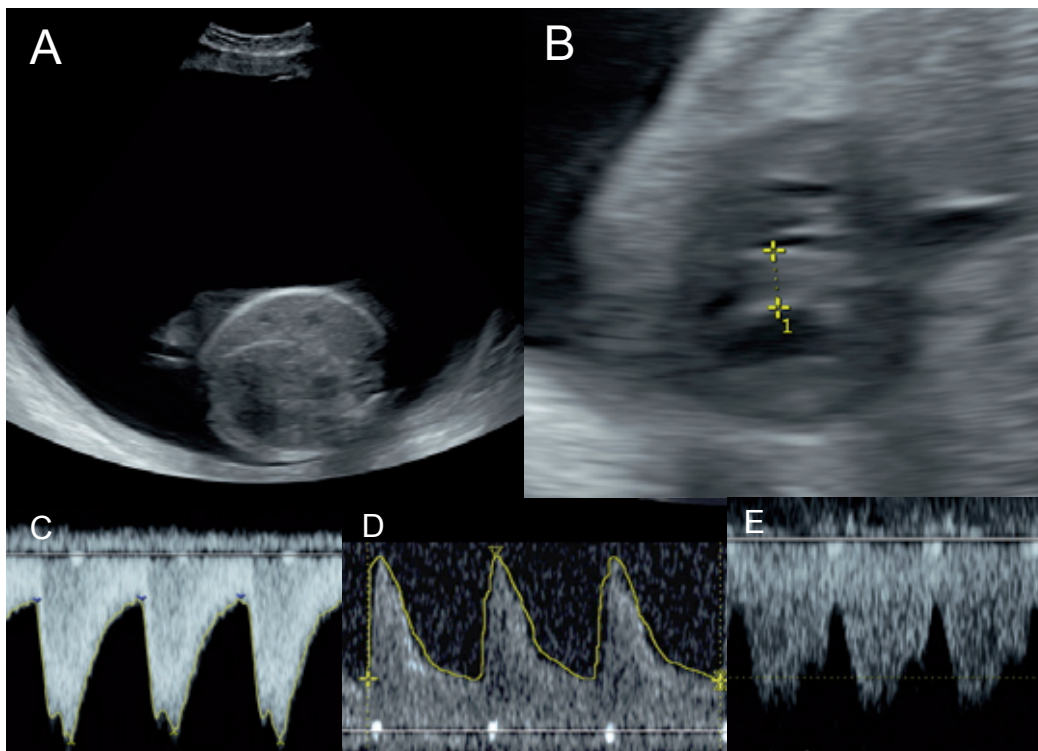
Warum muss die gleiche Mayonnaise auf einmal in einer squeeze-me Verkehrt-herum-steh Flasche verkauft werden und nicht mehr in dem üblichen Glas??? Widerlich.

Winter: oversized schwarzer Mantel, dazu schmale schwarze Lederhosen, netter einfarbiger Pullover – das ist es. Sommer: nicht meine Vorzugssaison, naja; hellere Lederhose, weisse Bluse, passender Schal, ok. Aber die sogenannte „Übergangssaison“ – grässlich. Eine Übergangsjacke, ein Übergangsmantel, Übergangsschuhe, ein Übergangsschal...Grässlich! Schon diese Wortwahl sollte definitiv verboten sein. Ist Übergang ein Synonym für wasserabweisend, weder warm genug noch sonst wie definiert, farblich undefiniert, oder sagen wir Übergangs-grau...? Nein Danke, das wollen wir nicht.

Meine Gynäkologin ist überzeugt, dass ich die Menopause schlecht vertragen werde. Sie könnte Recht haben...

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

## Was ist das?



39-jährige G4 P1, St.n. Sectio wegen Kind von 4 kg 2012, 2× Frühaborte. Erstvorstellung in der 31+4 SSW wegen Kontraktionen und Cholestase.

Im Ultraschall fanden wir dies:

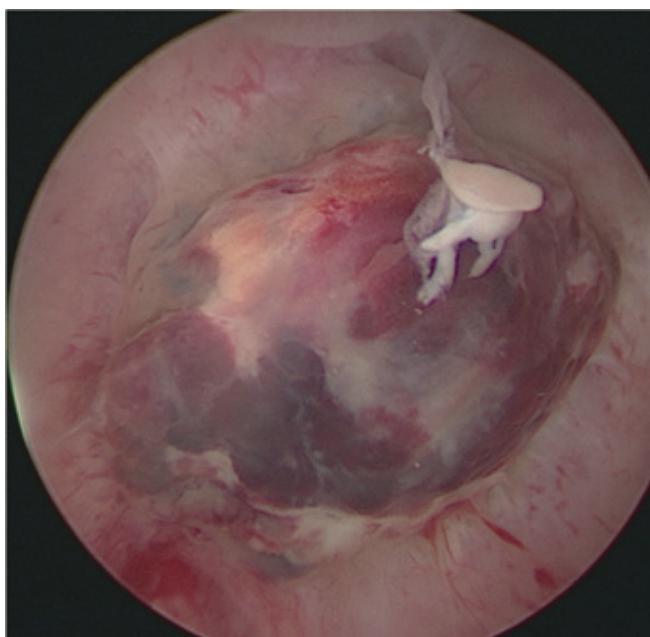
Massives Polyhydramnion mit maximaler Tiefe von 21cm (A), eine hypertrophe Kardiomyopathie (B) und dopplersonographisch hohe Flussgeschwindigkeiten in

der A. umbilicalis ( $V_{max}$  66 cm/s) (C), der A. cerebi media ( $V_{max}$  80 cm/s) (D) und im Ductus venosus (PSV 61 cm/s), dort mit erhöhter Pulsatilität (E). Die Ursache des Polyhydramnions ist auf den Bildern erkennbar! (Bilder gemacht mit GE E10, BT17).

Antworten an: [severine.kupschke@ksb.ch](mailto:severine.kupschke@ksb.ch)

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

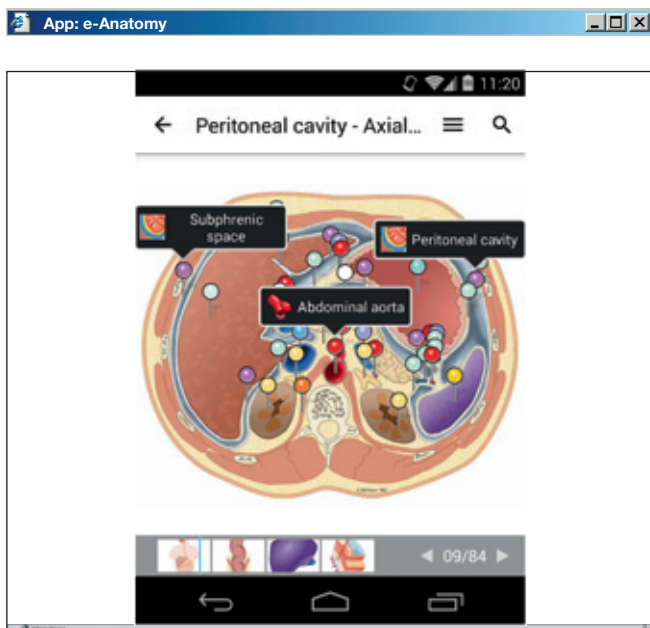
## Vaskularisierter Plazentapolyp



Es handelt sich um einen hypervaskularisierten Plazentapolypen. Wir haben uns zur Resektion ohne Embolisation entschieden. Die Operation verlief komplikationslos und die Histologie bestätigte die Verdachtsdiagnose. Ein erhöhter B-HCG Wert war nicht nachweisbar, hingegen waren interessanterweise PAPP-A und PIGF messbar? erhöht? erniedrigt?

Beide Proteine sind nicht ausschliesslich mit einer Schwangerschaft assoziiert, wurden aber bisher nicht im Rahmen der Untersuchung von vaskulären Plazentapolypen beschrieben.

Lesen Sie auch im „Forum“ in diesem Heft!

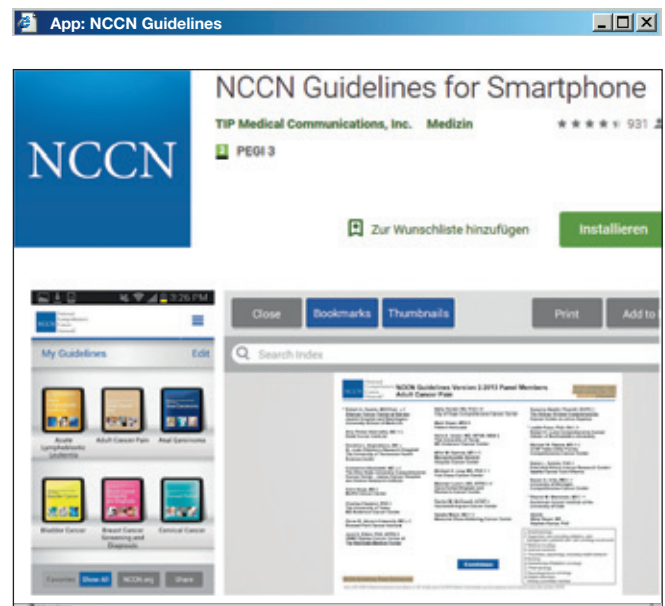


Es ist als Gynäkologin oder Gynäkologe nicht immer einfach CT- oder MRT-Bilder richtig zu interpretieren. Die App e-Anatomy ist ein komplettes Nachschlagewerk für menschliche Anatomie. Die App enthält tausende von Röntgen-, CT-, MRT-, illustrierte und laparoskopische Bilder und Diagramme.

Die App kann sowohl im Apple Store wie in Google Play heruntergeladen werden. Für das Laden der Bilder beim Installieren der Anwendung ist eine WLAN-Verbindung erforderlich. Voraussetzung für die Nutzung ist ein kostenpflichtiges Online-Abonnement, ein kostenfreier Test der graphischen Darstellung von mehr als 5 000 medizinischen und anatomischen Bildern kann jedoch vor dem Kauf des detaillierten Anatomieatlas installiert werden.

Zusätzlich steht allen Anwendern eine Desktop-Version mit etwas weniger Funktionen kostenfrei zur Verfügung: <https://www.imaios.com/de/e-Anatomy>.

*m.d.m.*



Die App des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) ist Ihr digitaler Zugriff auf die NCCN Guidelines. Die App kann sowohl in Google Play als auch im Apple Store heruntergeladen werden. Die Richtlinien sind alphabetisch aufgelistet und können per Klick heruntergeladen werden. Zur Nutzung ist eine kostenfreie Registrierung auf NCCN.org erforderlich. Sprache: Englisch.

*m.d.m.*

Prof. Annette Kuhn im Gespräch mit Stephan Märki Intendant Konzert Theater Bern

## Theater heute



### Curriculum Vitae

Stephan Märki ist in Bern geboren und in Basel aufgewachsen. Er war zunächst als Fotograf und Journalist tätig, bevor er in München eine Schauspielausbildung absolvierte. Nach zahlreichen Rollen für Theater und Film gründete er 1985 das Teamtheater in München, dem er sowohl als Geschäftsführer wie auch als künstlerischer Leiter vorstand. 1993 bis 1997 war er Intendant des Hans-Otto-Theaters Potsdam, worauf er als freier Regisseur arbeitete und u.a. am Max Reinhardt-Seminar in Wien sowie an den Universitäten St.Gallen und Zürich unterrichtete. Von 2000 bis 2012 war Stephan Märki Generalintendant des Deutschen Nationaltheaters Weimar, währenddessen er u. a. in Weimar bei Strauss' Elektra und Puccinis Tosca sowie Schillers Wilhelm Tell auf dem Rütli oder bei Verdis Don Carlo in Gelsenkirchen Regie führte.

In der Spielzeit 2011/2012 führte er gemeinsam mit Marcel Brüllhart das Berner Symphonieorchester und das Stadttheater Bern zum Vierspartenhaus bestehend aus Konzert, Oper, Schauspiel und Tanz zusammen. Ab der Spielzeit 2012/2013 übernahm er die Intendanz von Konzert Theater Bern.

Mit Wagners Lohengrin gab er 2015 sein Debüt als Opernregisseur am eigenen Haus und inszeniert in der Spielzeit 2017/2018 George Bizets Carmen.

**Frauenheilkunde aktuell:** Stephan – den Alltag eines Intendanten stellt man sich ein bisschen so vor, dass Du gegen 10.00 Uhr mal Kaffeetrinken und Zeitungslesen gehst (... schliesslich sind ja die Kritiken vom Vortag wichtig!!), dann mal zum Mittagessen mit wichtigen Leuten schreitest und Dich dann langsam parat machst, um abends den Premierenbesuchern die Hand zu schütteln und ein Gläschen zu trinken. Wie sieht ein typischer Tag bei dir wirklich aus?

**Stephan Maerki:** Im künstlerischen Bereich gibt es für die meisten Menschen keine geregelten Arbeitszeiten und auch kaum typische Tage, deshalb passt der Ausspruch eines Kollegen von mir hier ganz gut: „Ich weiß immer nicht, arbeite ich gerade oder nicht?“. Als Intendant ist man im Wesentlichen verantwortlich für das Lösen von Problemen, die ohne den Gesamtverantwortlichen nicht gelöst werden konnten. Das heißt: Im Normalfall geht mein Arbeitstag von neun Uhr bis 23 Uhr, beginnt mit Telefonaten, Probenbesuchen und Besprechungen und endet mit Probenbesuchen und Besprechungen und Telefonaten. Die Premieren selbst, an denen ich die Gäste begrüße, sind ja „nur“ das Ziel aller Arbeit, also die Ausnahme, und ergänzen die übliche Tagesroutine.

**Frauenheilkunde aktuell:** Welche von diesen Aufgaben macht Dir am meisten Spass?



**Stephan Maerki:** Das hängt immer von den Menschen ab, um die es geht. Aber der Beginn einer Produktion, der erste Probenstag, der mit der sogenannten Konzeptionsprobe beginnt, ist eigentlich das schönste: Dann liegt viel Nervosität, Anspannung und Aufregung in der Luft und alle Beteiligten sind voller Vorfreude und voll der Hoffnung auf eine perfekte Produktion. Da weiß man noch nichts von all den Problemen, die im Laufe der Wochen entstehen und gelöst werden müssen, und ist davon überzeugt, dass diesmal alles anders ist. Da dies allen Theaterleuten so geht, ist das jedes Mal eine völlig unwahrscheinliche, kollektive Freude.

Und oft ärgere ich mich den ganzen Tag über, wenn ich dann aber abends während einer Vorstellung hinter die Bühne gehe, mich neben das Inspizientenpult stelle von wo aus die ganz Vorstellung gesteuert wird, dem ganzen Treiben neben hinter und auf der Bühne beiwohne, einen Blick in den vollbesetzten Zuschauerraum oder Orchestergraben werfe, einige Worte mit Zuschauern oder Gästen, dem Dirigenten, Künstler Beleuchter oder Techniker gewechselt habe, dann weiss ich wieder warum und wozu ich das tu und alles ist gut (*schmunzelt*).

**Frauenheilkunde aktuell:** Wie kannst Du bei soviel Arbeit entspannen?

**Stephan Maerki:** Meine Lieblingsbeschäftigung ist eigentlich das Gucken – das ist natürlich im Theateralltag wichtig, weil ein großer Teil meiner Arbeit darin besteht, die Entwicklungsprozesse von Produktionen im Auge zu behalten und zu beurteilen; aber das bloße Gucken in die Natur – das entspannt mich sehr. Das kann ich stundenlang. Doch um mit Ödön von Horváth zu sagen: Eigentlich bin ich ganz anders, ich komme nur so selten dazu.

**Frauenheilkunde aktuell:** Wieviele Wochenarbeitsstunden in etwa hast Du – haben der Musiktheaterdirektor, ein Schauspieler, ein Tänzer, ein Dirigent?

**Stephan Maerki:** Abhängig beschäftigtes Bühnenperso-

nal, also Schauspieler und Tänzer, haben feste Maximalarbeitszeiten, die in Gesamtarbeitsverträgen definiert sind. Sie dürfen auf Probep Bühnen unter der Woche maximal vier Stunden vormittags und vier Stunden abends oder sieben Stunden am Stück probieren sowie vier Stunden an Samstagen. Für Bühnenproben darf die Zeit verlängert werden, aber nur bis maximal 23 Uhr. Die MusikerInnen und Chorleute haben wiederum andere Probenzeiten, bei allen Künstlern muss man aber noch das Üben, Einsingen und Textlernen dazu rechnen.

Selbstständiges künstlerisches Personal, also Regisseure und Dirigenten zum Beispiel, unterliegen keinen Maximalarbeitszeiten, künstlerisches Leitungspersonal – also ein Operndirektor oder ich – ebenso wenig. Ich denke mal, ich komme auf durchschnittlich 60–70 Stunden die Woche.

**Frauenheilkunde aktuell:** Wie bleiben Theater-Operkonzerte in Zeiten des Internets und des Lebens in der virtuellen Welt attraktiv? Manchmal hat man den Eindruck, dass das Durchschnittsalter der Besucher bei ca. 75 Jahren liegt. Was macht Ihr, um für junges und jüngstes Publikum auch attraktiv zu sein?

**Stephan Maerki:** Das erforschen wir aktuell gerade wieder durch eine repräsentative Besucherumfrage. Aber das subjektiv empfundene Durchschnittsalter hängt natürlich auch von der jeweiligen Veranstaltung ab. In klassischen Konzerten ist das Alter höher – aber das wäre nur problematisch, wenn niemand mehr nachwachsen würde, der in fortgeschrittenem Alter, in dem viele ja auch häufig erst beginnen, sich mit klassischer Musik zu beschäftigen. Dass alte Leute nicht in unsere Kinderkonzerte gehen, ausser mit ihren Enkelkindern, ist ja klar. Die Überalterung ist aber kein Problem der Kulturangebote, sondern eines unserer europäischen Gesellschaften, wir bilden es nur ab. Das ist die eine Seite. Die andere Seite ist, dass sich das Rezeptionsverhalten in den vergangenen Jahren enorm verändert hat – alles heterogenisiert und partikularisiert sich, auch in der Kulturrezeption. Wir sprechen

schon lange nicht mehr von „dem Publikum“, sondern von seiner Vervielfältigung: von „Publika“. Diesen bieten wir unterschiedliche Angebote, in der altersgerechten Zielgruppenansprache (Beispiel Sitzkissenkonzerte für Kleinkinder) wie in der künstlerischen Ansprache: als Stadttheater haben wir einen Auftrag, der von Repertoirepflege bis zur Förderung künstlerischer Avantgarde reicht, da segregiert sich das Publikum von ganz allein – und jemand, der klassische italienische Oper liebt, wird vermutlich nicht in einen Performanceabend gehen, weshalb vorstellungsbezogen das jeweilige Publikum homogener erscheint, als unser Publikum in Gänze ist. Und so weiten wir unser Angebot für junge, jüngere und jüngste Leute immer mehr aus, weil die Nachfrage enorm ist. Die Digitalisierung ist für uns eine andere Herausforderung, die – aus unserer Sicht – weniger den Musik- oder Theaterabend an sich betrifft, sondern vielmehr die Präsenz von Theater, Tanz und Konzert im allgemeinen öffentlichen Bewusstsein. Mit der gravierenden Veränderung des Informationsverhaltens liegt es an uns, sichtbar zu bleiben, also auch in der digitalen Welt. Daran arbeiten wir aktuell mit Hochdruck und wollen im Laufe der neuen Saison mit einem neuen digitalen Vermittlungsformat, das wir „Vierte Wand“ genannt haben, online gehen.

**Frauenheilkunde aktuell:** Gibt es im Schauspiel-bei den Opernsängern-Orchester-Ballett Nachwuchsprobleme oder bestimmte Nachwuchsförderungsprogramme?

**Stephan Maerki:** Es bedarf keiner Nachwuchsförderungsprogramme. Mit der zunehmenden „Singularisierung“ (so nennt der Kulturosoziologe Andreas Reckwitz diese Entwicklung – der übrigens nächstes Jahr bei uns im Rahmen der „Berner Reden“ zu Gast sein wird) steigt auch das Interesse, sich künstlerisch darzustellen. Hier obliegt den künstlerischen Hochschulen die Aufgabe zur Talententdeckung, ein Nachfrageproblem haben sie nicht, ganz im Gegenteil.

**Frauenheilkunde aktuell:** Wie finanziert sich das Kon-

zert Theater Bern – wieviel Prozent in etwa machen die Einnahmen durch Veranstaltungen aus, wieviel ist Sponsoring und durch wen und wie erreicht das Theater Sponsoren?

**Stephan Maerki:** Wir sind in erster Linie eine subventionierte Institution wie alle öffentlichen Einrichtungen. 20 Prozent unseres Gesamtvolumens müssen wir selbst erwirtschaften – uns ganz über Einnahmen zu finanzieren ist mit unserem Leistungsauftrag und unserem gesellschaftlichen Auftrag nicht möglich. Denn wir sollen ja gerade nicht ein Musical wie „Lion King“ produzieren, sondern haben einen kulturellen und einen – im altmodischen, durchaus Schillerschen Sinn: Erziehungsauftrag. Wir müssen uns aber verstärkt damit auseinandersetzen, dass der Wille der Öffentlichkeit, sich dies zu leisten, geringer wird; das drückt sich in erster Linie durch wachsende Einnahmequoten aus. Sponsoring ist auch immer eine ortsgebundene Frage und hängt auch von der Industriedichte und der jeweiligen lokalen Tradition ab. In Basel beispielsweise ist der Neubau des Schauspiel-Theaters durch fünf Baslerinnen finanziert worden, privat. In Bern konnte man sich mit viel Mühen und Abstimmungskämpfen dazu durchringen, eine dringend notwendige Sanierung auf Minimalbasis zu finanzieren. Hier hat das Mäzenatentum keine so ausgeprägte Tradition. Aber wir haben großzügige private Stiftungen sowie gute Kontakte zu Sponsoren, die wir mit fantastischen Mitarbeitern pflegen und immer wieder neue hinzugewinnen, oft auch in Gegengeschäften.

**Frauenheilkunde aktuell:** Wieviele Angestellte hat das KTB, wieviele Nationalitäten sind beteiligt, und wie funktioniert bei so vielen verschiedenen kulturellen Hintergründen die Zusammenarbeit?

**Stephan Maerki:** Wir sind ca. 550 Leute aus 34 Nationen und 13 Kantonen. Die größten kulturellen Konflikte, die wir haben, sind interkantonale (*lacht*). Kulturelle Konflikte habe ich noch nie erlebt, viel häufiger aber Konflikte

zwischen den Geschlechtern; hier hat die doch sehr männliche Schweiz natürlich auch einen verhältnismäßig großen Nachholbedarf.

**Frauenheilkunde aktuell:** Gibt es schweizweite – internationale? – Absprachen – Kongresse? – hinsichtlich der Jahresprogramme, und wie lange im Voraus werden die Jahresprogramme geplant?

**Stephan Maerki:** Beides, schweizweit und international, spartenspezifisch ebenso wie für die einzelnen Berufsgruppen. Ich bin zum Beispiel auch Präsident des Schweizerischen Bühnenverbands und bereite als solcher gerade die Jahrestagung für November vor; das Thema steht schon: es behandelt die Digitalisierung und die Veränderung der kulturellen Theaterwahrnehmung in Feuilletons und Internet. An diese Jahrestagung kommen immer auch Kollegen aus den anderen deutschsprachigen Theaterräumen und einmal jährlich, immer im April, treffen sich die Vertreter der nationalen Verbände zum Austausch.

**Frauenheilkunde aktuell:** Ich habe mal gehört, dass die Dauer des Applauses gemessen wird: ist das richtig, was macht Ihr mit diesen Messungen, und gibt es auch im Theater noch mehr „Statistik“?

**Stephan Maerki:** Die Applausdauermessung ist eher ein internes Gimmick, das für gar nichts verwendet wird, denn es gibt ganz andere Faktoren, um den Erfolg oder Misserfolg einer Produktion zu messen. Aber natürlich haben wir x Statistiken – von den Besucherzahlen, die auf verschiedene Faktoren hin analysiert werden, über die Nutzer all unserer digitalen und Printmedien, Einnahmestatistiken, Geschlechter-, Alter-, Herkunftsstatistiken – wir kennen unser Publikum sehr gut und bemühen uns, ein entsprechendes Programm zu machen; denn insofern hat sich seit Goethe noch nicht viel geändert, der in seiner immer wieder erschreckenden Präzision die Aufgabe des Theaterleiters im „Faust“ in diese Frage steckt: „Wie machen wir’s, dass alles frisch und neu und mit Bedeutung auch gefällig sei?“ – Das ist, was schon immer vom Theater erwartet wurde: alles.

**Frauenheilkunde aktuell:** Nun zum Schluss – wie würdest Du das Programm vom KTB für die nächste Saison beschreiben, wenn Du alle Sparten einbeziehst?

**Stephan Maerki:** Ich glaube und hoffe, dass es in der Gesamtheit schon dieser Faustschen Frage entspricht: Wir haben Gefälliges, Neues, Frisches und Bedeutendes. Das Seltene ist ja, dass einem alles in einem gelingt. Das passiert selten, ist dann aber das größte Theaterglück.

**Frauenheilkunde aktuell:** Ich wünsche Dir viel Erfolg dabei und bedanke mich herzlich für dieses Interview!